

PROTEÍNAS DE UNIÓN TRIESPECÍFICAS, MÉTODOS Y USOS DE LAS MISMAS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

- Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Núm. 62/831.572, presentada el 9 de abril de 2019, y la Solicitud EP Núm. EP 19306261.9, presentada el 2 de octubre de 2019, las divulgaciones de cada una de las cuales se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad.

PRESENTACIÓN DE LA LISTA DE SECUENCIAS EN ARCHIVO DE TEXTO ASCII

- El contenido de la siguiente presentación en archivo de texto ASCII se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad: un formato legible por ordenador (CRF) de la Lista de Secuencia (nombre de archivo: 183952032040SEQLIST.TXT, fecha de registro: 6 de abril de 2020, tamaño: 526 KB).

CAMPO

- La divulgación se refiere a proteínas de unión triespecíficas y/o trivalentes que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno que se unen específicamente a una o más proteínas diana, en donde un primer par de polipéptidos que forman la proteína de unión posee dominios variables dobles que tienen una orientación cruzada. La divulgación también se refiere a métodos para preparar proteínas de unión triespecíficas y/o trivalentes y a usos de tales proteínas de unión.

ANTECEDENTES

- Los productos bioterapéuticos basados en anticuerpos monoclonales se han convertido en una vía importante para el desarrollo de nuevos fármacos. La tecnología de anticuerpos monoclonales ofrece un direccionamiento específico, un suministro de señalización preciso y/o una carga útil a una población celular específica, y proporciona un efecto biológico duradero a través de sus funcionalidades Fc. Los esfuerzos en la ingeniería de anticuerpos han permitido desarrollar anticuerpos biespecíficos que combinan las especificidades de dos anticuerpos monoclonales para diversas aplicaciones biológicas, ampliando el alcance del desarrollo de fármacos de anticuerpos. Los anticuerpos neutralizantes recién descubiertos con mayor amplitud y potencia pueden proporcionar más opciones para desarrollar agentes bioterapéuticos para tratar enfermedades complejas tales como cáncer, artritis y/o trastornos inflamatorios.

La inmuno-oncología es un enfoque terapéutico emergente y prometedor para la gestión de la enfermedad en el cáncer. El sistema inmunológico es la primera línea de defensa contra el desarrollo y la progresión del cáncer. En la actualidad, existe una gran evidencia de que las células T pueden controlar el crecimiento tumoral y prolongar la supervivencia de los pacientes con cáncer en las etapas iniciales y tardías de la enfermedad. Sin embargo, las células T específicas de los tumores pueden estar limitadas de varias formas evitando que controlen la enfermedad.

Como parte de la inmunidad adaptativa humana, la inmunidad de las células T juega un papel crucial en el control de la infección viral y el cáncer, posiblemente eliminando las células infectadas y las células malignas que dan como resultado el aclaramiento de la infección viral o la cura del cáncer. En enfermedades infecciosas crónicas tales como la infección viral por Herpes (HSV, CMV, EBV, etc.), VIH, y VHB, los virus establecen su persistencia en seres humanos mediante diversos mecanismos que incluyen inmunosupresión, agotamiento de células T y establecimiento de latencia. Sin embargo, la infección viral generalmente induce inmunidad específica al antígeno viral, incluidas células T CD8 específicas de antígeno que pueden reconocer fácilmente las células infectadas para su control o destrucción a través de procesos de destrucción mediados por la liberación de citocinas o células T citotóxicas (CTL).

Así, la activación y/o amplificación de células T específicas de antígeno viral in vivo y/o ex vivo pueden proporcionar estrategias terapéuticas contra infecciones virales crónicas.

Todas las referencias citadas en la presente memoria, incluidas las solicitudes de patente, las publicaciones de patentes y los números de acceso de UniProtKB/Swiss-Prot, se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad, como si se indicara que cada referencia individual estuviera incorporada como referencia de forma específica e individual.

BREVE COMPENDIO

Para satisfacer estas y otras necesidades, en la presente memoria se proporcionan proteínas de unión triespecíficas (p. ej., anticuerpos) que forman tres sitios de unión a antígeno. Estas proteínas de unión se pueden unir específicamente a una, dos o tres dianas o proteínas diana antigénicas, tales como CD28, CD3, y una proteína diana tumoral. Algunos tumores expresan antígenos específicos. Por ejemplo, la amplificación y expresión en exceso de HER2 se puede encontrar en subtipos moleculares de cáncer de mama, y también en carcinomas de estómago,

ovario, pulmón y próstata. La activación óptima de las células T requiere dos factores:

1. Reconocimiento de antígenos y 2. Coestimulación. Utilizando las proteínas de unión trispecíficas de HER2/CD28xCD3 trispecíficas descritas en la presente memoria, la señal 1 es proporcionada por un sitio de unión anti-CD3 agonista, y la

5 la señal 2 es proporcionada por un sitio de unión anti-CD28 agonista. La proteína de unión trispecífica recluta células T al tumor a través de HER2, CD38, o un sitio de unión que reconoce otra proteína diana tumoral y activa las células T comprometidas a través de anti-CD3 y -CD28. La activación resultante induce el potencial de destrucción de las células inmunitarias contra las células tumorales cercanas.
10 Además, los sitios de unión anti-CD3 se describen con unión de alta afinidad a polipéptidos CD3 humanos y se eliminan las posibles responsabilidades de fabricación (p. ej., sitios de desamidación).

Adicionalmente, en la presente memoria se proporcionan anticuerpos trispecíficos anti-CD38/CD28xCD3 que fueron desarrollados y evaluados por su
15 potencial en la activación de células T, y posterior proliferación y/o amplificación de células T específicas de antígeno. Estos Ab trispecíficos pueden expandir eficazmente las poblaciones de memoria y efectoras CD4 y CD8, incluidas las células T CD8 de memoria central y efectora específicas de antígeno in vitro. Específicamente, se demostró la expansión in vitro de células memoria central y de
20 memoria efectora CD8 específicas de CMV, EBV, VIH-1, influenza. Los anticuerpos trispecíficos anti-CD38/CD28xCD3 descritos en la presente memoria exhibieron propiedades novedosas al comprometer CD3/CD28/CD38, proporcionando vías de señalización para estimular y expandir las células T, que pueden ofrecer una estrategia eficaz para tratar enfermedades infecciosas crónicas tales como
25 infecciones por HSV, CMV, EBV, VIH-1 y VHB.

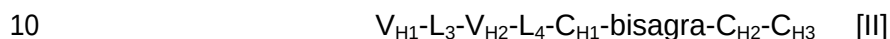
Para satisfacer estas y otras necesidades, en la presente memoria se ofrecen proteínas de unión que unen a polipéptidos CD38 (p. ej., polipéptidos CD38 humanos y de mono cinomolgo), incluidas proteínas de unión monoespecíficas, biespecíficas o trispecíficas con al menos un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido
30 CD38. Ventajosamente, estas proteínas de unión tienen la capacidad de reclutar células T a las proximidades de las células cancerosas, para activar posteriormente las células T y promover que las células T activadas destruyan las células cancerosas adyacentes a través de un mecanismo de Granzima/Perforina, proporcionando un modo de acción diferente para la actividad antitumoral de anticuerpos anti-CD38 tales
35 como DARZALEX® (daratumumab). Por otra parte, la capacidad de unirse a polipéptidos CD38 tanto humanos como de mono cinomolgo permite que las

proteínas de unión se prueben fácilmente en estudios toxicológicos preclínicos, p. ej., para evaluar sus perfiles de seguridad para su posterior uso clínico.

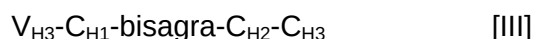
En algunas modalidades, en la presente memoria se proporcionan proteínas de unión que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas que forman los tres sitios de unión a antígeno, en donde una primera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



y una segunda cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



una tercera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



y una cuarta cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



en donde:

- V_{L1} es un primer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;
- V_{L2} es un segundo dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;
- V_{L3} es un tercer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;
- V_{H1} es un primer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;
- V_{H2} es un segundo dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;
- V_{H3} es un tercer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;
- C_L es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina;
- C_{H1} es un dominio constante de cadena pesada C_{H1} de inmunoglobulina;
- C_{H2} es un dominio constante de cadena pesada C_{H2} de inmunoglobulina;
- C_{H3} es un dominio constante de cadena pesada C_{H3} de inmunoglobulina;
- bisagra es una región bisagra de inmunoglobulina que conecta los dominios C_{H1} y C_{H2} ; y

L_1 , L_2 , L_3 y L_4 son conectores de aminoácidos;

en donde el polipéptido de fórmula I y el polipéptido de fórmula II forman un par de cadena ligera-cadena pesada cruzadas; y

en donde V_{H1} y V_{L1} forman un primer sitio de unión a antígeno;

en donde V_{H2} y V_{L2} forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3, en donde el dominio V_{H2} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una

secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57), y el dominio V_{L2} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHX₁NX₂X₃TY, en donde X₁ es E o Q, X₂ es A o L, y X₃ es Q, R, o F (SEQ ID NO: 180), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65); y en donde V_{H3} y V_{L3} forman un tercer sitio de unión a antígeno.

10 En algunas modalidades, el primer sitio de unión a antígeno se une a un polipéptido CD28. En algunas modalidades, el dominio V_{H1} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYTFTSYY (SEQ ID NO: 49), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPGNVNT (SEQ ID NO: 50), y una secuencia CDR-H3 que
15 comprende la secuencia de aminoácidos de TRSHYGLDWNFDV (SEQ ID NO: 51), y el dominio V_{L1} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QNIYVW (SEQ ID NO: 52), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KAS (SEQ ID NO: 53), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQGQTYPY (SEQ ID
20 NO: 54). En algunas modalidades, el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCASGYTFTSYYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPG NVNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFD VWGKGTTTVTVSS (SEQ ID NO: 91), y/o el dominio V_{L1} comprende la secuencia de
25 aminoácidos de DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLH TGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDIATYYCQQGQTYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 92).

En algunas modalidades, la secuencia CDR-L1 del dominio V_{L2} comprende
30 una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en QSLVHQNAQTY (SEQ ID NO: 59), QSLVHENLQTY (SEQ ID NO: 60), QSLVHENLFTY (SEQ ID NO: 61), y QSLVHENLRTY (SEQ ID NO: 62). En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende un sitio de unión a antígeno que comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH)
35 de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una secuencia CDR-H2 que

comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57); y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia

5 de aminoácidos de QSLVHQNAQTY (SEQ ID NO: 59), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65). En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende un sitio de unión a antígeno que comprende: un dominio variable de

10 cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57); y/o un dominio variable de

15 cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHENLQTY (SEQ ID NO: 60), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65). En algunas modalidades, una proteína de unión

20 de la presente divulgación comprende un sitio de unión a antígeno que comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que

25 comprende la secuencia de aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57); y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHENLFTY (SEQ ID NO: 61), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia CDR-L3 que

30 comprende la secuencia de aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65). En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende un sitio de unión a antígeno que comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una secuencia CDR-

35 H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de

- RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57); y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHENLRTY (SEQ ID NO: 62), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia
- 5 CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65). En algunas modalidades, el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de
- QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWVRQAPGKQLEWVAQIK
DKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALS
- 10 PFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 93), y/o el dominio V_{L2} comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en
- DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHQNAQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYK
VSNRFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTK
VEIK (SEQ ID NO: 95),
- 15 DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYK
VSNRFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTK
VEIK (SEQ ID NO: 96),
- DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLFTYLSWYLQKPGQSPQSLIYK
VSNRFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTK
- 20 VEIK (SEQ ID NO: 97), y
- DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLRTYLSWYLQKPGQSPQSLIYK
VSNRFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTK
VEIK (SEQ ID NO: 98). En algunas modalidades, el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de
- 25 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWVRQAPGKQLEWVAQIK
DKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALS
PFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 93) o
- QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWVRQAPGKQLEWVAQIK
DKSNSYATYYASSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALS
- 30 PFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 302), y/o el dominio V_{L2} comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en
- DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHQNAQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYK
VSNRFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTK
VEIK (SEQ ID NO: 95),
- 35 DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYK
VSNRFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTK

VEIK (SEQ ID NO: 96),

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLFTYLSWYLQKPGQSPQSLIYK
VSNRFGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTK
VEIK (SEQ ID NO: 97), y

- 5 DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLRTYLSWYLQKPGQSPQSLIYK
VSNRFGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTK
VEIK (SEQ ID NO: 98). En algunas modalidades, una proteína de unión de la
presente divulgación comprende un sitio de unión a antígeno que comprende: un
dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la
10 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93, y/o un dominio variable de cadena
ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID
NO: 95. En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación
comprende un sitio de unión a antígeno que comprende: un dominio variable de
cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos
15 de SEQ ID NO: 302, y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo
que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 95. En algunas
modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende un sitio
de unión a antígeno que comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH)
de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93, y/o
20 un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96. En algunas modalidades, una
proteína de unión de la presente divulgación comprende un sitio de unión a
antígeno que comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de
anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93, y/o un
25 dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia
de aminoácidos de SEQ ID NO: 97. En algunas modalidades, una proteína de unión
de la presente divulgación comprende un sitio de unión a antígeno que comprende:
un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93, y/o un dominio variable de cadena
30 ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID
NO: 98.

- En algunas modalidades, el tercer sitio de unión a antígeno se une a una
proteína diana tumoral. En algunas modalidades, la proteína diana tumoral es un
polipéptido CD38 (p. ej., un polipéptido CD38 humano). En algunas modalidades,
35 la proteína diana tumoral es un polipéptido HER2 (p. ej., un polipéptido HER2
humano). En algunas modalidades, una proteína diana tumoral de la presente

divulgación incluye, sin limitación, A2AR, APRIL, ATPDasa, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H4 (también conocida como VTCN1), B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2 (también conocida como MCP-1), CCL3 (también conocida como MIP-1a), CCL4 (también conocida como MIP-1b), CCL5 (también conocida como RANTES), CCL7 (también conocida como MCP-3), CCL8 (también conocida como mcp-2), CCL11 (también conocida como eotaxina), CCL15 (también conocida como MIP-1d), CCL17 (también conocida como TARC), CCL19 (también conocida como MIP-3b), CCL20 (también conocida como MIP-3a), CCL21 (también conocida como MIP-2), CCL24 (también conocida como MPIF-2/eotaxina-2), CCL25 (también conocida como TECK), CCL26 (también conocida como eotaxina-3), CCR3, CCR4, CD3, CD19, CD20, CD23 (también conocida como FCER2, un receptor para IgE), CD24, CD27, CD28, CD38, CD39, CD40, CD70, CD80 (también conocida como B7-1), CD86 (también conocida como B7-2), CD122, CD137 (también conocida como 41BB), CD137L, CD152 (también conocida como CTLA4), CD154 (también conocida como CD40L), CD160, CD272, CD273 (también conocida como PDL2), CD274 (también conocida como PDL1), CD275 (también conocida como B7H2), CD276 (también conocida como B7H3), CD278 (también conocida como ICOS), CD279 (también conocida como PD-1), CDH1 (también conocida como E-cadherina), quitinasa, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1 (también conocida como M-CSF), CSF-2 (también conocida como GM-CSF), CSF-3 (también conocida como GCSF), CX3CL1 (también conocida como SCYD1), CXCL12 (también conocida como SDF1), CXCL13, CXCR3, DNGR-1, ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa 1, EGFR, ENTPD1, FCER1A, FCER1, FLAP, FOLH1, Gi24, GATR, GITRL, GM-CSF, Her2, HHLA2, HMGB1, HVEM, ICOSLG, IDO, IFN α , IgE, IGF1R, IL2Rbeta, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb (también conocida como un receptor para IL25), IL18, IL22, IL23, IL25, IL27, IL33, IL35, ITGB4 (también conocida como integrina b4), ITK, KIR, LAG3, LAMP1, leptina, LPFS2, MHC de clase II, MUC-1, NCR3LG1, NKG2D, NTPDasa-1, OX40, OX40L, PD-1H, receptor plaquetario, PROM1, S152, SISP1, SLC, SPG64, ST2 (también conocida como receptor para IL33), STEAP2, Syk quinasa, TACI, TDO, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP (también conocida como co-receptor para IL7Ra), TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, WUCAM, y XCR1 (también conocida como GPR5/CCXCR1). En algunas modalidades, una o más de las dianas antigénicas anteriores son dianas antigénicas humanas.

En algunas modalidades, el tercer sitio de unión a antígeno se une a un polipéptido CD38 humano. En algunas modalidades, el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYTFTSYA (SEQ ID NO: 13), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPGQGGT (SEQ ID NO: 14), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARTGGLRRAYFTY (SEQ ID NO: 15), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSVSSYGQGF (SEQ ID NO: 16), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de GAS (SEQ ID NO: 17), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQNKEDPWT (SEQ ID NO: 18). En algunas modalidades, el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYTLTEFS (SEQ ID NO: 19), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de FDPEDGET (SEQ ID NO: 20), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de TTGRFFDWF (SEQ ID NO: 21), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSVISRF (SEQ ID NO: 22), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de GAS (SEQ ID NO: 23), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQDSNLPIT (SEQ ID NO: 24). En algunas modalidades, el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYAFTTYL (SEQ ID NO: 25), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de INPGSGST (SEQ ID NO: 26), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARYAYGY (SEQ ID NO: 27), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QNVGTA (SEQ ID NO: 28), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 29), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQYSTYPFT (SEQ ID NO: 30). En algunas modalidades, el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYSFTNYA (SEQ ID NO: 31), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de ISPYYGDT (SEQ ID NO: 32), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARRFEGFYYSMDY (SEQ ID NO: 33), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHSNGNTY (SEQ ID NO: 34), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 35), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia

de aminoácidos de SQSTHVPLT (SEQ ID NO: 36).

En algunas modalidades, el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFSSYG (SEQ ID NO: 37), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IWYDGSNK (SEQ ID NO: 38), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARDPGLRYFDGGMDV (SEQ ID NO: 39), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QGISSY (SEQ ID NO: 40), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de AAS (SEQ ID NO: 41), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQLNSFPYT (SEQ ID NO: 42).

En algunas modalidades, el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFSSYG (SEQ ID NO: 43), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IWYDGSNK (SEQ ID NO: 44), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARMFRGAFDY (SEQ ID NO: 45), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QGIRND (SEQ ID NO: 46), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de AAS (SEQ ID NO: 47), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de LQDYIYYPT (SEQ ID NO: 48).

En algunas modalidades, el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVKEAPGQRLEWIGYIYP GQGGTNYNQKFQGRATLTADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCARTGGLRRAY FTYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 79), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de DIVLTQSPATLSLSPGERATISCRASQSVSSYGQGFMHWYQQKPGQPPRLLIYG ASSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISPLEDFAVYYCQQNKEDPWTFGGGTKL EIK (SEQ ID NO: 80).

En algunas modalidades, el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSQGYTLTEFSIHWRQAPGQGLEWMGGFD PEDGETIYAQKFQGRVIMTEDTSTDYMEMNSLRSEDTAIYYCTTGRRFFDWWF GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 81), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de EIILTQSPAILSLSPGERATLSCRASQSVISRFLSWYQVKPGLAPRLLIYGASTRAT GIPVRFSGSGSGTDFSLTISSLQPEDCAVYYCQQDSNLPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 82).

En algunas modalidades, el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYAFTTYLVEWIRQRPQGQLEWMGVINP
 GSGSTNYAQKFQGRVTMTVDRSSTTAYMELSRLRSDDTAVYYCARYAYGYWG
 QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 83), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia de
 aminoácidos de

5 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVGTAVAWYQQKPGKSPKQLIYSASNR
 YTGVPSTRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDLATYYCQQYSTYPFTFGQGTKLEIK
 (SEQ ID NO: 84). En algunas modalidades, el dominio V_{H3} comprende la secuencia
 de aminoácidos de

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMVWRQAPGKGLEWVAVIW
 10 YDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYHCARDPGLRYFD
 GGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 87), y/o el dominio V_{L3} comprende la
 secuencia de aminoácidos de

DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIFAASTLHS
 GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQLNSFPYTFGQGTKLEIK (SEQ
 15 ID NO: 88). En algunas modalidades, el dominio V_{H3} comprende la secuencia de
 aminoácidos de

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIW
 YDGSNKYYADSVKGRFTISGDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMFRGAFD
 YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 89), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia de
 20 aminoácidos de

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ
 SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDSATYYCLQDYIYYPTFGQGTKVEIK
 (SEQ ID NO: 90). En algunas modalidades, el dominio V_{H3} comprende la secuencia
 de aminoácidos de

25 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFTNYAVHWVRQAPGQGLEWMGVIS
 PYYGDTTYAQKFQGRVTMTVDKSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCARRFEGFY
 SMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 85), y/o el dominio V_{L3} comprende la
 secuencia de aminoácidos de

DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRPSQSLVHSNGNTYLNWYQQRPGQSPKLLIY
 30 KVSRRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPLTFGGGTK
 VEIK (SEQ ID NO: 86).

En algunas modalidades, la primera cadena polipeptídica comprende la
 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 156 o una secuencia de aminoácidos
 que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 156;
 35 la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ
 ID NO: 157 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 157; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 158 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 158; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 159 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 159. En algunas modalidades, la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 160 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 160; la segunda

10 cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 161 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 161; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162;

15 y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 163 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 163. En algunas modalidades, la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 164 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de

20 aminoácidos de SEQ ID NO: 164; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 165 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 165; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 166 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la

25 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 166; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167. En algunas modalidades, la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168 o una secuencia de aminoácidos

30 que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 169 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 169; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170 o una secuencia de

35 aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 171 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171. En algunas modalidades, la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 172 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 172; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 173 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 173; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 175 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 175. En algunas modalidades, la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 177 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 177; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 178 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 178; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 179 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 179. En algunas modalidades, la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 181 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 181; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 182 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 182; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 183 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 183; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 184 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 184. En algunas modalidades, la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 185 o una secuencia de aminoácidos que es al menos

95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 185; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 186 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 186; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 187 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 187; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188.

En algunas modalidades, el tercer sitio de unión a antígeno se une a un polipéptido HER2 humano. En algunas modalidades, el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIKDTY (SEQ ID NO: 1) o GFNIRDY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTNGYT (SEQ ID NO: 3), IYPTQGYT (SEQ ID NO: 4), o IYPTNAYT (SEQ ID NO: 5), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGDGFYAMDY (SEQ ID NO: 6), SRWGGEFYGAMDY (SEQ ID NO: 7), o SRWGGSGFYAMDY (SEQ ID NO: 8), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVNTA (SEQ ID NO: 9) o QDVQTA (SEQ ID NO: 10), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12). En algunas modalidades, el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIKDTY (SEQ ID NO: 1), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTNGYT (SEQ ID NO: 3), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGDGFYAMDY (SEQ ID NO: 6), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVNTA (SEQ ID NO: 9), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12). En algunas modalidades, el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIRDY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTQGYT (SEQ ID NO: 4), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGEFYGAMDY (SEQ ID NO: 7), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia

CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVNTA (SEQ ID NO: 9), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12). En algunas modalidades, el dominio

5 V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIRDTY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTNAYT (SEQ ID NO: 5), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGS GFYAMDY (SEQ ID NO: 8), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia

10 CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVNTA (SEQ ID NO: 9), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12). En algunas modalidades, el dominio

15 V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIRDTY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTQGYT (SEQ ID NO: 4), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGS GFYAMDY (SEQ ID NO: 8), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia

20 CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVNTA (SEQ ID NO: 9), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12). En algunas modalidades, el dominio

25 V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIRDTY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTNAYT (SEQ ID NO: 5), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGE GFYAMDY (SEQ ID NO: 7), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia

30 CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVNTA (SEQ ID NO: 9), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12). En algunas modalidades, el dominio

35 V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIKDTY (SEQ ID NO: 1), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTNGYT (SEQ ID NO: 3), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGE DGFYAMDY (SEQ ID NO: 6), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia

CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVQTA (SEQ ID NO: 10), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12). En algunas modalidades, el dominio

5 V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de
 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT
 NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAM
 DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 72),
 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT
 10 QGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGEGFYAM
 DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 73),
 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT
 QGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGSGFYAM
 DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 74),
 15 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT
 NAYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGSGFYAM
 DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 75), o
 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT
 NAYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGEGFYAM
 20 DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 76), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia
 de aminoácidos de
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLY
 SGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK
 (SEQ ID NO: 77) o
 25 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVQTAFAVWYQQKPGKAPKLLIYSASFLY
 SGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK
 (SEQ ID NO: 78). En algunas modalidades, el dominio V_{H3} comprende la secuencia
 de aminoácidos de
 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT
 30 NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAM
 DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 72), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia
 de aminoácidos de
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLY
 SGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK
 35 (SEQ ID NO: 77). En algunas modalidades, el dominio V_{H3} comprende la secuencia
 de aminoácidos de

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDYIHWRQAPGKGLEWVARIYPT
QGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGEGFYAM
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 73), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia
de aminoácidos de

- 5 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLY
SGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGKVEIK
(SEQ ID NO: 77). En algunas modalidades, el dominio V_{H3} comprende la secuencia
de aminoácidos de

- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDYIHWRQAPGKGLEWVARIYPT
10 NAYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGSGFYAM
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 75), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia
de aminoácidos de

- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLY
SGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGKVEIK
15 (SEQ ID NO: 77). En algunas modalidades, el dominio V_{H3} comprende la secuencia
de aminoácidos de

- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDYIHWRQAPGKGLEWVARIYPT
QGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGSGFYAM
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 74), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia
20 de aminoácidos de

- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLY
SGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGKVEIK
(SEQ ID NO: 77). En algunas modalidades, el dominio V_{H3} comprende la secuencia
de aminoácidos de

- 25 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDYIHWRQAPGKGLEWVARIYPT
NAYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGEGFYAM
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 76), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia
de aminoácidos de

- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLY
30 SGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGKVEIK
(SEQ ID NO: 77). En algunas modalidades, el dominio V_{H3} comprende la secuencia
de aminoácidos de

- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWRQAPGKGLEWVARIYPT
NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAM
35 DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 72), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia
de aminoácidos de

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVQTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLY
SGVPSRFRSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 78).

En algunas modalidades, la primera cadena polipeptídica comprende la
5 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 100 o una secuencia de aminoácidos
que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 100;
la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ
ID NO: 101 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 101; la tercera cadena polipeptídica
10 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102 o una secuencia de
aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ
ID NO: 102; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de
aminoácidos de SEQ ID NO: 103 o una secuencia de aminoácidos que es al menos
95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103. En algunas
15 modalidades, la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de
aminoácidos de SEQ ID NO: 104 o una secuencia de aminoácidos que es al menos
95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104; la segunda
cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 105
o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de
20 aminoácidos de SEQ ID NO: 105; la tercera cadena polipeptídica comprende la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 106 o una secuencia de aminoácidos
que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 106;
y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ
ID NO: 107 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la
25 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 107. En algunas modalidades, la primera
cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 112
o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de
aminoácidos de SEQ ID NO: 112; la segunda cadena polipeptídica comprende la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 113 o una secuencia de aminoácidos
30 que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 113;
la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ
ID NO: 114 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 114; y la cuarta cadena polipeptídica
comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 115 o una secuencia de
35 aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ
ID NO: 115. En algunas modalidades, la primera cadena polipeptídica comprende

la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 116 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 116; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 117 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la

5 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 117; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 118 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 118; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 119 o una secuencia de aminoácidos que es al menos

10 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 119. En algunas modalidades, la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 120 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 120; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 121

15 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 121; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ

20 ID NO: 123 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 123. En algunas modalidades, la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 124 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 124; la segunda cadena polipeptídica comprende la

25 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 125 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 125; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 126 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 126; y la cuarta cadena polipeptídica

30 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 127 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 127. En algunas modalidades, la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128;

35 la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131. En algunas modalidades, la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132; la segunda

10 cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134;

15 y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135. En algunas modalidades, la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137;

20 la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 139 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 139. En algunas modalidades, la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 140 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 140;

30 la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de

35

aminoácidos de SEQ ID NO: 143 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143. En algunas modalidades, la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144 o una secuencia de aminoácidos que es al menos

5 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 o una secuencia de aminoácidos

10 que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147. En algunas modalidades, la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 148

15 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 148; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 149 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 149; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ

20 ID NO: 150 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 150; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 151 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 151. En algunas modalidades, la primera cadena polipeptídica comprende

25 la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 153 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 153; la tercera cadena polipeptídica

30 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 154 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 154; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 155 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 155. En algunas

35 modalidades, la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 286 o una secuencia de aminoácidos que es al menos

95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 286; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 287 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 287; la tercera cadena polipeptídica comprende la

5 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 289 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 289. En algunas modalidades, la primera

10 cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 290 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 290; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 291 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 291;

15 la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 292 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 292; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 293 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 293. En algunas modalidades, la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 294 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 294;

20 la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 295 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 295; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 296 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 296; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 297 o una secuencia de aminoácidos que es al menos

25 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 297. En algunas modalidades, la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 298 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 298; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 299 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 299; la tercera cadena polipeptídica comprende la

30

35

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 300 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 300; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 301 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la
 5 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 301.

En algunas modalidades que se pueden combinar con otras modalidades cualesquiera descritas en la presente memoria, al menos uno de L_1 , L_2 , L_3 o L_4 tiene independientemente 0 aminoácidos de longitud. En algunas modalidades, L_1 , L_2 , L_3 y L_4 tienen cada uno independientemente cero aminoácidos de longitud o
 10 comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste en GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 69), GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 70), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO: 68), GQPKAAP (SEQ ID NO: 67), y GGSGSSGSGG (SEQ ID NO: 71). En algunas modalidades, L_1 , L_2 , L_3 y L_4 comprenden cada uno independientemente una secuencia seleccionada del grupo que consiste en
 15 GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 69), GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 70), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO: 68), GQPKAAP (SEQ ID NO: 67), y GGSGSSGSGG (SEQ ID NO: 71). En algunas modalidades, L_1 comprende la secuencia GQPKAAP (SEQ ID NO: 67), L_2 comprende la secuencia TKGPS (SEQ ID NO: 68), L_3 comprende la secuencia S, y L_4 comprende la secuencia RT. En algunas
 20 modalidades, al menos uno de L_1 , L_2 , L_3 o L_4 comprende la secuencia DKTHT (SEQ ID NO: 66). En algunas modalidades, L_1 , L_2 , L_3 y L_4 comprenden la secuencia DKTHT (SEQ ID NO: 66).

En algunas modalidades que se pueden combinar con otras modalidades cualesquiera descritas en la presente memoria, los dominios bisagra- C_{H2} - C_{H3} de la
 25 segunda y la tercera cadenas polipeptídicas son dominios bisagra- C_{H2} - C_{H3} de IgG4 humana, y en donde los dominios bisagra- C_{H2} - C_{H3} comprenden cada uno sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 234 y 235 de IgG4 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son F234A y L235A. En algunas modalidades, los dominios bisagra-
 30 C_{H2} - C_{H3} de la segunda y la tercera cadenas polipeptídicas son dominios bisagra- C_{H2} - C_{H3} de IgG4 humana, y en donde los dominios bisagra- C_{H2} - C_{H3} comprenden cada uno sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 233-236 de IgG4 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son E233P, F234V, L235A, y una delección en 236. En algunas
 35 modalidades, los dominios bisagra- C_{H2} - C_{H3} de la segunda y la tercera cadenas polipeptídicas son dominios bisagra- C_{H2} - C_{H3} de IgG4 humana, y en donde los

dominios bisagra-C_{H2}-C_{H3} comprenden cada uno sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 228 y 409 de IgG4 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S228P y R409K. En algunas modalidades, los dominios bisagra-C_{H2}-C_{H3} de la segunda y la tercera

5 cadenas polipeptídicas son dominios bisagra-C_{H2}-C_{H3} de IgG1 humana, y en donde los dominios bisagra-C_{H2}-C_{H3} comprenden cada uno sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 234, 235, y 329 de IgG1 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son L234A, L235A, y P329A. En algunas modalidades, los dominios bisagra-C_{H2}-C_{H3} de la

10 segunda y la tercera cadenas polipeptídicas son dominios bisagra-C_{H2}-C_{H3} de IgG1 humana, y en donde los dominios bisagra-C_{H2}-C_{H3} comprenden cada uno sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 298, 299, y 300 de IgG1 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S298N, T299A, y Y300S. En algunas modalidades, el dominio

15 bisagra-C_{H2}-C_{H3} de la segunda cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 349, 366, 368, y 407 de IgG1 o IgG4 humanas según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son Y349C, T366S, L368A, y Y407V; y en donde el dominio bisagra-C_{H2}-C_{H3} de la tercera cadena polipeptídica comprende sustituciones de

20 aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 354 y 366 de IgG1 o IgG4 humanas según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S354C y T366W. En algunas modalidades, el dominio bisagra-C_{H2}-C_{H3} de la segunda cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 354 y 366 de IgG1 o IgG4 humanas

25 según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S354C y T366W; y en donde el dominio bisagra-C_{H2}-C_{H3} de la tercera cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 349, 366, 368, y 407 de IgG1 o IgG4 humanas según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son Y349C, T366S, L368A, y Y407V.

30 En algunas modalidades, en la presente memoria se proporcionan moléculas de ácido nucleico aisladas que comprenden una secuencia de nucleótidos que codifica la proteína de unión de una cualquiera de las modalidades anteriores. En algunas modalidades, en la presente memoria se proporcionan vectores de expresión que comprenden la molécula de ácido nucleico de una

35 cualquiera de las modalidades anteriores. En algunas modalidades, en la presente memoria se proporcionan células anfitrionas aisladas que comprenden la molécula

de ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades anteriores o el vector de expresión de una cualquiera de las modalidades anteriores. En algunas modalidades, la célula anfitriona es una célula de mamífero o de insecto.

En algunas modalidades, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden la proteína de unión de una cualquiera de las modalidades anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades en la presente memoria se proporcionan métodos para prevenir y/o tratar el cáncer en un paciente que comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una proteína de unión o composición farmacéutica de una cualquiera de las modalidades anteriores. En algunas modalidades, en la presente memoria se proporciona una proteína de unión o composición farmacéutica según una cualquiera de las modalidades anteriores para su uso en un método para prevenir y/o tratar el cáncer en un paciente, en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la proteína de unión o composición farmacéutica. En algunas modalidades, en la presente memoria se proporciona una proteína de unión o composición farmacéutica según una cualquiera de las modalidades anteriores para su uso en la fabricación de un medicamento para prevenir y/o tratar el cáncer en un paciente.

En algunas modalidades, la al menos una proteína de unión se administra conjuntamente con un agente quimioterapéutico. En algunas modalidades, el paciente es un ser humano.

En algunas modalidades, el tercer sitio de unión a antígeno se une a un polipéptido CD38 humano, y en donde las células cancerosas del individuo o paciente expresan CD38. En algunas modalidades, el cáncer es mieloma múltiple. En algunas modalidades, el cáncer es leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC), o un linfoma de células B. En algunas modalidades, antes de la administración de la proteína de unión, el paciente ha sido tratado con daratumumab sin un período de lavado.

En algunas modalidades, el tercer sitio de unión a antígeno se une a un polipéptido HER2 humano, y en donde las células cancerosas del individuo o paciente expresan HER2. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, o cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP).

En algunas modalidades, en la presente memoria se proporciona un método

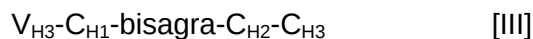
para expandir células T de memoria específicas de virus, que comprenden poner en contacto una célula T de memoria específica de virus con una proteína de unión, en donde la proteína de unión comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman los tres sitios de unión a antígeno, en donde una primera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



y una segunda cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



una tercera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



y una cuarta cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



en donde:

V_{L1} es un primer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;

V_{L2} es un segundo dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;

V_{L3} es un tercer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;

V_{H1} es un primer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;

V_{H2} es un segundo dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;

V_{H3} es un tercer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;

C_L es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina;

C_{H1} es un dominio constante de cadena pesada C_{H1} de inmunoglobulina;

C_{H2} es un dominio constante de cadena pesada C_{H2} de inmunoglobulina;

C_{H3} es un dominio constante de cadena pesada C_{H3} de inmunoglobulina;

bisagra es una región bisagra de inmunoglobulina que conecta los dominios C_{H1} y C_{H2} ; y

L_1 , L_2 , L_3 y L_4 son conectores de aminoácidos;

en donde el polipéptido de fórmula I y el polipéptido de fórmula II forman un par de cadena ligera-cadena pesada cruzadas; y

en donde V_{H1} y V_{L1} forman un primer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD28, en donde V_{H2} y V_{L2} forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3, en donde el dominio V_{H2} comprende una

secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de

aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57), y el dominio V_{L2} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHX₁NX₂X₃TY, en donde X₁ es E o Q, X₂ es A o L, y X₃ es Q, R, o F (SEQ ID NO: 180), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65), y en donde V_{H3} y V_{L3} forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD38

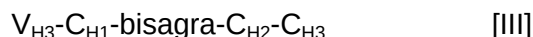
En algunas modalidades, en la presente memoria se proporciona una proteína de unión que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman los tres sitios de unión a antígeno, en donde una primera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



y una segunda cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



una tercera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



y una cuarta cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



en donde:

- V_{L1} es un primer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;
- V_{L2} es un segundo dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;
- V_{L3} es un tercer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;
- V_{H1} es un primer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;
- V_{H2} es un segundo dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;
- V_{H3} es un tercer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;
- C_L es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina;
- C_{H1} es un dominio constante de cadena pesada C_{H1} de inmunoglobulina;
- C_{H2} es un dominio constante de cadena pesada C_{H2} de inmunoglobulina;
- C_{H3} es un dominio constante de cadena pesada C_{H3} de inmunoglobulina;
- bisagra es una región bisagra de inmunoglobulina que conecta los dominios C_{H1} y C_{H2} ; y
- L_1 , L_2 , L_3 y L_4 son conectores de aminoácidos;

en donde el polipéptido de fórmula I y el polipéptido de fórmula II forman un par de cadena ligera-cadena pesada cruzadas; y

en donde V_{H1} y V_{L1} forman un primer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD28, en donde V_{H2} y V_{L2} forman un segundo sitio de unión a antígeno

- 5 que se une a un polipéptido CD3, en donde el dominio V_{H2} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57), y
- 10 el dominio V_{L2} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHX₁NX₂X₃TY, en donde X₁ es E o Q, X₂ es A o L, y X₃ es Q, R, o F (SEQ ID NO: 180), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65), y en donde V_{H3} y
- 15 V_{L3} forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD38 para su uso en la expansión de células T de memoria específicas de virus.

En algunas modalidades, la célula T de memoria específica de virus se pone en contacto con la proteína de unión *in vitro* o *ex vivo*. En algunas modalidades, el contacto de la célula T de memoria específica de virus con la proteína de unión

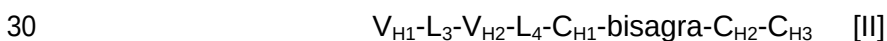
20 causa activación y/o proliferación de células T de memoria específicas de virus.

En algunas modalidades, en la presente memoria se proporciona un método para expandir células T, que comprende poner en contacto una célula T con una proteína de unión *in vitro* o *ex vivo*, en donde la proteína de unión comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman los tres sitios de unión a antígeno, en donde

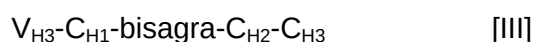
25 una primera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



y una segunda cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



una tercera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



y una cuarta cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la

35 fórmula:



en donde:

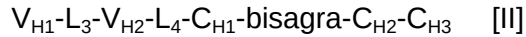
- V_{L1} es un primer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;
- V_{L2} es un segundo dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;
- V_{L3} es un tercer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;
- 5 V_{H1} es un primer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;
- V_{H2} es un segundo dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;
- V_{H3} es un tercer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;
- C_L es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina;
- C_{H1} es un dominio constante de cadena pesada C_{H1} de inmunoglobulina;
- 10 C_{H2} es un dominio constante de cadena pesada C_{H2} de inmunoglobulina;
- C_{H3} es un dominio constante de cadena pesada C_{H3} de inmunoglobulina;
- bisagra es una región bisagra de inmunoglobulina que conecta los dominios C_{H1} y C_{H2} ; y

- L_1 , L_2 , L_3 y L_4 son conectores de aminoácidos;
- 15 en donde el polipéptido de fórmula I y el polipéptido de fórmula II forman un par de cadena ligera-cadena pesada cruzadas; y
- en donde V_{H1} y V_{L1} forman un primer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD28, en donde V_{H2} y V_{L2} forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3, en donde el dominio V_{H2} comprende una
- 20 secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57), y el dominio V_{L2} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de
- 25 aminoácidos de QSLVHX₁NX₂X₃TY, en donde X₁ es E o Q, X₂ es A o L, y X₃ es Q, R, o F (SEQ ID NO: 180), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65), y en donde V_{H3} y V_{L3} forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD38.

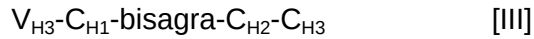
- 30 En algunas modalidades, en la presente memoria se proporciona una proteína de unión que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman los tres sitios de unión a antígeno, en donde una primera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:

$$V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L \quad [I]$$

- 35 y una segunda cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



una tercera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



- 5 y una cuarta cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



en donde:

- 10 V_{L1} es un primer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;
 V_{L2} es un segundo dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;
 V_{L3} es un tercer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;
 V_{H1} es un primer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;
 V_{H2} es un segundo dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;
 V_{H3} es un tercer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;
15 C_L es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina;
 C_{H1} es un dominio constante de cadena pesada C_{H1} de inmunoglobulina;
 C_{H2} es un dominio constante de cadena pesada C_{H2} de inmunoglobulina;
 C_{H3} es un dominio constante de cadena pesada C_{H3} de inmunoglobulina;
bisagra es una región bisagra de inmunoglobulina que conecta los dominios
20 C_{H1} y C_{H2} ; y

L_1 , L_2 , L_3 y L_4 son conectores de aminoácidos;

en donde el polipéptido de fórmula I y el polipéptido de fórmula II forman un par de cadena ligera-cadena pesada cruzadas; y

- en donde V_{H1} y V_{L1} forman un primer sitio de unión a antígeno que se une a un
25 polipéptido CD28, en donde V_{H2} y V_{L2} forman un segundo sitio de unión a antígeno
que se une a un polipéptido CD3, en donde el dominio V_{H2} comprende una
secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW
(SEQ ID NO: 55), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de
aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que
30 comprende la secuencia de aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57), y
el dominio V_{L2} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de
aminoácidos de QSLVHX₁NX₂X₃TY, en donde X₁ es E o Q, X₂ es A o L, y X₃ es Q,
R, o F (SEQ ID NO: 180), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de
aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia CDR-L3 que comprende
35 la secuencia de aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65), y en donde V_{H3} y
 V_{L3} forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD38

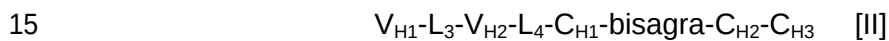
para su uso en un método para expandir células T.

En algunas modalidades, la célula T es una célula T de memoria o una célula T efectora. En algunas modalidades, la célula T expresa un receptor de antígeno quimérico (CAR) sobre su superficie celular o comprende un
5 polinucleótido que codifica un CAR.

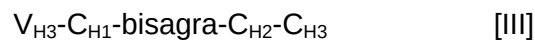
En algunas modalidades, en la presente memoria se proporciona un método para tratar una infección viral crónica, que comprende administrar a un individuo o paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una proteína de unión, en donde la proteína de unión comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman los tres
10 sitios de unión a antígeno, en donde una primera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



y una segunda cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



una tercera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



y una cuarta cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la
20 fórmula:



en donde:

- V_{L1} es un primer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;
- V_{L2} es un segundo dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;
- 25 V_{L3} es un tercer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;
- V_{H1} es un primer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;
- V_{H2} es un segundo dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;
- V_{H3} es un tercer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;
- C_L es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina;
- 30 C_{H1} es un dominio constante de cadena pesada C_{H1} de inmunoglobulina;
- C_{H2} es un dominio constante de cadena pesada C_{H2} de inmunoglobulina;
- C_{H3} es un dominio constante de cadena pesada C_{H3} de inmunoglobulina;
- bisagra es una región bisagra de inmunoglobulina que conecta los dominios

C_{H1} y C_{H2} ; y

35 L_1 , L_2 , L_3 y L_4 son conectores de aminoácidos;

en donde el polipéptido de fórmula I y el polipéptido de fórmula II forman un par de

cadena ligera-cadena pesada cruzadas; y

en donde V_{H1} y V_{L1} forman un primer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD28, en donde V_{H2} y V_{L2} forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3, en donde el dominio V_{H2} comprende una
 5 secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57), y el dominio V_{L2} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de
 10 aminoácidos de QSLVHX₁NX₂X₃TY, en donde X_1 es E o Q, X_2 es A o L, y X_3 es Q, R, o F (SEQ ID NO: 180), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65), y en donde V_{H3} y V_{L3} forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD38.

15 En algunas modalidades, en la presente memoria se proporciona una proteína de unión que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman los tres sitios de unión a antígeno, en donde una primera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:

$$V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L \quad [I]$$

20 y una segunda cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:

$$V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-\text{bisagra}-C_{H2}-C_{H3} \quad [II]$$

una tercera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:

$$V_{H3}-C_{H1}-\text{bisagra}-C_{H2}-C_{H3} \quad [III]$$

y una cuarta cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:

$$V_{L3}-C_L \quad [IV]$$

en donde:

30 V_{L1} es un primer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;

V_{L2} es un segundo dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;

V_{L3} es un tercer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;

V_{H1} es un primer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;

V_{H2} es un segundo dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;

35 V_{H3} es un tercer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;

C_L es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina;

C_{H1} es un dominio constante de cadena pesada C_{H1} de inmunoglobulina;
 C_{H2} es un dominio constante de cadena pesada C_{H2} de inmunoglobulina;
 C_{H3} es un dominio constante de cadena pesada C_{H3} de inmunoglobulina;
bisagra es una región bisagra de inmunoglobulina que conecta los dominios

5 C_{H1} y C_{H2} ; y

L_1 , L_2 , L_3 y L_4 son conectores de aminoácidos;

en donde el polipéptido de fórmula I y el polipéptido de fórmula II forman un par de cadena ligera-cadena pesada cruzadas; y

en donde V_{H1} y V_{L1} forman un primer sitio de unión a antígeno que se une a un
10 polipéptido CD28, en donde V_{H2} y V_{L2} forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3, en donde el dominio V_{H2} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que
15 comprende la secuencia de aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57), y el dominio V_{L2} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHX₁NX₂X₃TY, en donde X_1 es E o Q, X_2 es A o L, y X_3 es Q, R, o F (SEQ ID NO: 180), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia CDR-L3 que comprende
20 la secuencia de aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65), y en donde V_{H3} y V_{L3} forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD38 para su uso en un método para tratar una infección viral crónica, en donde dicho método comprende administrar a un individuo o paciente que lo necesite una cantidad eficaz de la proteína de unión.

25 En algunas modalidades, el individuo o paciente es un ser humano. En algunas modalidades, la proteína de unión se administra al individuo o paciente en una formulación farmacéutica que comprende la proteína de unión y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la administración de la proteína de unión da como resultado la activación y/o proliferación de células T de
30 memoria específicas de virus en el individuo o paciente.

En algunas modalidades que se pueden combinar con otras modalidades cualesquiera descritas en la presente memoria, las células T de memoria son células T de memoria CD8+ o CD4+. En algunas modalidades, las células T de memoria son células T de memoria central (T_{CM}) o células T de memoria efectora
35 (T_{EM}).

En algunas modalidades que se pueden combinar con otras modalidades

cualesquiera descritas en la presente memoria, el virus es un virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la influenza, citomegalovirus (CMV), virus de la hepatitis B (VHB), papilomavirus humano (HPV), virus de Epstein-Barr (EBV), virus espumoso humano (HFV), virus del herpes simple 1 (HSV-1), o virus del herpes simple 2 (HSV-2).

En algunas modalidades que se pueden combinar con otras modalidades cualesquiera descritas en la presente memoria, el polipéptido CD28 es un polipéptido CD28 humano, en donde el polipéptido CD3 es un polipéptido CD3 humano, y en donde el polipéptido CD38 es un polipéptido CD38 humano.

En algunas modalidades, en la presente memoria se proporciona un sistema vector que comprende uno o más vectores que codifican una primera, segunda, tercera, y cuarta cadenas polipeptídicas de una proteína de unión de una cualquiera de las modalidades anteriores. En algunas modalidades, el sistema vector comprende un primer vector que codifica la primera cadena polipeptídica de la proteína de unión, un segundo vector que codifica la segunda cadena polipeptídica de la proteína de unión, un tercer vector que codifica la tercera cadena polipeptídica de la proteína de unión, y un cuarto vector que codifica la cuarta cadena polipeptídica de la proteína de unión.

En algunas modalidades, en la presente memoria se proporcionan kits que comprenden una, dos, tres, o cuatro cadenas polipeptídicas de una proteína de unión según una cualquiera de las modalidades anteriores. En algunas modalidades, los kits comprenden adicionalmente instrucciones para el uso de la cadena polipeptídica o proteína de unión según cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente memoria, p. ej., más arriba.

En algunas modalidades, en la presente memoria se proporcionan kits que comprenden uno, dos, tres, o cuatro polinucleótidos según una cualquiera de las modalidades anteriores. En algunas modalidades, en la presente memoria se proporcionan kits de polinucleótidos que comprenden uno, dos, tres, o cuatro polinucleótidos de un kit de polinucleótidos que comprende: (a) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 189, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 190, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 191, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 192; (b) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 193, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 194, un tercer

polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 195, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 196; (c) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 197, un segundo polinucleótido que comprende la

5 secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 198, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 199, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 200; (d) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 201, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de

10 polinucleótido de SEQ ID NO: 202, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 203, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 204; (e) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 205, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ

15 ID NO: 206, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 207, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 208; (f) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 209, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 210, un tercer

20 polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 211, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 212; (g) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 213, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 214, un tercer polinucleótido que

25 comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 215, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 216; (h) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 217, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 218, un tercer polinucleótido que comprende la

30 secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 219, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 220; (i) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 221, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 222, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido

35 de SEQ ID NO: 223, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 224; (j) un primer polinucleótido que comprende la

[illegible]

de SEQ ID NO: 255, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 256; (r) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 257, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 258, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 259, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 260; (s) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 261, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 262, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 263, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 264; (t) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 265, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 266, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 267, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 268; (u) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 269, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 270, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 271, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 272; o (v) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 273, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 274, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 275, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 276.

Se debe entender que una, algunas, o todas las propiedades de las diversas modalidades descritas en la presente memoria se pueden combinar para formar otras modalidades de la presente invención. Estos y otros aspectos de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica. Estas y otras modalidades de la invención se describen adicionalmente mediante la siguiente descripción detallada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **FIG. 1A** proporciona una representación esquemática de una proteína de unión triespecífica que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres

sitios de unión a antígeno que se unen a tres proteínas diana: CD28, CD3, y HER2. Un primer par de polipéptidos posee dominios variables dobles que tienen una orientación cruzada (V_{H1} - V_{H2} y V_{L2} - V_{L1}) formando dos sitios de unión a antígeno que reconocen CD3 y CD28, y un segundo par de polipéptidos posee un dominio variable
 5 único (V_{H3} y V_{L3}) formando un sitio de unión a antígeno único que reconoce HER2. La proteína de unión trispecífica mostrada en la **FIG. 1A** utiliza una región constante con una mutación de "botones en ojales", donde el botón está en el segundo par de polipéptidos con un dominio variable único.

La **FIG. 1B** proporciona la multiplicidad de cambio (frente al parental) en las
 10 afinidades de unión de las variantes de anticuerpos trispecíficos anti-CD28/CD3/HER2 utilizando los dominios de unión anti-HER2, anti-CD3 y anti-CD28 indicados. Las mutaciones 3233QQ a QEQ (de arriba a abajo) se refieren a mutaciones introducidas en los restos 32-35 del dominio VL del sitio de unión anti-CD3 (indicado por *); las mutaciones restantes se introdujeron en el dominio VH o VL
 15 del sitio de unión anti-HER2 de trastuzumab (indicado por #; numeración según Kabat). Para las mutaciones en el sitio de unión anti-HER2, se introdujo la mutación 30Q en el dominio VL, y las mutaciones restantes se introdujeron en el dominio VH. Las afinidades de unión se midieron mediante ELISA, y los valores proporcionados son relativos al anticuerpo trispecífico parental.

20 La **FIG. 1C** proporciona curvas de unión para la unión de anticuerpos trispecíficos indicados a HER2 humano, CD28 humano y CD3, según se determina mediante ELISA.

La **FIG. 1D** proporciona un mecanismo de acción propuesto para la activación de células T mediada por anticuerpos trispecíficos contra HER2/CD28xCD3 y la
 25 eliminación de células cancerosas HER2+.

La **FIG. 2A** proporciona una representación esquemática de una proteína de unión trispecífica que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres
 30 sitios de unión a antígeno que se unen a tres proteínas diana: CD28, CD3, y CD38. Un primer par de polipéptidos posee dominios variables dobles que tienen una orientación cruzada (V_{H1} - V_{H2} y V_{L2} - V_{L1}) formando dos sitios de unión a antígeno que reconocen CD3 y CD28, y un segundo par de polipéptidos posee un dominio variable
 único (V_{H3} y V_{L3}) formando un sitio de unión a antígeno único que reconoce CD38. La proteína de unión trispecífica mostrada en la **FIG. 2A** utiliza una región constante IgG4 con una mutación "pomos-en-agujeros", donde el pomo está en el segundo par
 35 de polipéptidos con un único dominio variable.

Las **FIG. 2B-2E** muestran las afinidades de unión, medidas por ELISA, de

anticuerpos triespecíficos IgG4 FALA contra CD38/CD28sup x CD3mid_ENLQ DKTHT con los dominios de unión anti-CD38 indicados para los antígenos diana contra CD38 humano (**FIG. 2B**), CD38 de mono cinomolgo (**FIG. 2C**), CD3 humano (**FIG. 2D**), y CD28 humano (**FIG. 2E**).

5 La **FIG. 3** muestra ensayos de competición SPR para la unión a CD38 por Daratumumab y anticuerpos monoespecíficos anti-CD38 con los dominios de unión anti-CD38 indicados. Si un anticuerpo reconocía un epítipo en CD38 que era diferente al de Daratumumab, la inyección del anticuerpo daba como resultado un aumento de la señal de SPR. Si un anticuerpo reconocía un epítipo solapante como
10 Daratumumab, la inyección del anticuerpo no aumentaba la señal de SPR.

Las **FIG. 4A-4B** muestran la actividad de destrucción de células in vitro de anticuerpos triespecíficos IgG4 FALA contra CD38/CD28sup x CD3mid_ENLQ DKTHT con los dominios de unión anti-CD38 indicados contra células NCI-H929 (CD38+/CD28+) de mieloma múltiple humano. Los ensayos se llevaron a cabo en
15 presencia de anticuerpo de control de isotipo 5 nM (**FIG. 4A**) o Daratumumab (**FIG. 4B**). En presencia de daratumumab, los anticuerpos triespecíficos continuaron mostrando actividad destructora de células.

Las **FIG. 5A-5B** muestran la actividad destructora de células in vitro de anticuerpos triespecíficos IgG4 FALA contra CD38/CD28sup x CD3mid_ENLQ DKTHT con los dominios de unión anti-CD38 indicados contra células OCI-Ly19 (CD38+/CD28-) de linfoma humano. Los ensayos se llevaron a cabo en presencia de anticuerpo de control de isotipo 5 nM (**FIG. 5A**) o Daratumumab (**FIG. 5B**). Daratumumab provocó una disminución en la actividad de destrucción de células de los anticuerpos triespecíficos anti-CD38/CD28xCD3.
20

25 Las **FIG. 6A-6J** muestran la caracterización de la expansión del subconjunto de células T in vitro en PBMC recogidas del donante D infectado con CMV en respuesta a anticuerpos triespecíficos IgG4 FALA contra CD38/CD28sup x CD3mid_ENLQ DKTHT con los dominios de unión anti-CD38 alternativos indicados. Se utilizó un anticuerpo triespecífico que carecía del dominio de unión anti-CD38 CD38V_{H1} como control negativo (IgG4 FALA contra Δ CD38V_{H1}/ Δ CD28sup x Δ CD3mid). Las poblaciones de células T se midieron en los puntos de tiempo indicados (D3 se refiere al día 3; D7 se refiere al día 7). Los anticuerpos triespecíficos indicados se sometieron a prueba a las concentraciones indicadas de 0,2 nM y 1 nM. Se emplea citometría de flujo para cuantificar células T CD8+ específicas de CMV
30 (**FIG. 6A-6B**), células Tcm CD8+ específicas de CMV (**FIG. 6C-6D**), y células Tem CD8+ específicas de CMV (**FIG. 6E-6F**). Además, se cuantificaron los porcentajes de
35

células Tcm (**FIG. 6G-6H**) y Tem (**FIG. 6I-6J**) CD8+ específicas de CMV en los puntos de tiempo indicados. Todos los anticuerpos triespecíficos sometidos a prueba promovieron la proliferación de células T CD8+ de memoria específicas de CMV con diferentes potencias y cinéticas de respuesta a la dosis.

5 Las **FIG. 7A-7J** muestran la caracterización de la expansión del subconjunto de células T in vitro en PBMC recogidas del donante E infectado con CMV en respuesta a anticuerpos triespecíficos IgG4 FALA contra CD38/CD28sup x CD3mid_ENLQ DKTHT con los dominios de unión anti-CD38 indicados. Se utilizó un anticuerpo triespecífico que carecía del dominio de unión anti-CD38 CD38V_{H1} como control negativo (IgG4 FALA contra Δ CD38V_{H1}/ Δ CD28sup x Δ CD3mid). Los anticuerpos que se muestran en la leyenda de arriba a abajo se muestran en los gráficos de izquierda a derecha. Las poblaciones de células T se midieron en los puntos de tiempo indicados (D3 se refiere al día 3; D7 se refiere al día 7). Los anticuerpos triespecíficos indicados se sometieron a prueba a las concentraciones indicadas de 0,2 nM, 1 nM, y 2 nM. Se utilizó citometría de flujo para cuantificar células T CD8+ específicas de CMV (**FIG. 7A-7B**), células Tcm CD8+ específicas de CMV (**FIG. 7C-7D**), y células Tem CD8+ específicas de CMV (**FIG. 7E-7F**). Además, los porcentajes de células Tcm (**FIG. 7G-7H**) y Tem (**FIG. 7I-7J**) CD8+ específicas de CMV se cuantificaron en los puntos de tiempo indicados. Todos los anticuerpos triespecíficos sometidos a prueba promovieron la proliferación de células T CD8+ de memoria específicas de CMV con diferentes potencias y cinéticas de respuesta a la dosis.

Las **FIG. 8A-8J** muestran la caracterización de la expansión del subconjunto de células T in vitro en PBMC recogidas del donante C infectado con EBV en respuesta a anticuerpos triespecíficos IgG4 FALA contra CD38/CD28sup x CD3mid_ENLQ DKTHT con los dominios de unión anti-CD38 alternativos indicados. Se utilizó un anticuerpo triespecífico que carecía del dominio de unión anti-CD38 CD38V_{H1} como control negativo (IgG4 FALA contra Δ CD38V_{H1}/ Δ CD28sup x Δ CD3mid). Las poblaciones de células T se midieron en los puntos de tiempo indicados (D3 se refiere al día 3; D7 se refiere al día 7). Los anticuerpos triespecíficos indicados se sometieron a prueba a las concentraciones indicadas de 0,2 nM y 1 nM. Se utilizó citometría de flujo para cuantificar células T CD8+ específicas de EBV (**FIG. 8A-8B**), células Tcm CD8+ específicas de CMV (**FIG. 8C-8D**), y células Tem CD8+ específicas de CMV (**FIG. 8E-8F**). Además, los porcentajes de células Tcm (**FIG. 8G-8H**) y Tem (**FIG. 8I-8J**) CD8+ específicas de EBV se cuantificaron en los puntos de tiempo indicados. Todos los anticuerpos triespecíficos sometidos a prueba

promovieron la proliferación de células T CD8+ de memoria específicas de CMV con diferentes potencias y cinéticas de respuesta a la dosis.

Las **FIG. 9A-12** muestran la caracterización de la expansión del subconjunto de células T in vitro en PBMC recogidas del donante D infectado con EBV en respuesta a anticuerpos triespecíficos IgG4 FALA contra CD38/CD28sup x CD3mid_ENLQ DKTHT con los dominios de unión anti-CD38 alternativos indicados. Se utilizó un anticuerpo triespecífico que carecía del dominio de unión anti-CD38 CD38V_{H1} como control negativo (IgG4 FALA contra Δ CD38V_{H1}/ Δ CD28sup x Δ CD3mid). Las poblaciones de células T se midieron en los puntos de tiempo indicados (D3 se refiere al día 3; D7 se refiere al día 7). Los anticuerpos triespecíficos indicados se sometieron a prueba a las concentraciones indicadas de 0,2 nM y 1 nM. Se utilizó citometría de flujo para cuantificar células T CD8+ específicas de EBV (**FIG. 9A-9B**), células Tcm CD8+ específicas de EBV (**FIG. 9C-9D**), y células Tem CD8+ específicas de EBV (**FIG. 9E-9F**). Además, los porcentajes de células Tcm (**FIG. 9G-10**) y Tem (**FIG. 11-12**) CD8+ específicas de EBV se cuantificaron en los puntos de tiempo indicados. Todos los anticuerpos triespecíficos sometidos a prueba promovieron la proliferación de células T CD8+ de memoria específicas de VEB con diferentes potencias y cinéticas de respuesta a la dosis.

Las **FIG. 13A-13D** muestran el cambio a lo largo del tiempo (días) en el volumen del tumor (**FIG. 13A**) y el peso corporal (**FIG. 13B**) en ratones NSG portadores del tumor ZR-75-1 injertados con células T CD3+ humanas expandidas in vitro. Grupos de 10 ratones se trataron con vehículo o con anticuerpo triespecífico contra Her2/CD28 x CD3 a las dosificaciones indicadas. Las puntas de flecha indican los días de administración. El volumen del tumor se representa como media $\pm$ ETM, mm³. El cambio de peso corporal se representa como % de cambio, media $\pm$ ETM. El eje X muestra los días después de la implantación de células ZR-75-1. El volumen del tumor (mm³) a lo largo del tiempo para ratones individuales en cada grupo de tratamiento se muestra en la **FIG. 13C**. El peso del tumor (mg) para cada grupo de tratamiento se muestra en la **FIG. 13D**. ** = p <0,001; *** = p <0,0003 (ANOVA de dos vías, control frente a 100 y 10 ug/kg).

Las **FIG. 14A-14C** muestran el efecto del tratamiento con anticuerpos triespecíficos contra Her2/CD28 x CD3 sobre células T de sangre completa. La **FIG. 14A** muestra el análisis de células hCD45+, CD8+, CD4+, y mCD45+ mediante citometría de flujo. La **FIG. 14B** muestra el efecto del control o el tratamiento con anticuerpos triespecíficos contra Her2/CD28xCD3 (a las dosis indicadas) sobre los recuentos de células hCD45+, CD8+, CD4+, y mCD45+. La **FIG. 14C** muestra el

efecto del control o el tratamiento con anticuerpos triespecíficos contra Her2/CD28 x CD3 (a las dosis indicadas) sobre las proporciones de células humanas (CD4+/CD45+ y CD8+/CD45+). Para cada parámetro del eje x mostrado en las **FIG. 14B** y **14C**, las condiciones son (de izquierda a derecha): control, 100 µg/kg de anticuerpo triespecífico, 10 µg/kg de anticuerpo triespecífico, 1 µg/kg de anticuerpo triespecífico, y 0,1 µg/kg de anticuerpo triespecífico. Los porcentajes mostrados en las **FIG. 14B** y **14C** se basan en una muestra de control frente a 100 µg/kg.

Las **FIG. 15A-15C** muestran el efecto del tratamiento con anticuerpo triespecífico contra Her2/CD28 x CD3 sobre los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL), examinados mediante inmunohistoquímica (IHC). Las flechas indican las células T infiltrantes de tumor identificadas en los tumores de mama ZR-75-1. Las imágenes superiores tienen un aumento de 1X; las imágenes inferiores tienen un aumento de 20X. En ambos conjuntos de imágenes, la tinción para CD45 humano, CD4 humano y CD8 humano se muestra de izquierda a derecha. Se muestran tumores de ratones tratados con control de vehículo (**FIG. 15A**), 100 µg/kg de anticuerpo triespecífico (**FIG. 15B**) o 0,1 µg/kg de anticuerpo triespecífico (**FIG. 15C**).

Las **FIG. 16A-16C** muestran la cuantificación del efecto del tratamiento con anticuerpo triespecífico contra Her2/CD28 x CD3 sobre TIL medido mediante IHC. Cada punto representa un tumor de un ratón individual; los rectángulos representan la media del grupo; y las barras de error indican la desviación típica. * = $p < 0,05$ en comparación con el grupo de control de vehículo (ANOVA). Se muestran los números de células CD45+ (**FIG. 16A**), CD4+ (**FIG. 16B**), o CD8+ (**FIG. 16C**). En la **FIG. 16C**, se utilizó un enfoque de cuantificación de área para las células CD8+ en lugar del algoritmo de recuento de células debido a una señal no específica excesiva en el portaobjetos de IHC para CD8.

Las **FIG. 17A-17F** muestran la lisis celular in vitro de células diana de cáncer de mama HER2+ en presencia de células T CD8+ humanas por el anticuerpo triespecífico contra Her2/CD28 x CD3 con dominio de unión a antígeno trastuzumab de tipo salvaje y un dominio de unión a antígeno anti-CD3 sin mutaciones 32/35 QQ en el dominio VL ("ctl") en comparación con anticuerpos triespecíficos contra Her2/CD28 x CD3 que tenían mutaciones en el brazo anti-HER2 y el dominio VL del brazo anti-CD3 (numeración como se muestra en la Tabla 1). Se representan las actividades de destrucción celular contra líneas celulares con expresión variable de HER2: HCC1954 para una expresión alta de HER2 (**FIG. 17A**), BT20 para una expresión intermedia de HER2 (**FIG. 17C**), y MDA-MD-231 para una expresión baja de HER2 (**FIG. 17E**). Se muestran gráficos que representan la destrucción celular en

función de la concentración de anticuerpos contra las células diana HCC1954 (**FIG. 17B**), BT20 (**FIG. 17D**), y MDA-MD-231 (**FIG. 17F**), comparando la proteína de unión núm. 2 frente a ctl. o proteína de unión núm. 1 y núm. 5 frente a ctl.

Las **FIG. 18A y 18B** resumen la CE50 (pM) media de la destrucción celular in vitro mediante anticuerpos triespecíficos experimentales o de control para Her2/CD28 x CD3 contra las líneas celulares de cáncer de mama (**FIG. 18A**) o cáncer gástrico (**FIG. 18B**) indicadas. Las secuencias de aminoácidos de los anticuerpos triespecíficos indicados se proporcionan en la Tabla 1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La divulgación proporciona proteínas de unión triespecíficas y/o trivalentes que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno que se unen específicamente a una o más proteínas diana, en donde un primer par de polipéptidos que forma la proteína de unión posee dominios variables dobles que tienen una orientación cruzada.

Definiciones Generales

Según se utiliza de acuerdo con la presente divulgación, se debe considerar que los siguientes términos, a no ser que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados. A no ser que el contexto requiera lo contrario, los términos en singular incluirán los plurales y los términos en plural incluirán el singular.

Se entiende que los aspectos y modalidades de la divulgación descritos en la presente memoria incluyen "que comprende", "que consiste", y "que consiste esencialmente en" aspectos y modalidades.

El término "polinucleótido" como se emplea en la presente memoria se refiere a polímeros de ácido nucleico de hebra sencilla o de doble hebra de al menos 10 nucleótidos de longitud. En ciertas modalidades, los nucleótidos que comprenden el polinucleótido pueden ser ribonucleótidos o desoxirribonucleótidos o una forma modificada de cualquier tipo de nucleótido. Tales modificaciones incluyen modificaciones de bases tales como bromuridina, modificaciones de ribosa tales como arabinósido y 2',3'-didesoxirribosa, y modificaciones de las conexiones internucleotídicas tales como fosforotioato, fosforoditioato, fosforoselenoato, fosforodiselenoato, fosforoanilotioato, fosforaniladato y fosforoamidato. El término "polinucleótido" incluye específicamente formas de ADN de hebra sencilla y de doble hebra.

Un "polinucleótido aislado" es un polinucleótido de ADN genómico, ADNc, o de origen sintético o alguna combinación de los mismos, que: (1) no está asociado

con todo o una porción de un polinucleótido en el que el polinucleótido aislado se encuentra en la naturaleza, (2) está ligado a un polinucleótido al que no está ligado en la naturaleza, o (3) no existe en la naturaleza como parte de una secuencia más grande.

5 Un "polipéptido aislado" es aquel que: (1) está libre de al menos algunos otros polipéptidos con los que normalmente se encontraría, (2) está esencialmente libre de otros polipéptidos de la misma fuente, p. ej., de la misma especie, (3) es expresado por una célula de una especie diferente, (4) se ha separado de al menos aproximadamente 50 por ciento de los polinucleótidos, lípidos, carbohidratos, u otros
10 materiales con los que está asociado en la naturaleza, (5) no está asociado (por interacción covalente o no covalente) con porciones de un polipéptido con el que el "polipéptido aislado" está asociado en la naturaleza, (6) está asociado operablemente (por interacción covalente o no covalente) con un polipéptido con el que no está asociado en la naturaleza, o (7) no existe en la naturaleza. Tal polipéptido aislado
15 puede estar codificado por ADN genómico, ADNc, ARNm u otro ARN, de origen sintético, o cualquier combinación de los mismos. Preferiblemente, el polipéptido aislado está sustancialmente libre de polipéptidos u otros contaminantes que se encuentran en su entorno natural que interferirían en su uso (terapéutico, diagnóstico, profiláctico, de investigación o de otro tipo).

20 Los anticuerpos de origen natural comprenden típicamente un tetrámero. Cada uno de tales tetrámeros está compuesto típicamente de dos pares idénticos de cadenas polipeptídicas, teniendo cada par una cadena "ligera" de longitud completa (típicamente con un peso molecular de aproximadamente 25 kDa) y una cadena "pesada" de longitud completa (típicamente con un peso molecular de
25 aproximadamente 50-70 kDa). Los términos "cadena pesada" y "cadena ligera" como se emplean en la presente memoria se refieren a cualquier polipéptido de inmunoglobulina que tenga secuencia de dominio variable suficiente para conferir especificidad por un antígeno diana. La porción amino-terminal de cada cadena ligera y pesada típicamente incluye un dominio variable de aproximadamente 100 a 110 o
30 más aminoácidos que típicamente es responsable del reconocimiento del antígeno. La porción carboxi-terminal de cada cadena define típicamente un dominio constante responsable de la función efectora. Así, en un anticuerpo natural, un polipéptido de inmunoglobulina de cadena pesada de longitud completa incluye un dominio variable (VH) y tres dominios constantes (C_{H1} , C_{H2} , y C_{H3}), en donde el dominio VH está en el
35 extremo amino terminal del polipéptido y el dominio C_{H3} está en el extremo carboxilo terminal, y un polipéptido de inmunoglobulina de cadena ligera de longitud completa

incluye un dominio variable (VL) y un dominio constante (CL), en donde el dominio VL está en el extremo amino terminal del polipéptido y el dominio CL está en el extremo carboxilo terminal.

Las cadenas ligeras humanas se clasifican típicamente como cadenas ligeras kappa y lambda, y las cadenas pesadas humanas se clasifican típicamente como mu, delta, gamma, alfa, o epsilon, y definen el isotipo del anticuerpo como IgM, IgD, IgG, IgA, e IgE, respectivamente. La IgG tiene varias subclases, que incluyen, pero no se limitan a, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. La IgM tiene subclases que incluyen, pero no se limitan a, IgM1 e IgM2. La IgA se subdivide de manera similar en subclases que incluyen, pero no se limitan a, IgA1 e IgA2. Dentro de las cadenas ligeras y pesadas de longitud completa, los dominios constantes variables típicamente están unidos por una región "J" de aproximadamente 12 o más aminoácidos, incluyendo también la cadena pesada una región "D" de aproximadamente 10 aminoácidos más. Véase, p. ej., FUNDAMENTAL IMMUNOLOGY (Paul, W., ed., Raven Press, 2ª ed., 1989), que se incorpora como referencia en su totalidad para todos los propósitos. Las regiones variables de cada par de cadenas ligera/pesada típicamente forman un sitio de unión a antígeno. Los dominios variables de los anticuerpos de origen natural exhiben típicamente la misma estructura general de regiones marco (FR) relativamente conservadas unidas por tres regiones hipervariables, también llamadas regiones determinantes de complementariedad o CDR. Las CDR de las dos cadenas de cada par típicamente están alineadas por las regiones marco, lo que puede permitir la unión a un epítipo específico. Desde el extremo amino terminal al extremo carboxilo terminal, ambos dominios variables de cadena ligera y pesada comprenden típicamente los dominios FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 y FR4.

El término "conjunto de CDR" se refiere a un grupo de tres CDR que existen en una única región variable capaz de unirse al antígeno. Los límites exactos de estas CDR se han definido de manera diferente según los diferentes sistemas. El sistema descrito por Kabat (Kabat et al., SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987) y (1991)) no solo proporciona un sistema inequívoco de numeración de restos aplicable a cualquier región variable de un anticuerpo, sino que también proporciona límites de restos precisos que definen las tres CDR. Estas CDR se pueden denominar CDR de Kabat. Chothia y colaboradores (Chothia y Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196: 901-17; Chothia et al., 1989, Nature 342: 877-83) encontraron que ciertas sub-porciones dentro de las CDR de Kabat adoptan conformaciones de esqueleto peptídico casi idénticas, a pesar de tener una gran diversidad a nivel de secuencia de aminoácidos.

Estas sub-porciones fueron se denominaron L1, L2, y L3 o H1, H2, y H3, donde la "L" y la "H" designan las regiones de la cadena ligera y de la cadena pesada, respectivamente. Estas regiones pueden denominarse CDR de Chothia, que tienen límites que se solapan con las CDR de Kabat. Otros límites que definen las CDR que se solapan con las CDR de Kabat han sido descritas por Padlan, 1995, FASEB J. 9: 133-39; MacCallum, 1996, J. Mol. Biol. 262 (5): 732-45; y Lefranc, 2003, Dev. Comp. Immunol. 27: 55-77. Es posible que otras definiciones de límites de CDR no sigan estrictamente uno de los sistemas de la presente memoria, pero no obstante se solaparán con las CDR de Kabat, aunque pueden acortarse o alargarse a la luz de la predicción o hallazgos experimentales de que restos o grupos de restos particulares o incluso CDR completas no tengan un impacto significativo en la unión del antígeno. Los métodos utilizados en la presente memoria pueden utilizar CDR definidas de acuerdo con cualquiera de estos sistemas, aunque ciertas modalidades utilizan CDR definidas por Kabat o Chothia. La identificación de las CDR predichas utilizando la secuencia de aminoácidos es bien conocida en el campo, tal como en "Protein sequence and structure analysis of antibody variable domains" de Martin, A.C., In Antibody Engineering, vol. 2. Kontermann R., Dübel S., eds. Springer-Verlag, Berlín, pág. 33–51 (2010). La secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada y/o ligera también puede inspeccionarse para identificar las secuencias de las CDR mediante otros métodos convencionales, p. ej., mediante la comparación con la secuencia de aminoácidos conocida de otras regiones variables de cadena pesada y ligera para determinar la hipervariabilidad de las regiones de secuencia. Las secuencias numeradas se pueden alinear visualmente, o empleando un programa de alineamiento tal como uno del paquete de programas CLUSTAL, como describe Thompson, 1994, en Nucleic Acids Res. 22: 4673-80. Los modelos moleculares se utilizan convencionalmente para delinear correctamente las regiones marco y CDR y, por lo tanto, corregir las asignaciones basadas en secuencias.

El término "Fc" como se emplea en la presente memoria se refiere a una molécula que comprende la secuencia de un fragmento que no se une al antígeno resultante de la digestión de un anticuerpo o producido por otros medios, ya sea en forma monomérica o multimérica, y puede contener la región de bisagra. La fuente de inmunoglobulina original del Fc nativo es preferiblemente de origen humano y puede ser cualquiera de las inmunoglobulinas, aunque se prefieren IgG1 e IgG2. Las moléculas de Fc están formadas por polipéptidos monoméricos que se pueden conectar en formas diméricas o multiméricas por asociación covalente (es decir, enlaces disulfuro) y no covalente. El número de enlaces disulfuro intermoleculares

entre subunidades monoméricas de moléculas de Fc nativas varía de 1 a 4 dependiendo de la clase (p. ej., IgG, IgA, e IgE) o subclase (p. ej., IgG1, IgG2, IgG3, IgA1, y IgGA2). Un ejemplo de un Fc es un dímero unido por enlaces disulfuro que resulta de la digestión con papaína de una IgG. El término "Fc nativo" como se
 5 emplea en la presente memoria es genérico para las formas monomérica, dimérica y multimérica.

Un fragmento F(ab) típicamente incluye una cadena ligera y los dominios VH y C_{H1} de una cadena pesada, en donde la porción de cadena pesada VH-C_{H1} del fragmento F(ab) no puede formar un enlace disulfuro con otro polipéptido de cadena
 10 pesada. Como se emplea en la presente memoria, un fragmento F(ab) también puede incluir una cadena ligera que contiene dos dominios variables separados por un conector de aminoácidos y una cadena pesada que contiene dos dominios variables separados por un conector de aminoácidos y un dominio C_{H1}.

Un fragmento F(ab') típicamente incluye una cadena ligera y una porción de
 15 una cadena pesada que contiene más de la región constante (entre los dominios C_{H1} y C_{H2}), de modo que se puede formar un enlace disulfuro intercatenario entre dos cadenas pesadas para formar una molécula de F(ab')₂.

El término "proteína de unión" como se emplea en la presente memoria se refiere a una molécula de origen no natural (o recombinante o modificada genéticamente) que se une específicamente a al menos un antígeno diana. Una
 20 proteína de unión trispecífica de la presente divulgación, a menos que se especifique lo contrario, típicamente comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman al menos tres sitios de unión a antígeno, en donde una primera cadena polipeptídica tiene una estructura representada por la fórmula:

25
$$V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L \quad [I]$$

y una segunda cadena polipeptídica has una estructura representada por la fórmula:

$$V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-\text{bisagra}-C_{H2}-C_{H3} \quad [II]$$

una tercera cadena polipeptídica has una estructura representada por la fórmula:

30
$$V_{H3}-C_{H1} \quad [III]$$

y una cuarta cadena polipeptídica has una estructura representada por la fórmula:

$$V_{L3}-C_L \quad [IV]$$

en donde:

V_{L1} es un primer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;

35 V_{L2} es un segundo dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;

V_{L3} es un tercer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;

V_{H1} es un primer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;

V_{H2} es un segundo dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;

V_{H3} es un tercer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;

C_L es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina;

- 5 C_{H1} es el dominio constante de cadena pesada C_{H1} de inmunoglobulina; y
bisagra es una región bisagra de inmunoglobulina que conecta los dominios C_{H1} y
 C_{H2} ;

L_1 , L_2 , L_3 y L_4 son conectores de aminoácidos;

- y en donde el polipéptido de fórmula I y el polipéptido de fórmula II forman un
10 par de cadena ligera-cadena pesada cruzadas.

Una molécula "recombinante" es una que se ha preparado, expresado, creado o aislado por medios recombinantes.

- Una modalidad de la divulgación proporciona proteínas de unión que tienen especificidad biológica e inmunológica para entre uno y tres antígenos diana. Otra
15 modalidad de la divulgación proporciona moléculas de ácido nucleico que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican cadenas polipeptídicas que forman tales proteínas de unión. Otra modalidad de la divulgación proporciona vectores de expresión que comprenden moléculas de ácido nucleico que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican cadenas polipeptídicas que
20 forman tales proteínas de unión. Otra modalidad más de la divulgación proporciona células anfitrionas que expresan tales proteínas de unión (es decir, que comprenden moléculas de ácido nucleico o vectores que codifican cadenas polipeptídicas que forman tales proteínas de unión).

- El término "intercambiabilidad" como se emplea en la presente memoria se
25 refiere a la permutabilidad de dominios variables dentro del formato de proteína de unión y con retención de plegamiento y afinidad de unión final. "Intercambiabilidad completa" se refiere a la capacidad de intercambiar el orden de los dominios V_{H1} y V_{H2} , y por lo tanto el orden de los dominios V_{L1} y V_{L2} , en la cadena polipeptídica de fórmula I o en la cadena polipeptídica de fórmula II (es decir, para revertir el orden)
30 mientras se mantiene la funcionalidad completa de la proteína de unión, como lo demuestra la retención de la afinidad de unión. Además, cabe señalar que las designaciones VH y VL se refieren únicamente a la ubicación del dominio en una determinada cadena proteica en el formato final. Por ejemplo, V_{H1} y V_{H2} se podrían obtener a partir de los dominios V_{L1} y V_{L2} en los anticuerpos parentales y colocar en
35 las posiciones V_{H1} y V_{H2} en la proteína de unión. Asimismo, V_{L1} y V_{L2} se podrían obtener a partir de los dominios V_{H1} y V_{H2} en los anticuerpos parentales y colocar en

las posiciones V_{H1} y V_{H2} en la proteína de unión. Por tanto, las designaciones VH y VL se refieren a la ubicación actual y no a la ubicación original en un anticuerpo parental. Por tanto, los dominios VH y VL son "intercambiables".

Los términos "antígeno" o "antígeno diana" o "diana antigénica" como se emplean en la presente memoria se refieren a una molécula o una porción de una molécula que son capaces de unirse a una proteína de unión, y adicionalmente son susceptibles de ser utilizadas en un animal para producir anticuerpos capaces de unirse a un epítipo de ese antígeno. Un antígeno diana puede tener uno o más epítopos. Con respecto a cada antígeno diana reconocido por una proteína de unión, la proteína de unión es capaz de competir con un anticuerpo intacto que reconoce el antígeno diana.

El término "Her2" se refiere a un receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano que es un miembro de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico.

"CD3" es un polipéptido del cúmulo de diferenciación 3 y es una proteína de la superficie de la célula T que típicamente forma parte del complejo receptor de células T (TCR).

"CD28" es un polipéptido del cúmulo de diferenciación 28 y es una proteína de la superficie de las células T que proporciona señales coestimuladoras para la activación y supervivencia de las células T.

"CD38" es un polipéptido del cúmulo de diferenciación de 38 y es una glicoproteína que se encuentra sobre la superficie de muchas células inmunitarias.

El término "acoplador de células T" se refiere a proteínas de unión dirigidas al sistema inmunológico de un anfitrión, más específicamente a la actividad citotóxica de las células T, así como dirigidas a una proteína diana tumoral.

El término "proteína de unión monoespecífica" se refiere a una proteína de unión que se une específicamente a una diana antigénica.

El término "proteína de unión monovalente" se refiere a una proteína de unión que tiene un sitio de unión a antígeno.

El término "proteína de unión biespecífica" se refiere a una proteína de unión que se une específicamente a dos dianas antigénicas diferentes.

El término "proteína de unión bivalente" se refiere a una proteína de unión que tiene dos sitios de unión.

El término "proteína de unión triespecífica" se refiere a una proteína de unión que se une específicamente a tres dianas antigénicas diferentes.

El término "proteína de unión trivalente" se refiere a una proteína de unión

que tiene tres sitios de unión. En modalidades particulares la proteína de unión trivalente se puede unir a una diana antigénica. En otras modalidades, la proteína de unión trivalente se puede unir a dos dianas antigénicas. En otras modalidades, la proteína de unión trivalente se puede unir a tres dianas antigénicas.

- 5 Una proteína de unión "aislada" es aquella que ha sido identificada y separada y/o recuperada de un componente de su medio natural. Los componentes contaminantes de su entorno natural son materiales que interferirían en los usos diagnósticos o terapéuticos de la proteína de unión, y pueden incluir enzimas, hormonas y otros solutos proteicos o no proteicos. En algunas modalidades, la
- 10 proteína de unión se purificará: (1) a más del 95% en peso de anticuerpo según lo determinado por el método de Lowry, y lo más preferiblemente más de 99% en peso, (2) a un grado suficiente para obtener al menos 15 restos de la secuencia de aminoácidos N-terminal o interna mediante el uso de un secuenciador de copa giratoria, o (3) homogeneidad mediante SDS-PAGE en condiciones reductoras o no
- 15 reductoras utilizando azul de Coomassie o, preferiblemente, tinción de plata. Las proteínas de unión aisladas incluyen la proteína de unión in situ dentro de las células recombinantes, ya que al menos un componente del entorno natural de la proteína de unión no estará presente.

- Los términos "sustancialmente puro" o "sustancialmente purificado" como se
- 20 emplean en la presente memoria se refieren a un compuesto o especie que es la especie predominante presente (es decir, en una base molar es más abundante que cualquier otra especie individual en la composición). En algunas modalidades, una fracción sustancialmente purificada es una composición en donde la especie comprende al menos aproximadamente 50% (en una base molar) de todas las
- 25 especies macromoleculares presentes. En otras modalidades, una composición sustancialmente pura comprenderá más de 80%, 85%, 90%, 95% o 99% de todas las especies macromolares presentes en la composición. En otras modalidades más, la especie se purifica hasta la homogeneidad esencial (las especies contaminantes no pueden detectarse en la composición mediante métodos de detección
- 30 convencionales) en donde la composición consiste esencialmente en una única especie macromolecular.

- El término "epítipo" incluye cualquier determinante, preferiblemente un determinante polipeptídico, capaz de unirse específicamente a una inmunoglobulina o receptor de células T. En ciertas modalidades, los determinantes epitópicos
- 35 incluyen agrupaciones superficiales químicamente activas de moléculas tales como aminoácidos, cadenas laterales de azúcar, grupos fosforilo, o grupos sulfonilo y, en

ciertas modalidades, pueden tener características estructurales tridimensionales específicas y/o características de carga específicas. Un epítipo es una región de un antígeno que se une a un anticuerpo o proteína de unión. En ciertas modalidades, se dice que una proteína de unión se une específicamente a un antígeno cuando
 5 reconoce preferentemente su antígeno diana en una mezcla compleja de proteínas y/o macromoléculas. En algunas modalidades, se dice que una proteína de unión se une específicamente a un antígeno si la constante de disociación de equilibrio es $\leq 10^{-8}$ M, más preferiblemente si la constante de disociación en equilibrio es $\leq 10^{-9}$ M, y más preferiblemente si la constante de disociación es $\leq 10^{-10}$ M.

10 La constante de disociación (KD) de una proteína de unión se puede determinar, por ejemplo, mediante resonancia de plasmón de superficie. Generalmente, el análisis de resonancia de plasmón de superficie mide las interacciones de unión en tiempo real entre ligando (un antígeno diana en una matriz de biosensores) y analito (una proteína de unión en solución) mediante resonancia
 15 de plasmón de superficie (SPR) utilizando el sistema BIAcore (Pharmacia Biosensor; Piscataway, NJ). El análisis de plasmón de superficie también se puede realizar inmovilizando el analito (proteína de unión en una matriz de biosensores) y presentando el ligando (antígeno diana). El término "KD", como se emplea en la presente memoria se refiere a la constante de disociación de la interacción entre una
 20 proteína de unión particular y un antígeno diana.

El término "se une específicamente" como se emplea en la presente memoria se refiere a la capacidad de una proteína de unión o un fragmento de unión a antígeno de la misma para unirse a un antígeno que contiene un epítipo con una Kd de al menos aproximadamente 1×10^{-6} M, 1×10^{-7} M, 1×10^{-8} M, 1×10^{-9} M, 1×10^{-10} M, 1×10^{-11} M, 1×10^{-12} M, o más, y/o unirse a un epítipo con una afinidad que es al menos
 25 dos veces mayor que su afinidad por un antígeno no específico.

En algunas modalidades, un dominio de unión a antígeno y/o proteína de unión de la presente divulgación "reacciona de forma cruzada" con polipéptidos CD38 humano y de mono cinomolgo, p. ej., dominios extracelulares de CD38, isoforma A
 30 de CD38 humana, isoforma E de CD38 humano, y CD38 de mono cinomolgo. Una proteína de unión que se une al antígeno 1 (Ag1) tiene una reacción cruzada con el antígeno 2 (Ag2) cuando las CE50 están en un intervalo similar para ambos antígenos. En la presente solicitud, una proteína de unión que se une a Ag1 tiene reactividad cruzada con Ag2 cuando la razón de la afinidad de Ag2 respecto a la
 35 afinidad de Ag1 es igual o menor que 20, midiéndose las afinidades con el mismo método para ambos antígenos.

El término "conector" como se emplea en la presente memoria se refiere a uno o más restos de aminoácido insertados entre dominios de inmunoglobulina para proporcionar suficiente movilidad para que los dominios de las cadenas ligera y pesada se plieguen en cruz sobre las inmunoglobulinas de región variable doble. Se inserta un conector en la transición entre dominios variables o entre dominios variables y constantes, respectivamente, a nivel de secuencia. La transición entre dominios se puede identificar ya que se conoce bien el tamaño aproximado de los dominios de inmunoglobulina. La ubicación precisa de una transición de dominio se puede determinar localizando tramos de péptidos que no formen elementos estructurales secundarios tales como hojas beta o hélices alfa como lo demuestran los datos experimentales o como se puede suponer mediante técnicas de modelado o predicción de estructuras secundarias. Los conectores descritos en la presente memoria se denominan L1, que se encuentra en la cadena ligera entre el extremo C-terminal de V_{L2} y el extremo N-terminal del dominio V_{L1} ; y L2, que se encuentra en la cadena ligera entre el extremo C-terminal de V_{L1} y el extremo N-terminal del dominio CL. Los conectores de cadena pesada se conocen como L3, que se encuentra entre el extremo C-terminal de V_{H1} y el extremo N-terminal del dominio V_{H2} ; y L4, que se encuentra entre el extremo C-terminal del V_{H2} y el extremo N-terminal del dominio C_{H1} .

El término "vector" como se emplea en la presente memoria se refiere a cualquier molécula (p. ej., ácido nucleico, plásmido, o virus) que se utiliza para transferir información codificante a una célula anfitriona. El término "vector" incluye una molécula de ácido nucleico que es capaz de transportar otro ácido nucleico al que se ha conectado. Un tipo de vector es un "plásmido", que se refiere a una molécula de ADN de doble hebra circular en la que se pueden insertar segmentos de ADN adicionales. Otro tipo de vector es un vector viral, en donde se pueden insertar segmentos de ADN adicionales en el genoma viral. Ciertos vectores son susceptibles de replicación autónoma en una célula anfitriona en la que se introducen (p. ej., vectores bacterianos que tienen un origen de replicación bacteriano y vectores de mamíferos episómicos). Otros vectores (p. ej., vectores de mamíferos no episómicos) se pueden integrar en el genoma de una célula anfitriona tras su introducción en la célula anfitriona y, de ese modo, se replican junto con el genoma del anfitrión. Además, ciertos vectores son capaces de dirigir la expresión de genes a los que están conectados operativamente. Tales vectores se denominan en la presente memoria "vectores de expresión recombinantes" (o simplemente, "vectores de expresión"). En general, los vectores de expresión de utilidad en técnicas de ADN

recombinante se encuentran a menudo en forma de plásmidos. Los términos "plásmido" y "vector" se pueden utilizar indistintamente en la presente memoria, ya que un plásmido es la forma de vector más comúnmente utilizada. Sin embargo, se pretende que la divulgación incluya otras formas de vectores de expresión, tales como los vectores virales (p. ej., retrovirus de replicación defectuosa, adenovirus y virus adenoasociados), que cumplen funciones equivalentes.

La frase "célula anfitriona recombinante" (o "célula anfitriona") como se emplea en la presente memoria se refiere a una célula en la que se ha introducido un vector de expresión recombinante. Se pretende que una célula anfitriona recombinante o célula anfitriona se refiera no solo a la célula sujeto en particular, sino también a la progenie de tal célula. Debido a que se pueden producir ciertas modificaciones en generaciones sucesivas debido a mutaciones o influencias ambientales, tal progenie puede no ser, de hecho, idéntica a la célula parental, pero tales células aún están incluidas dentro del alcance del término "célula anfitriona" como se emplea en la presente memoria. Se puede utilizar una amplia variedad de sistemas de expresión de células anfitrionas para expresar las proteínas de unión, incluidos los sistemas de expresión bacterianos, de levadura, baculovirales y de mamífero (así como los sistemas de expresión de presentación en fagos). Un ejemplo de un vector de expresión bacteriano adecuado es pUC19. Para expresar una proteína de unión de forma recombinante, una célula anfitriona se transforma o transfecta con uno o más vectores de expresión recombinantes que portan fragmentos de ADN que codifican las cadenas polipeptídicas de la proteína de unión, de manera que las cadenas polipeptídicas se expresan en la célula anfitriona y, preferiblemente, se secretan en el medio en el que se cultivan las células anfitrionas, a partir de cuyo medio se puede recuperar la proteína de unión.

El término "transformación" como se emplea en la presente memoria se refiere a un cambio en las características genéticas de una célula, y una célula se ha transformado cuando se ha modificado para que contenga un nuevo ADN. Por ejemplo, una célula se transforma cuando se modifica genéticamente desde su estado nativo. Después de la transformación, el ADN transformante se puede recombinar con el de la célula integrándose físicamente en un cromosoma de la célula, o se puede mantener transitoriamente como un elemento episómico sin replicarse, o puede replicarse independientemente como un plásmido. Se considera que una célula se ha transformado de forma estable cuando el ADN se replica con la división de la célula. El término "transfección" como se emplea en la presente memoria se refiere a la captación de ADN foráneo o exógeno por una célula, y una

célula ha sido "transfectada" cuando el ADN exógeno se ha introducido dentro de la membrana celular. Se conocen bien en la técnica varios mecanismos de transfección. Tales mecanismos se pueden utilizar para introducir una o más moléculas de ADN exógenas en células anfitrionas adecuadas.

- 5 El término "de origen natural" como se emplea en la presente memoria y aplicado a un objeto se refiere al hecho de que el objeto se puede encontrar en la naturaleza y no ha sido manipulado por el hombre. Por ejemplo, un polinucleótido o polipéptido que están presentes en un organismo (incluidos los virus) que se pueden aislar de una fuente en la naturaleza y que no han sido modificados intencionalmente
- 10 por el hombre son de origen natural. De manera similar, "de origen no natural" como se emplea en la presente memoria se refiere a un objeto que no se encuentra en la naturaleza o que ha sido modificado estructuralmente o sintetizado por el hombre.

- Como se emplean en la presente memoria, los veinte aminoácidos convencionales y sus abreviaturas siguen el uso convencional. Los estereoisómeros
- 15 (p. ej., D-aminoácidos) de los veinte aminoácidos convencionales; los aminoácidos no naturales y los análogos tales como aminoácidos α -, α -disustituidos, N-alquil aminoácidos, ácido láctico, y otros aminoácidos no convencionales también pueden ser componentes adecuados para las cadenas polipeptídicas de las proteínas de unión. Los ejemplos de aminoácidos no convencionales incluyen: 4-hidroxiprolina, γ -
- 20 carboxiglutamato, ϵ -N,N,N-trimetilisina, ϵ -N-acetilisina, O-fosfoserina, N-acetilserina, N-formilmetionina, 3-metilhistidina, 5-hidroxilisina, σ -N-metilarginina, y otros aminoácidos e iminoácidos similares (p. ej., 4-hidroxiprolina). En la notación de polipéptidos utilizada en la presente memoria, la dirección hacia la izquierda es la dirección amino terminal y la dirección hacia la derecha es la dirección del carboxilo
- 25 terminal, de acuerdo con el uso normalizado y la convención.

Los restos de origen natural se pueden dividir en clases basándose en las propiedades comunes de la cadena lateral:

- (1) hidrófobos: Met, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Trp, Tyr, Pro;
- (2) hidrófilos polares: Arg, Asn, Asp, Gln, Glu, His, Lys, Ser, Thr;
- 30 (3) alifáticos: Ala, Gly, Ile, Leu, Val, Pro;
- (4) hidrófobos alifáticos: Ala, Ile, Leu, Val, Pro;
- (5) hidrófilos neutros: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- (6) ácidos: Asp, Glu;
- (7) alcalinos: His, Lys, Arg;
- 35 (8) restos que influyen en la orientación de la cadena: Gly, Pro;
- (9) aromáticos: His, Trp, Tyr, Phe; e

(10) hidrófobos aromáticos: Phe, Trp, Tyr.

Las sustituciones de aminoácidos conservativas pueden implicar el intercambio de un miembro de una de estas clases por otro miembro de la misma clase. Las sustituciones no conservativas pueden implicar el intercambio de un
5 miembro de una de estas clases por un miembro de otra clase.

Un experto en la técnica podrá determinar variantes adecuadas de las cadenas polipeptídicas de las proteínas de unión utilizando mecanismos bien conocidos. Por ejemplo, un experto en la técnica puede identificar zonas adecuadas de una cadena polipeptídica que se pueden cambiar sin destruir la actividad
10 dirigiéndose a regiones que no se cree que sean importantes para la actividad. Alternativamente, un experto en la técnica puede identificar restos y porciones de las moléculas que se conservan entre polipéptidos similares. Además, incluso zonas que pueden ser importantes para la actividad biológica o para la estructura pueden ser sometidas a sustituciones conservativas de aminoácidos sin destruir la actividad
15 biológica o sin afectar negativamente a la estructura del polipéptido.

El término "paciente" como se emplea en la presente memoria incluye sujetos humanos y animales.

Los términos "tratamiento" o "tratar" como se emplea en la presente memoria se refieren tanto al tratamiento terapéutico como a las medidas profilácticas o
20 preventivas. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que tienen un trastorno, así como aquellos que son propensos a tener el trastorno o aquellos en los que se debe prevenir el trastorno. En modalidades particulares, se pueden utilizar proteínas de unión para tratar a seres humanos con cáncer, o seres humanos susceptibles al cáncer, o para aliviar el cáncer en un sujeto humano. Las proteínas
25 de unión también se pueden utilizar para prevenir el cáncer en un paciente humano. En modalidades particulares, el cáncer es mieloma múltiple, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, linfoma, cáncer de mama tal como cáncer de mama Her2+, linfoma de células B similares a las del centro germinal o leucemia linfoblástica aguda de células B, en otras modalidades, las
30 proteínas de unión se pueden utilizar para tratar a seres humanos con trastornos inflamatorios, o a seres humanos susceptibles a trastornos inflamatorios, o mejorar trastornos inflamatorios en un sujeto humano.

Los términos "composición farmacéutica" o "composición terapéutica" como se emplean en la presente memoria se refieren a un compuesto o composición
35 capaces de inducir un efecto terapéutico deseado cuando se administran adecuadamente a un paciente.

Los términos "portador farmacéuticamente aceptable" o "portador fisiológicamente aceptable" como se emplea en la presente memoria se refieren a uno o más materiales de formulación adecuados para lograr o mejorar el suministro de una proteína de unión.

- 5 Los términos "cantidad eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" cuando se utilizan en referencia a una composición farmacéutica que comprende una o más proteínas de unión se refieren a una cantidad o dosificación suficientes para producir un resultado terapéutico deseado. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de una proteína de unión suficiente para
- 10 inhibir, durante algún tiempo, uno o más de los procesos patológicos clínicamente definidos asociados con la afección que se está tratando. La cantidad eficaz puede variar dependiendo de la proteína de unión específica que se esté utilizando, y también depende de una variedad de factores y condiciones relacionados con el paciente que está siendo tratado y la gravedad del trastorno. Por ejemplo, si la
- 15 proteína de unión se va a administrar in vivo, factores tales como la edad, el peso y la salud del paciente, así como las curvas de respuesta a la dosis y los datos de toxicidad obtenidos en el trabajo preclínico con animales, estarían entre los factores considerados. La determinación de una cantidad eficaz o cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica dada está dentro de la capacidad de los
- 20 expertos en la técnica.

Una modalidad de la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de una proteína de unión.

Proteínas de Unión Triespecíficas y/o Trivalentes

- 25 Ciertos aspectos de la presente divulgación se refieren a proteínas de unión triespecíficas y/o trivalentes que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno que se unen específicamente a una o más proteínas diana, en donde un primer par de polipéptidos que forma la proteína de unión posee dominios variables dobles que tienen una orientación cruzada y en
- 30 donde un segundo par de polipéptidos que forma la proteína de unión posee un dominio variable único. Cualquiera de las CDR o dominios variables de cualquiera de las proteínas de unión a antígeno descritas en la presente memoria puede encontrar uso en una proteína de unión triespecífica de la presente divulgación.

- En algunas modalidades, cada uno de los tres sitios de unión a antígeno se
- 35 une a una diana diferente (p. ej., antígeno polipeptídico). En algunas modalidades, la proteína de unión triespecífica comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman

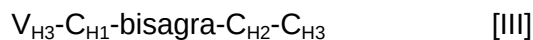
los tres sitios de unión a antígeno, en donde una primera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



y una segunda cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



una tercera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



y una cuarta cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



en donde:

- V_{L1} es un primer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;
- V_{L2} es un segundo dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;
- V_{L3} es un tercer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;
- V_{H1} es un primer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;
- V_{H2} es un segundo dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;
- V_{H3} es un tercer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;
- C_L es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina;
- C_{H1} es un dominio constante de cadena pesada C_{H1} de inmunoglobulina;
- C_{H2} es un dominio constante de cadena pesada C_{H2} de inmunoglobulina;
- C_{H3} es un dominio constante de cadena pesada C_{H3} de inmunoglobulina;
- bisagra es una región bisagra de inmunoglobulina que conecta los dominios C_{H1} y C_{H2} ; y

L_1 , L_2 , L_3 y L_4 son conectores de aminoácidos;

en donde el polipéptido de fórmula I y el polipéptido de fórmula II forman un par de cadena ligera-cadena pesada cruzadas.

Se contempla que cualquiera de los sitios de unión a antígeno descritos en la presente memoria pueden encontrar uso en una proteína de unión trispecífica de la presente divulgación, que comprenden, p. ej., cuatro cadenas polipeptídicas que tienen las estructuras descritas más arriba. Por ejemplo, en algunas modalidades, una proteína de unión trispecífica de la presente divulgación comprende un par de dominios V_{H1} y V_{L1} que forman un primer sitio de unión a antígeno, un par de dominios V_{H2} y V_{L2} que forma un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3, y un par de dominios V_{H3} y V_{L3} que forma un tercer sitio de unión a antígeno.

En algunas modalidades, una proteína de unión triespecífica de la presente divulgación comprende un par de dominios V_{H1} y V_{L1} que forma un primer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD28, un par de dominios V_{H2} y V_{L2} que forma un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3, y un par de dominios V_{H3} y V_{L3} que forma un tercer sitio de unión a antígeno. En algunas modalidades, una proteína de unión triespecífica de la presente divulgación comprende un par de dominios V_{H1} y V_{L1} que forma un primer sitio de unión a antígeno, un par de dominios V_{H2} y V_{L2} que forma un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3, y un par de dominios V_{H3} y V_{L3} que forma un tercer sitio de unión a antígeno que se une a una proteína diana tumoral. En algunas modalidades, una proteína de unión triespecífica de la presente divulgación comprende un par de dominios V_{H1} y V_{L1} que forma un primer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD28, un par de dominios V_{H2} y V_{L2} que forma un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3, y un par de dominios V_{H3} y V_{L3} que forma un tercer sitio de unión a antígeno que se une a una proteína diana tumoral. En algunas modalidades, una proteína de unión triespecífica de la presente divulgación comprende un par de dominios V_{H1} y V_{L1} que forma un primer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD28, un par de dominios V_{H2} y V_{L2} que forma un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3, y un par de dominios V_{H3} y V_{L3} que forma un tercer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD38. En algunas modalidades, una proteína de unión triespecífica de la presente divulgación comprende un par de dominios V_{H1} y V_{L1} que forma un primer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD28, un par de dominios V_{H2} y V_{L2} que forma un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3, y un par de dominios V_{H3} y V_{L3} que forma un tercer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido HER2.

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación se une a una o más proteínas diana tumorales y una o más proteínas diana de células T. En algunas modalidades, la proteína de unión es capaz de unirse específicamente a una proteína diana tumoral y dos epítopos diferentes sobre una única proteína diana de células T. En algunas modalidades, la proteína de unión es capaz de unirse específicamente a una proteína diana tumoral y proteínas diana de células T diferentes (p. ej., CD28 y CD3). En algunas modalidades, la primera y segunda cadenas polipeptídicas de la proteína de unión forman dos sitios de unión a antígeno que eligen como diana específicamente dos proteínas diana de células T, y la tercera y cuarta cadenas polipeptídicas de la proteína de unión forman un sitio de unión a

antígeno que se une específicamente a una proteína diana tumoral. En algunas modalidades, la proteína diana es CD38 o HER2. Más abajo se proporcionan proteínas diana tumorales adicionales. En algunas modalidades, las una o más proteínas diana de células T son una o más de CD3 y CD28. Los polipéptidos
 5 ilustrativos y no limitantes que pueden encontrar uso en cualquiera de las proteínas de unión trispecíficas descritas en la presente memoria se proporcionan en la Tabla 1.

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno,
 10 en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 156 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 156; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 157 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ
 15 ID NO: 157; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 158 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 158; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 159 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ
 20 ID NO: 159.

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 160 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica
 25 a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 160; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 161 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 161; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162; y la cuarta cadena polipeptídica
 30 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 163 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 163.

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación
 35 comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos

de SEQ ID NO: 164 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 164; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 165 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 165; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 166 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 166; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167.

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 169 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 169; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171.

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 172 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 172; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 173 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 173; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 175 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 175.

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 177 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 177; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 178 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 178; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 179 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 179.

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 181 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 181; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 182 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 182; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 183 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 183; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 184 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 184.

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 185 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 185; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 186 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 186; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 187 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 187; y la cuarta cadena polipeptídica

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188.

5 En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 100 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 100; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 101 o una secuencia de
10 aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 101; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103 o una secuencia de
15 aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103.

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 105 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 105; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 106 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 106; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 107 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 107.

30 En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 112 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 112; la segunda cadena polipeptídica
35 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 113 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ

ID NO: 113; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 114 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 114; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 115 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 115.

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 116 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 116; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 117 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 117; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 118 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 118; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 119 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 119.

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 120 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 120; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 121 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 121; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 123 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 123.

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 124 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica

a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 124; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 125 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 125; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 126 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 126; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 127 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 127.

10 En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128; la segunda cadena polipeptídica
15 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130; y la cuarta cadena polipeptídica
20 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131.

 En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno,
25 en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ
30 ID NO: 133; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ
35 ID NO: 135.

 En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación

comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136; la segunda cadena polipeptídica
5 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138; y la cuarta cadena polipeptídica
10 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 139 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 139.

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 140 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 140; la segunda cadena polipeptídica
15 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142; y la cuarta cadena polipeptídica
20 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143.
25

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144; la segunda cadena polipeptídica
30 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146; y la cuarta cadena polipeptídica
35 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147 o una secuencia de

aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147.

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 148 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 148; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 149 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 149; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 150 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 150; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 151 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 151.

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 153 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 153; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 154 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 154; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 155 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 155.

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 286 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 286; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 287 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 287; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos

de SEQ ID NO: 288 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 289 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 289.

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 290 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 290; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 291 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 291; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 292 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 292; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 293 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 293.

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 294 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 294; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 295 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 295; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 296 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 296; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 297 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 297.

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 298 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 298; la segunda cadena polipeptídica

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 299 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 299; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 300 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 300; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 301 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 301.

Sitios de Unión Anti-CD38

Ciertos aspectos de la presente divulgación se refieren a proteínas de unión que comprenden un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD38. En algunas modalidades, el polipéptido CD38 es un polipéptido CD38 humano, también conocido como ADPRC1. Los polipéptidos CD38 humanos son conocidos en la técnica e incluyen, sin limitación, el polipéptido representado por el Número de Acceso del NCBI NP_001766.2, o un polipéptido producido a partir del Número de ID de Gen del NCBI 952. En algunas modalidades, el sitio de unión a antígeno se une a un polipéptido CD38 humano, un polipéptido CD-38 de primate no humano (p. ej., mono cinomolgo), o un polipéptido CD38 humano y un polipéptido CD-38 de primate no humano (p. ej., mono cinomolgo). En algunas modalidades, una proteína de unión que comprende un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD38 es monoespecífica y/o monovalente, biespecífica y/o bivalente, trispecífica y/o trivalente, o multiespecífica y/o multivalente.

En algunas modalidades, cualquiera de las CDR y/o dominios variables de los sitios de unión anti-CD38 descritos más abajo se pueden utilizar en un anticuerpo monoespecífico.

En otras modalidades, se puede utilizar cualquiera de las CDR y/o dominios variables de los sitios de unión anti-CD38 descritos más abajo en cualquier sitio de unión de una proteína de unión trispecífica que comprende cuatro polipéptidos que forman tres sitios de unión a antígeno, p. ej., como se describe más arriba. En ciertas modalidades, una proteína de unión que comprende un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD38 es una proteína de unión trispecífica que comprende cuatro polipéptidos que forman tres sitios de unión a antígeno como se describe más arriba, en donde los dominios V_{H3} y V_{L3} se emparejan y forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD38.

En la presente memoria se describen una variedad de características de sitios de unión y proteínas de unión ilustrativos. Por ejemplo, en algunas modalidades, un

sitio de unión anti-CD38 reacciona de forma cruzada con CD38 humano (p. ej., un polipéptido de isoforma A y/o isoforma E de CD38 humano) y CD38 de monocinólogo. En algunas modalidades, una proteína de unión que comprende un sitio de unión anti-CD38 induce apoptosis de una célula CD38+. En algunas modalidades, una proteína de unión que comprende un sitio de unión anti-CD38 recluta una célula T a una célula CD38+ y opcionalmente activa la célula T (p. ej., a través de estimulación y/o coestimulación de TCR).

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYTFTSYA (SEQ ID NO: 13), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPGQGGT (SEQ ID NO: 14), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARTGGLRRAYFTY (SEQ ID NO: 15); y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSVSSYGQGF (SEQ ID NO: 16), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de GAS (SEQ ID NO: 17), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQNKEDPWT (SEQ ID NO: 18). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYTFTSYA (SEQ ID NO: 13), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPGQGGT (SEQ ID NO: 14), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARTGGLRRAYFTY (SEQ ID NO: 15); y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSVSSYGQGF (SEQ ID NO: 16), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de GAS (SEQ ID NO: 17), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQNKEDPWT (SEQ ID NO: 18).

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYTLTEFS (SEQ ID NO: 19), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de FDPEDGET (SEQ ID NO: 20), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de TTGRFFDWF (SEQ ID NO: 21); y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia

CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSVISRF (SEQ ID NO: 22), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de GAS (SEQ ID NO: 23), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQDSNLPIT (SEQ ID NO: 24). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYTLTEFS (SEQ ID NO: 19), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de FDPEDGET (SEQ ID NO: 20), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de TTGRFFDWF (SEQ ID NO: 21); y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSVISRF (SEQ ID NO: 22), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de GAS (SEQ ID NO: 23), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQDSNLPIT (SEQ ID NO: 24).

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYAFTTYL (SEQ ID NO: 25), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de INPGSGST (SEQ ID NO: 26), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARYAYGY (SEQ ID NO: 27); y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QNVGTA (SEQ ID NO: 28), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 29), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQYSTYPFT (SEQ ID NO: 30). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYAFTTYL (SEQ ID NO: 25), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de INPGSGST (SEQ ID NO: 26), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARYAYGY (SEQ ID NO: 27); y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QNVGTA (SEQ ID NO: 28), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 29), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQYSTYPFT (SEQ ID NO: 30).

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende:

un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYSFTNYA (SEQ ID NO: 31), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de ISPYYGDT (SEQ ID NO: 32), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARRFEGFYYSMDY (SEQ ID NO: 33); y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHSNGNTY (SEQ ID NO: 34), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 35), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SQSTHVPLT (SEQ ID NO: 36). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYSFTNYA (SEQ ID NO: 31), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de ISPYYGDT (SEQ ID NO: 32), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARRFEGFYYSMDY (SEQ ID NO: 33); y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHSNGNTY (SEQ ID NO: 34), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 35), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SQSTHVPLT (SEQ ID NO: 36).

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFSSYG (SEQ ID NO: 37), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IWYDGSNK (SEQ ID NO: 38), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARDPGLRYFDGGMDV (SEQ ID NO: 39); y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QGISSY (SEQ ID NO: 40), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de AAS (SEQ ID NO: 41), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQLNSFPYT (SEQ ID NO: 42). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFSSYG (SEQ ID NO: 37), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IWYDGSNK (SEQ ID NO: 38), y una

secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARDPGLRYFDGGMDV (SEQ ID NO: 39); y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QGISSY (SEQ ID NO: 40), una secuencia CDR-L2 que
 5 comprende la secuencia de aminoácidos de AAS (SEQ ID NO: 41), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQLNSFPYT (SEQ ID NO: 42).

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una
 10 secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFSSYG (SEQ ID NO: 43), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IWYDGSNK (SEQ ID NO: 44), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARMFRGAFDY (SEQ ID NO: 45); y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia
 15 CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QGIRND (SEQ ID NO: 46), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de AAS (SEQ ID NO: 47), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de LQDYIYYPT (SEQ ID NO: 48). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo
 20 que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFSSYG (SEQ ID NO: 43), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IWYDGSNK (SEQ ID NO: 44), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARMFRGAFDY (SEQ ID NO: 45); y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que
 25 comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QGIRND (SEQ ID NO: 46), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de AAS (SEQ ID NO: 47), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de LQDYIYYPT (SEQ ID NO: 48).

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende:
 30 un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de aminoácidos de
 35 QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVKEAPGQRLEWIGYIYPG
 QGGTNYNQKFQGRATLTADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCARTGGLRRAYFTY

WGQGTLTVSS (SEQ ID NO: 79), y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%,
 5 al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos de

DIVLTQSPATLSLSPGERATISCRASQSVSSYGQGFMHWYQQKPGQPPRLIIYGA
 SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISPLEDFAVYYCQQNKEDPWTFGGGKLEIK
 (SEQ ID NO: 80). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38
 10 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80. En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38
 15 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80.

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una
 20 secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de aminoácidos de

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTEFSIHWRQAPGQGLEWMGGFDPE
 25 DGETIYAQKFQGRVIMTEDTSTDYMEMNSLRSEDTAIYYCTTGRFFDWFWGQG
 TLTVSS (SEQ ID NO: 81), y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%,
 30 al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos de

EIILTQSPAILSLSPGERATLSCRASQSVISRFLSWYQVKPGLAPRLIIYGASTRATGI
 PVRFSGSGSGTDFSLTISLQPEDCAVYYCQQDSNLPITFGQGTRLEIK (SEQ ID
 NO: 82). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende:
 35 un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81, y/o un dominio variable de cadena

ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82. En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81, y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82.

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de aminoácidos de QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTTYLVEWIRQRPQGQGLEWMGVINPG SGSTNYAQKFQGRVTMTVDRSSTTAYMELSRLRSDDTAVYYCARYAYGYWGQG TLVTVSS (SEQ ID NO: 83), y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de aminoácidos de DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVGTAVAWYQQKPGKSPKQLIYSASNRY TGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDLATYYCQQYSTYPFTFGQGGTKLEIK (SEQ ID NO: 84). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83, y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 84. En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83, y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 84.

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de aminoácidos de

- QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMWVRQAPGKGLEWVAVIWY
DGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYHCARDPGLRYFDGG
MDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 87), y/o un dominio variable de cadena ligera
(VL) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos
5 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la
secuencia de aminoácidos de
- DIQLTQSPSFLSASVGDRVITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIFAASTLHSG
10 VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSFPYTFGQG TKLEIK (SEQ ID
NO: 88). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende:
un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 87, y/o un dominio variable de cadena
ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID
15 NO: 88. En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende:
un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 87, y un dominio variable de cadena ligera
(VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 88.
- En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende:
- 20 un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una
secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al
menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de aminoácidos de
- 25 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWY
DGSNKYYADSVKGRFTISGDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMFRGAFDYW
GQGT LTVTVSS (SEQ ID NO: 89), y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de
anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al
menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos
30 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% idéntica a la secuencia de
aminoácidos de
- AIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDSATYYCLQDYIYYPTFGQG TKVEIK (SEQ ID
35 NO: 90). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende:
un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 89, y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 90. En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la

5 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 89, y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 90.

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al

10 menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de aminoácidos de

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTNYAVHWVRQAPGQGLEWMGVISP
YYGDTTYAQKFQGRVTMTVDKSSSTAYMELSRLLRSDDTAVYYCARRFEGFYYSM

15 DYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 85), y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia

20 de aminoácidos de

DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRPSQSLVHSNGNTYLNWYQQRPGQSPKLLIYK
VSKRFGSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPLTFGGGKVEI
K (SEQ ID NO: 86). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38

comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que

25 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85, y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86. En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85, y un dominio variable

30 de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86.

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al

35 menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de aminoácidos de
 QVQLQQSGPELVRPGTSVKVSCKASGYAFTTYLVEWIKQRPQGQLEWIGVINPGS
 GSTNYNEKFKGKATLTVDRSSTTAYMHLSGLTSDDSAVYFCARYAYGYWGQGT
 LTVSS (SEQ ID NO: 277), y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de
 5 anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al
 menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de
 aminoácidos de
 10 DIVMTQSQKFMSASVGDRVSITCKASQNVGTAWAYQQPGHSPKQLIYSASNRY
 TGVPDRFTGSGAGTDFTLTISNIQSEDLADYFCQQYSTYPFTFGSGTKLEIK (SEQ
 ID NO: 278). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38
 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que
 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 277, y/o un dominio variable
 15 de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de
 SEQ ID NO: 278. En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38
 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que
 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 277, y un dominio variable
 de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de
 20 SEQ ID NO: 278. En algunas modalidades, los dominios VH y/o VL están
 humanizados.

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38 comprende:
 un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una
 secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al
 25 menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de aminoácidos de
 QVQLQSGAELVRPGVSVKISCTGSGYSFTNYAVHWVKQSHVKSLEWIGVISPY
 GDTTYNQKFTGKATMTVDKSSSTAYMELARLTSEDSAIYFCARRFEGFYYSMDYW
 30 GQGTSTVTVSS (SEQ ID NO: 279), y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de
 anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al
 menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de
 35 aminoácidos de
 DVVMIQTPLSLPVSLGDQASISCRPSQSLVHSNGNTYLNWYLQRPQGQSPKLLIYKV

SKRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYLCSTHVPLTFGSGTQLEIK
(SEQ ID NO: 280). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38
comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que
comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 279, y/o un dominio variable
5 de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de
SEQ ID NO: 280. En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD38
comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que
comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 279, y un dominio variable
de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de
10 SEQ ID NO: 280. En algunas modalidades, los dominios VH y/o VL están
humanizados.

En algunas modalidades de cualquiera de las modalidades anteriores, la
proteína de unión es una proteína de unión triespecífica. En algunas modalidades, la
proteína de unión triespecífica que comprende un sitio de unión a antígeno que se
15 une a un polipéptido CD38, un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido
CD28, y un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3. En algunas
modalidades, la proteína de unión es una proteína de unión triespecífica que
comprende cuatro polipéptidos que comprenden tres sitios de unión a antígeno, en
donde el polipéptido de fórmula I y el polipéptido de fórmula II forman un par de
20 cadena ligera-cadena pesada cruzadas (p. ej., como se describe en la presente
memoria). En algunas modalidades, los dominios VH y VL de cualquiera de los sitios
de unión a antígeno anti-CD38 descritos anteriormente representan V_{H3} y V_{L3} y
forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD38. En
algunas modalidades, V_{H1} y V_{L1} forman un primer sitio de unión a antígeno que se
25 une a un polipéptido CD28, V_{H2} y V_{L2} forman un segundo sitio de unión a antígeno
que se une a un polipéptido CD3, y los dominios VH y VL de cualquiera de los sitios
de unión a antígeno anti-CD38 descritos anteriormente y/o en la Tabla 2 representan
 V_{H3} y V_{L3} y forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido
CD38.

30 Las secuencias de sitios de unión a antígeno anti-CD38 ilustrativas se
proporcionan en la Tabla 2. En algunas modalidades, una proteína de unión que
comprende un sitio de unión a antígeno anti-CD38 de la presente divulgación
comprende 1, 2, 3, 4, 5, o las 6 secuencias de CDR de un anticuerpo anti-CD38
descrito en la Tabla 2. En algunas modalidades, una proteína de unión que
35 comprende un sitio de unión a antígeno anti-CD38 de la presente divulgación
comprende una secuencia de dominio VH y/o secuencia de dominio VL de un

anticuerpo anti-CD38 descrito en la Tabla 2.

Tabla 2. Secuencias de proteínas de unión anti-CD38.

<i>Tipo de Secuencia</i>	<i>Molécula</i>	<i>Descripción</i>	<i>SEQ ID NO</i>	<i>Secuencia</i>
CDR	Anti-CD38 (V _{H1})	CDR-H1	13	GYTFTSYA
		CDR-H2	14	IYPGQGGT
		CDR-H3	15	ARTGGLRRAYFTY
		CDR-L1	16	QSVSSYGQGF
		CDR-L2	17	GAS
		CDR-L3	18	QQNKEDPWT
	Anti-CD38 (hhy992)	CDR-H1	19	GYTLTEFS
		CDR-H2	20	FDPEDGET
		CDR-H3	21	TTGRFFDWF
		CDR-L1	22	QSVISRF
		CDR-L2	23	GAS
		CDR-L3	24	QQDSNLPIT
	Anti-CD38 (hyb5739)	CDR-H1	25	GYAFTTYL
		CDR-H2	26	INPGSGST
		CDR-H3	27	ARYAYGY
		CDR-L1	28	QNVGTA
		CDR-L2	29	SAS
		CDR-L3	30	QQYSTYPFT
	Anti-CD38 (hyb6284)	CDR-H1	31	GYSFTNYA
		CDR-H2	32	ISPYYGDT
		CDR-H3	33	ARRFEGFYYSMDY
		CDR-L1	34	QSLVHSNGNTY
		CDR-L2	35	KVS
		CDR-L3	36	SQSTHVPLT
	Anti-CD38 (hhy1195)	CDR-H1	37	GFTFSSYG
		CDR-H2	38	IWYDGSNK
		CDR-H3	39	ARDPGLRYFDGGMDV
		CDR-L1	40	QGISSY
		CDR-L2	41	AAS
		CDR-L3	42	QQLNSFPYT
	Anti-CD38	CDR-H1	43	GFTFSSYG

	(hhy1370)	CDR-H2	44	IWYDGSNK
		CDR-H3	45	ARMFRGAFDY
		CDR-L1	46	QGIRND
		CDR-L2	47	AAS
		CDR-L3	48	LQDYIYYPT
Dominio variable	CD38 V _{H1}	VH	79	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVS CKASGYTFTSYAMHWVKEAPG QRLEWIGYIYPGQGGTNYNQKF QGRATLTADTSASTAYMELSSL RSEDTAVYFCARTGGLRRAYFT YWGQGTLVTVSS
		VL	80	DIVLTQSPATLSLSPGERATISC RASQSVSSYGQGMHWYQQK PGQPPRLLIYGASSRATGIPARF SGSGSGTDFTLTISPLEDFAV YYCQNKEDPWTFGGGTKLEIK
	CD38 hhy992	VH	81	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKVSGYTLTEFSIHWRQAPGQ GLEWMGGFDPEDGETIYAQKF QGRVIMTEDTSTDYMEMNSL RSEDTAIYYCTTGRFFDWFVG QGTLVTVSS
		VL	82	EIILTQSPAILSLSPGERATLSR ASQSVISRFLSWYQVKPGLAPR LLIYGASTRATGIPVRFSGSGSG TDFSLTISSLQPEDCAVYYCQQ DSNLPITFGQGTRLEIK
	CD38 hu5739	VH	83	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYAFTTYLVEWIRQRPGQ GLEWMGVINPGSGSTNYAQKF QGRVTMTVDRSSTTAYMELSRL RSDDTAVYYCARYAYGYWGQG TLVTVSS
		VL	84	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQNVGTAVAWYQQKPGKSP

				KQLIYSASNRYTGVPSRFSGSG SGTDFTLTISLQPEDLATYYCQ QYSTYPFTFGQGTKLEIK
	CD38 hu6284	VH	85	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYSFTNYAVHWVRQAPG QGLEWMGVISPYYGDTTYAQKF QGRVTMTVDKSSSTAYMELSRL RSDDTAVYYCARRFEGFYYSM DYWGQGTLVTVSS
		VL	86	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASIS CRPSQSLVHSNGNTYLNWYQQ RPGQSPKLLIYKVKRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCSQSTHVPLTFGGGTKV EIK
	CD38 hhy1195	VH	87	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSSYGMWVRQAPG KGLEWVAVIWYDGSNKYYADS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNS LRAEDTAVYHCARDPGLRYFDG GMDVWGQGT TTVTVSS
		VL	88	DIQLTQSPSFLSASVGDRVITC RASQGISSYLAWYQQKPGKAPK LLIFAASTLHSGVPSRFSGSGSG TEFTLTISLQPEDFATYYCQQL NSFPYTFGQGTKLEIK
	CD38 hhy1370	VH	89	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSSYGMHWVRQAPG KGLEWVAVIWYDGSNKYYADS VKGRFTISGDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCARMFRGAFDY WGQGTLVTVSS
		VL	90	AIQMTQSPSSLSASVGDRVITC RASQGIRNDLGWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS

				GTDFTLTISGLQPEDSATYYCLQ DYIYYPTFGQGKVEIK
	CD38 hyb5739	VH	277	QVQLQQSGPELVRPGTSVKVS CKASGYAFTTYLVEWIKQRPQG GLEWIGVINPGSGSTNYNEKFK GKATLTVDRSSTTAYMHLSGLT SDDSAVYFCARYAYGYWGQGT TLTVSS
		VL	278	DIVMTQSQKFMSASVGDRVSIT CKASQNVGTAWAYQQQPGHS PKQLIYSASNRYTGVPDRFTGS GAGTDFLTISNIQSEDLADYFC QQYSTYPFTFGSGTKLEIK
	CD38 hyb6284	VH	279	QVQLLQSGAELVRPGVSVKISC TGSGYSFTNYAVHWVKQSHVK SLEWIGVISPYGDTTYNQKFTG KATMTVDKSSSTAYMELARLTS EDSAIYFCARRFEGFYYSMDYW GQGTSVTVSS
		VL	280	DVVMITPLSLPVS LGDQASISC RPSQSLVHSNGNTYLNWYLQR PGQSPKLLIYKVS KRFS GVPDR FSGSGSGTDFTLKISRVEAEDL GVYLC SQSTHVPLTFGSGTQLEI K

Adicionalmente en la presente memoria se proporcionan anticuerpos (p. ej., anticuerpos monoespecíficos) que comprenden cualquiera de las CDR y/o dominios variables anti-CD38 descritos más arriba.

- 5 En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende un sitio de unión a antígeno que se une a un dominio extracelular de un polipéptido CD38 humano y un dominio extracelular de un polipéptido CD38 de mono cinomolgo. Los ensayos ilustrativos para determinar si un sitio de unión a antígeno se une a un antígeno se describen en la presente memoria y son conocidos en la
- 10 técnica, incluyendo (sin limitación) ELISA, SPR, y ensayos de citometría de flujo.

Sitios de Unión Anti-HER2

Ciertos aspectos de la presente divulgación se refieren a proteínas de unión que comprenden un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido HER2. En algunas modalidades, el polipéptido HER2 es un polipéptido HER2 humano, también conocido como NEU, NGL, ERBB2, TKR1, CD340, HER-2, MLN19, y HER-2/neu. Los polipéptidos HER2 humanos son conocidos en la técnica e incluyen, sin limitación, los polipéptidos representados por los Números de Acceso del NCBI XP_024306411.1, XP_024306410.1, XP_024306409.1, NP_001276867.1, NP_001276866.1, NP_001276865.1, NP_001005862.1, o NP_004439.2, o un polipéptido producido a partir del Número de ID de Gen del NCBI 2064. En algunas modalidades, una proteína de unión que comprende un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido HER2 es monoespecífica y/o monovalente, biespecífica y/o bivalente, trispecífica y/o trivalente, o multiespecífica y/o multivalente. En algunas modalidades, una proteína de unión que comprende un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido HER2 es una proteína de unión trispecífica que comprende cuatro polipéptidos que forman tres sitios de unión a antígeno como se describe más arriba, en donde el par de dominios V_{H3} y V_{L3} forma un tercer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido HER2.

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIKDTY (SEQ ID NO: 1) o GFNIRDY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTNGYT (SEQ ID NO: 3), IYPTQGYT (SEQ ID NO: 4), o IYPTNAYT (SEQ ID NO: 5), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGDGFYAMDY (SEQ ID NO: 6), SRWGGEGFYAMDY (SEQ ID NO: 7), o SRWGGSGFYAMDY (SEQ ID NO: 8); y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVNTA (SEQ ID NO: 9) o QDVQTA (SEQ ID NO: 10), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIKDTY (SEQ ID NO: 1) o GFNIRDY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTNGYT (SEQ ID NO: 3), IYPTQGYT (SEQ ID NO: 4), o

IYPTNAYT (SEQ ID NO: 5), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGDGFYAMDY (SEQ ID NO: 6), SRWGGEFGFYAMDY (SEQ ID NO: 7), o SRWGGSGFYAMDY (SEQ ID NO: 8); Y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que
 5 comprende la secuencia de aminoácidos de QDVNTA (SEQ ID NO: 9) o QDVQTA (SEQ ID NO: 10), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12).

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende:
 10 un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIKDTY (SEQ ID NO: 1), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTNGYT (SEQ ID NO: 3), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGDGFYAMDY (SEQ ID NO: 6);
 15 y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVNTA (SEQ ID NO: 9), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12). En algunas modalidades, un sitio de
 20 unión que se une a HER2 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIKDTY (SEQ ID NO: 1), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTNGYT (SEQ ID NO: 3), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de
 25 SRWGGDGFYAMDY (SEQ ID NO: 6); y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVNTA (SEQ ID NO: 9), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12).

30 En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIRDY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTQGYT (SEQ ID NO: 4), y una secuencia CDR-H3 que
 35 comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGEFGFYAMDY (SEQ ID NO: 7); y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una

secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVNTA (SEQ ID NO: 9), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIRDY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTQGYT (SEQ ID NO: 4), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGEGFYAMDY (SEQ ID NO: 7); y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVNTA (SEQ ID NO: 9), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12).

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIRDY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTNAYT (SEQ ID NO: 5), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGSGFYAMDY (SEQ ID NO: 8); y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVNTA (SEQ ID NO: 9), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIRDY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTNAYT (SEQ ID NO: 5), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGSGFYAMDY (SEQ ID NO: 8); y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVNTA (SEQ ID NO: 9), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12).

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende:

un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIRDY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTQGYT (SEQ ID NO: 4), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGS GFYAMDY (SEQ ID NO: 8); y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVNTA (SEQ ID NO: 9), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIRDY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTQGYT (SEQ ID NO: 4), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGS GFYAMDY (SEQ ID NO: 8); y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVNTA (SEQ ID NO: 9), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12).

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIRDY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTNAYT (SEQ ID NO: 5), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGS GFYAMDY (SEQ ID NO: 7); y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVNTA (SEQ ID NO: 9), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIRDY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTNAYT (SEQ ID NO: 5), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de

SRWGGEGFYAMDY (SEQ ID NO: 7); y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVNTA (SEQ ID NO: 9), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que
5 comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12).

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIKDTY (SEQ ID NO: 1), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de
10 aminoácidos de IYPTNGYT (SEQ ID NO: 3), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGDGFYAMDY (SEQ ID NO: 6); y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVQTA (SEQ ID NO: 10), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de
15 SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIKDTY (SEQ ID NO: 1), una secuencia CDR-H2 que
20 comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTNGYT (SEQ ID NO: 3), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGDGFYAMDY (SEQ ID NO: 6); y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVQTA (SEQ ID NO: 10), una secuencia CDR-L2 que
25 comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12).

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIRDY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de
30 aminoácidos de IYPTQGYT (SEQ ID NO: 4), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGEGFYAMDY (SEQ ID NO: 7), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGSGFYAMDY (SEQ ID NO: 8); y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia
35

de aminoácidos de QDVQTA (SEQ ID NO: 10), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIRDY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTQGYT (SEQ ID NO: 4), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGEGFYAMDY (SEQ ID NO: 7), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGSGFYAMDY (SEQ ID NO: 8); y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVQTA (SEQ ID NO: 10), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12).

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIRDY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTNAYT (SEQ ID NO: 5), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGSGFYAMDY (SEQ ID NO: 8); y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVQTA (SEQ ID NO: 10), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIRDY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTNAYT (SEQ ID NO: 5), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGSGFYAMDY (SEQ ID NO: 8); y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVQTA (SEQ ID NO: 10), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia

CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12).

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una
 5 secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIRDY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTQGYT (SEQ ID NO: 4), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGSGFYAMDY (SEQ ID NO: 8); y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una
 10 secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVQTA (SEQ ID NO: 10), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH)
 15 de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIRDY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTQGYT (SEQ ID NO: 4), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGSGFYAMDY (SEQ ID NO: 8); y un dominio variable de cadena ligera (VL)
 20 de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVQTA (SEQ ID NO: 10), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12).

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIRDY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTNAYT (SEQ ID NO: 5), y una secuencia CDR-H3 que
 30 comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGEFGFYAMDY (SEQ ID NO: 7); y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVQTA (SEQ ID NO: 10), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de
 35 aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH)

de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIRDY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTNAYT (SEQ ID NO: 5), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGEGFYAMDY (SEQ ID NO: 7); y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVQTA (SEQ ID NO: 10), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12).

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de aminoácidos de EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTN GYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDY WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 72),

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTQ GYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGEGFYAMDY WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 73),

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTQ GYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGSGFYAMDY WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 74),

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTN AYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGSGFYAMDY WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 75), o

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTN AYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGEGFYAMDY WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 76); y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de aminoácidos de

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS
GVPSRFSGSRSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 77) o

- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVQTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS
5 GVPSRFSGSRSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 78). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2
comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que
comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ
ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, o SEQ ID NO: 76; y/o un dominio variable de cadena
10 ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID
NO: 77 o SEQ ID NO: 78. En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a
HER2 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que
comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ
ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, o SEQ ID NO: 76; y un dominio variable de cadena ligera
15 (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 77
o SEQ ID NO: 78.

- En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende:
un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una
secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al
20 menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de aminoácidos de

- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTN
GYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDY
25 WGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 72), y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de
anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al
menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de
30 aminoácidos de

- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS
GVPSRFSGSRSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 77). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2
comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que
35 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72, y/o un dominio variable
de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de

SEQ ID NO: 77. En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72, y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de
5 SEQ ID NO: 77.

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos
10 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos de
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTQ
GYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGEGGFYAMDY
WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 73), y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de
15 anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de aminoácidos de
20 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS
GVPSRFSGSRSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGKVEIK (SEQ
ID NO: 77). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2
comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que
comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73, y/o un dominio variable
25 de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de
SEQ ID NO: 77. En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2
comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que
comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73, y un dominio variable
de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de
30 SEQ ID NO: 77.

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos
35 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos de

- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDITYIHWRQAPGKGLEWVARIYPTN
 AYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGSGFYAMDY
 WGQGTLTVSS (SEQ ID NO: 75), y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de
 anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al
 5 menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de
 aminoácidos de
- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS
 10 GVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGHYTPPTFGQGTKVEIK (SEQ
 ID NO: 77). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2
 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que
 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 75, y/o un dominio variable
 de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de
 15 SEQ ID NO: 77. En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2
 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que
 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 75, y un dominio variable
 de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de
 SEQ ID NO: 77.
- 20 En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende:
 un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una
 secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al
 menos 88%, al menos 89%, 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%,
 25 al menos 99%, o 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos de
- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDITYIHWRQAPGKGLEWVARIYPTQ
 GYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGSGFYAMDY
 WGQGTLTVSS (SEQ ID NO: 74), y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de
 anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al
 30 menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de
 aminoácidos de
- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS
 35 GVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGHYTPPTFGQGTKVEIK (SEQ
 ID NO: 77). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2

comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74, y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 77. En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2

5 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74, y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 77.

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende:

10 un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de aminoácidos de

15 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTN AYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGEGGFYAMDY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 76), y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos

20 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% idéntica a la secuencia de aminoácidos de

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS GVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK (SEQ

25 ID NO: 77). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76, y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 77. En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2

30 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76, y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 77.

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2 comprende:

35 un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al

menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de aminoácidos de
 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTN
 5 GYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDY
 WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 72), y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%,
 10 al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos de
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVQTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS
 GVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGHYTPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 78). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2
 15 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72, y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 78. En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a HER2
 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que
 20 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72, y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 78.

En algunas modalidades, un sitio de unión a antígeno anti-HER2 de la presente divulgación comprende 1, 2, 3, 4, 5, o las 6 secuencias de CDR del
 25 anticuerpo anti-HER2 trastuzumab, 30R/55Q/102E, 30R/56A/102S, 30R/55Q/102S, 30R/56A/102E, o 30Q. En algunas modalidades, un sitio de unión a antígeno anti-HER2 de la presente divulgación comprende una secuencia de dominio VH y/o secuencia de dominio VL del anticuerpo anti-HER2 trastuzumab, 30R/55Q/102E, 30R/56A/102S, 30R/55Q/102S, 30R/56A/102E, o 30Q.

30 Las secuencias de sitios de unión a antígeno anti-HER2 ilustrativas se proporcionan en la Tabla 3. En algunas modalidades, un sitio de unión a antígeno anti-HER2 de la presente divulgación comprende 1, 2, 3, 4, 5, o las 6 secuencias de CDR de un anticuerpo anti-HER2 descrito en la Tabla 3. En algunas modalidades, un
 35 sitio de unión a antígeno anti-HER2 de la presente divulgación comprende una secuencia de dominio VH y/o secuencia de dominio VL de un anticuerpo anti-HER2 descrito en la Tabla 3.

Tabla 3. Secuencias de proteínas de unión anti-HER2.

<i>Tipo de Secuencia</i>	<i>Molécula</i>	<i>Descripción</i>	<i>SEQ ID NO</i>	<i>Secuencia</i>
CDR	Anti-Her2 (trastuzumab) CDR de Cadena pesada	CDR-H1 (original)	1	GFNIKDTY
		CDR-H1 30R	2	GFNIRDTY
		CDR-H2 (original)	3	IYPTNGYT
		CDR-H2 55Q	4	IYPTQGYT
		CDR-H2 56A	5	IYPTNAYT
		CDR-H3 (original)	6	SRWGGDGFYAMDY
		CDR-H3 102E	7	SRWGGE GFYAMDY
		CDR-H3 102S	8	SRWGGSGFYAMDY
	Anti-Her2 (trastuzumab) CDR de Cadena ligera	CDR-L1 (original)	9	QDVNTA
		CDR-L1 30Q	10	QDVQTA
		CDR-L2 (original)	11	SAS
		CDR-L3 (original)	12	QQHYTTP
Dominio variable	Anti-Her2 Trastuzumab y VH variante	VH wt	72	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAV YYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT LTVSS
		VH 30R/55Q/102 E	73	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFNIRDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTQGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAV YYCSRWGGEGGFYAMDYWGQGT LTVSS
		VH 30R/55Q/102 S	74	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFNIRDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTQGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAV YYCSRWGGSGGFYAMDYWGQGT LTVSS
		VH 30R/56A/102 S	75	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFNIRDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNAYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAV YYCSRWGGSGGFYAMDYWGQGT LTVSS
		VH 30R/56A/102 E	76	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFNIRDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNAYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAV YYCSRWGGEGGFYAMDYWGQGT LTVSS
	Anti-Her2	VL wt	77	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCR

	Trastuzumab y VL variante			ASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLL IYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP PTFGQGTKVEIK
		VL 30Q	78	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCR ASQDVQTAVAWYQQKPGKAPKLL IYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTP PTFGQGTKVEIK

Otros Sitios de Unión a Dianas Anti-Tumorales

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende un sitio de unión a antígeno que se une a una proteína diana tumoral. En algunas modalidades, la proteína diana tumoral es un polipéptido CD38 (p. ej., un polipéptido CD38 humano). En algunas modalidades, la proteína diana tumoral es un polipéptido HER2 (p. ej., un polipéptido HER2 humano). En algunas modalidades, una proteína diana tumoral de la presente divulgación incluye, sin limitación, A2AR, APRIL, ATPDasa, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H4 (también conocida como VTCN1), B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2 (también conocida como MCP-1), CCL3 (también conocida como MIP-1a), CCL4 (también conocida como MIP-1b), CCL5 (también conocida como RANTES), CCL7 (también conocida como MCP-3), CCL8 (también conocida como mcp-2), CCL11 (también conocida como eotaxina), CCL15 (también conocida como MIP-1d), CCL17 (también conocida como TARC), CCL19 (también conocida como MIP-3b), CCL20 (también conocida como MIP-3a), CCL21 (también conocida como MIP-2), CCL24 (también conocida como MPIF-2/eotaxina-2), CCL25 (también conocida como TECK), CCL26 (también conocida como eotaxina-3), CCR3, CCR4, CD3, CD19, CD20, CD23 (también conocida como FCER2, un receptor para IgE), CD24, CD27, CD28, CD38, CD39, CD40, CD70, CD80 (también conocida como B7-1), CD86 (también conocida como B7-2), CD122, CD137 (también conocida como 41BB), CD137L, CD152 (también conocida como CTLA4), CD154 (también conocida como CD40L), CD160, CD272, CD273 (también conocida como PDL2), CD274 (también conocida como PDL1), CD275 (también conocida como B7H2), CD276 (también conocida como B7H3), CD278 (también conocida como ICOS), CD279 (también conocida como PD-1), CDH1 (también conocida como E-cadherina), quitinasa, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1 (también conocida como M-CSF), CSF-2 (también conocida como GM-CSF), CSF-3 (también conocida como GCSF), CX3CL1 (también conocida como SCYD1), CXCL12 (también conocida como SDF1), CXCL13, CXCR3, DNGR-1, ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa 1, EGFR, ENTPD1, FCER1A,

FCER1, FLAP, FOLH1, Gi24, GATR, GITRL, GM-CSF, Her2, HHLA2, HMGB1, HVEM, ICOSLG, IDO, IFN α , IgE, IGF1R, IL2Rbeta, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb (también conocida como un receptor para IL25), IL18, IL22, IL23, IL25, IL27, IL33, IL35, ITGB4 (también conocida como integrina b4), ITK, KIR, LAG3, LAMP1, leptina, LPFS2, MHC de clase II, MUC-1, NCR3LG1, NKG2D, NTPDasa-1, OX40, OX40L, PD-1H, receptor plaquetario, PROM1, S152, SISP1, SLC, SPG64, ST2 (también conocida como receptor para IL33), STEAP2, Syk quinasa, TACI, TDO, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP (también conocida como co-receptor para IL7Ra), TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, WUCAM, y XCR1 (también conocida como GPR5/CCXCR1). En algunas modalidades, una o más de las dianas antigénicas anteriores son dianas antigénicas humanas.

Sitios de Unión Anti-CD28

Ciertos aspectos de la presente divulgación se refieren a proteínas de unión que comprenden un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD28. En algunas modalidades, el polipéptido CD28 es un polipéptido CD28 humano, también conocido como Tp44. Los polipéptidos CD28 humanos son conocidos en la técnica e incluyen, sin limitación, los polipéptidos representados por los Números de Acceso del NCBI XP_011510499.1, XP_011510497.1, XP_011510496.1, NP_001230007.1, NP_001230006.1, o NP_006130.1, o un polipéptido producido a partir del Número de ID de Gen del NCBI 940. En algunas modalidades, una proteína de unión que comprende un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD28 es monoespecífica y/o monovalente, biespecífica y/o bivalente, trispecífica y/o trivalente, o multiespecífica y/o multivalente. En algunas modalidades, una proteína de unión que comprende un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD28 es una proteína de unión trispecífica que comprende cuatro polipéptidos que forman tres sitios de unión a antígeno. En algunas modalidades, una proteína de unión que comprende un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD28 es una proteína de unión trispecífica que comprende cuatro polipéptidos que forman tres sitios de unión a antígeno, uno de los cuales se une a un polipéptido CD28, y uno de los cuales se une a un polipéptido CD3. En algunas modalidades, una proteína de unión que comprende un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3 es una proteína de unión trispecífica que comprende cuatro polipéptidos que forman tres sitios de unión a antígeno, uno de los cuales se une a

un polipéptido CD28, uno de los cuales se une a un polipéptido CD3, y uno de los cuales se une a un polipéptido CD38. En algunas modalidades, una proteína de unión que comprende un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3 es una proteína de unión trispecífica que comprende cuatro polipéptidos que forman tres sitios de unión a antígeno, uno de los cuales se une a un polipéptido CD28, uno de los cuales se une a un polipéptido CD3, y uno de los cuales se une a un polipéptido HER2. En algunas modalidades, una proteína de unión que comprende un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3 es una proteína de unión trispecífica que comprende cuatro polipéptidos que forman tres sitios de unión a antígeno, uno de los cuales se une a un polipéptido CD28, uno de los cuales se une a un polipéptido CD3, y uno de los cuales se une a una proteína diana tumoral.

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD28 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYTFTSYY (SEQ ID NO: 49), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPGNVNT (SEQ ID NO: 50), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de TRSHYGLDWNFDV (SEQ ID NO: 51) y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QNIYVW (SEQ ID NO: 52), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KAS (SEQ ID NO: 53), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQGQTYPY (SEQ ID NO: 54). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD28 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYTFTSYY (SEQ ID NO: 49), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPGNVNT (SEQ ID NO: 50), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de TRSHYGLDWNFDV (SEQ ID NO: 51); y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QNIYVW (SEQ ID NO: 52), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KAS (SEQ ID NO: 53), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQGQTYPY (SEQ ID NO: 54).

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD28 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al

menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de aminoácidos de
 QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGN
 5 VNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVW
 GKGTTVTVSS (SEQ ID NO: 91), y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%,
 10 al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos de
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHT
 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDIATYYCQQGQTYPTYFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 92). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD28 comprende:
 15 un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 91, y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92. En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD28 comprende:
 un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la
 20 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 91, y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92.
 En algunas modalidades de cualquiera de las modalidades anteriores, la proteína de unión es una proteína de unión triespecífica. En algunas modalidades, la proteína de unión triespecífica que comprende un sitio de unión a antígeno que se
 25 une a una proteína diana tumoral (incluyendo, sin limitación, CD38 o HER2), un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD28, y un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3. En algunas modalidades, la proteína de unión es una proteína de unión triespecífica que comprende cuatro polipéptidos que comprenden tres sitios de unión a antígeno, en donde el polipéptido de fórmula I y el
 30 polipéptido de fórmula II forman un par de cadena ligera-cadena pesada cruzadas (p. ej., como se describe en la presente memoria). En algunas modalidades, los dominios VH y VL de cualquiera de los sitios de unión a antígeno anti-CD28 descritos anteriormente representan V_{H1} y V_{L1} y forman un primer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD28. En algunas modalidades, los dominios VH y VL de
 35 cualquiera de los sitios de unión a antígeno anti-CD28 descritos anteriormente y/o en la Tabla 4 representan V_{H1} y V_{L1} y forman un primer sitio de unión a antígeno que se

une a un polipéptido CD28, V_{H2} y V_{L2} forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3, y V_{H3} y V_{L3} y forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une a una proteína diana tumoral (incluyendo, sin limitación, CD38 o HER2).

- 5 Las secuencias de sitios de unión a antígeno anti-CD28 ilustrativas se proporcionan en la Tabla 4. En algunas modalidades, un sitio de unión a antígeno anti-CD28 de la presente divulgación comprende 1, 2, 3, 4, 5, o las 6 secuencias de CDR de un anticuerpo anti-CD28 descrito en la Tabla 4. En algunas modalidades, un sitio de unión a antígeno anti-CD28 de la presente divulgación comprende una
- 10 secuencia de dominio VH y/o secuencia de dominio VL de un anticuerpo anti-CD28 descrito en la Tabla 4.

Tabla 4. Secuencias de proteínas de unión anti-CD28.

<i>Tipo de Secuencia</i>	<i>Molécula</i>	<i>Descripción</i>	<i>SEQ ID NO</i>	<i>Secuencia</i>
CDR	Anti-CD28 (sup)	CDR-H1	49	GYTFTSYY
		CDR-H2	50	IYPGNVNT
		CDR-H3	51	TRSHYGLDWNFDV
		CDR-L1	52	QNIYVW
		CDR-L2	53	KAS
		CDR-L3	54	QQGQTYPY
Dominio variable	Anti-CD28 (sup)	VH	91	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCK ASGYTFTSYYIHWRQAPGQGLE WIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATL TVDTSTAYMELSRLRSDDTAVY YCTRSHYGLDWNFDVWGKGTTV TVSS
		VL	92	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQ ASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLI YKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDIATYYCQQGQTYPY TFGQGTKLEIK

Sitios de Unión Anti-CD3

- 15 Ciertos aspectos de la presente divulgación se refieren a proteínas de unión que comprenden un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3. En algunas modalidades, el polipéptido CD3 es un polipéptido CD3 humano, incluyendo CD3-delta (también conocido como T3D, IMD19, y CD3-DELTA), CD3-epsilon (también conocido como T3E, IMD18, y TCRE), y CD3-gamma (también conocido
- 20 como T3G, IMD17, y CD3-GAMMA). Los polipéptidos CD3 humanos son conocidos

en la técnica e incluyen, sin limitación, los polipéptidos representados por los Números de Acceso del NCBI XP_006510029.1 o NP_031674.1, o un polipéptido producido a partir de los Números de ID de Gen del NCBI 915, 916, o 917. En algunas modalidades, una proteína de unión que comprende un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3 es monoespecífica y/o monovalente, biespecífica y/o bivalente, triespecífica y/o trivalente, o multiespecífica y/o multivalente. En algunas modalidades, una proteína de unión que comprende un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3 es una proteína de unión triespecífica que comprende cuatro polipéptidos que forman tres sitios de unión a antígeno. En algunas modalidades, una proteína de unión que comprende un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3 es una proteína de unión triespecífica que comprende cuatro polipéptidos que forman tres sitios de unión a antígeno, uno de los cuales se une a un polipéptido CD28, y uno de los cuales se une a un polipéptido CD3. En algunas modalidades, una proteína de unión que comprende un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3 es una proteína de unión triespecífica que comprende cuatro polipéptidos que forman tres sitios de unión a antígeno, uno de los cuales se une a un polipéptido CD28, uno de los cuales se une a un polipéptido CD3, y uno de los cuales se une a un polipéptido CD38. En algunas modalidades, una proteína de unión que comprende un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3 es una proteína de unión triespecífica que comprende cuatro polipéptidos que forman tres sitios de unión a antígeno, uno de los cuales se une a un polipéptido CD28, uno de los cuales se une a un polipéptido CD3, y uno de los cuales se une a un polipéptido HER2. En algunas modalidades, una proteína de unión que comprende un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3 es una proteína de unión triespecífica que comprende cuatro polipéptidos que forman tres sitios de unión a antígeno, uno de los cuales se une a un polipéptido CD28, uno de los cuales se une a un polipéptido CD3, y uno de los cuales se une a una proteína diana tumoral.

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD3 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57); y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de

QSLVHX₁NX₂X₃TY, en donde X₁ es E o Q, X₂ es A o L, y X₃ es Q, R, o F (SEQ ID NO: 180), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65). En algunas modalidades, la

5 secuencia CDR-L1 del dominio V_{L2} comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en QSLVHQNAQTY (SEQ ID NO: 59), QSLVHENLQTY (SEQ ID NO: 60), QSLVHENLFTY (SEQ ID NO: 61), y QSLVHENLRTY (SEQ ID NO: 62).

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD3 comprende: un

10 dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57); y/o

15 un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHQNAQTY (SEQ ID NO: 59), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65). En

20 algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD3 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que comprende la

25 secuencia de aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57); y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHQNAQTY (SEQ ID NO: 59), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos

30 de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65).

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD3 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de

35 aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57); y/o

un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHENLQTY (SEQ ID NO: 60), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD3 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57); y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHENLQTY (SEQ ID NO: 60), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65).

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD3 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57); y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHENLFTY (SEQ ID NO: 61), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD3 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57); y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHENLFTY (SEQ ID NO: 61), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 64), y

una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65).

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD3 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57); y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHENLRTY (SEQ ID NO: 62), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD3 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57); y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHENLRTY (SEQ ID NO: 62), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65).

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD3 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de aminoácidos de QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGKQLEWVAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGQGTSLVTVSS (SEQ ID NO: 93), y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHQNAQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKV
SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEI

5 K (SEQ ID NO: 95),

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKV
SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEI
K (SEQ ID NO: 96),

10 DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLFTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVS
NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIK
(SEQ ID NO: 97), y

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLRTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKV
SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEI
K (SEQ ID NO: 98). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD3

15 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93, y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, Y SEQ ID NO: 98. En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD3
20 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93, y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, Y SEQ ID NO: 98.

25 En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD3 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, 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%,
30 al menos 99%, o 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos de

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGKQLEWVAQIKD
KNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPF
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 93), y/o un dominio variable de cadena ligera (VL)

35 de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de aminoácidos de

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHQNAQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKV
SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEI

- 5 K (SEQ ID NO: 95). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD3 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93, y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 95. En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD3
10 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93, y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 95.

- En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD3 comprende: un
15 dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de aminoácidos de

- 20 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGKQLEWVAQIKD
KSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPF
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 93), y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al
25 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% idéntica a la secuencia de aminoácidos de

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKV
SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEI

- 30 K (SEQ ID NO: 96). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD3 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93, y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96. En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD3
35 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93, y un dominio variable

de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96.

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD3 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una
 5 secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de aminoácidos de
 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGKQLEWVAQIKD
 10 KNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPF
 DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 93), y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos
 15 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos de
 DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLFTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVS
 NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIK
 (SEQ ID NO: 97). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD3
 20 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93, y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97. En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD3 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que
 25 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93, y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97.

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD3 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una
 30 secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de aminoácidos de
 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGKQLEWVAQIKD
 35 KNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPF
 DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 93), y/o un dominio variable de cadena ligera (VL)

de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de aminoácidos de

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLRTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKV
SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEI
K (SEQ ID NO: 98). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD3 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93, y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98. En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD3 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93, y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98.

En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD3 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de aminoácidos de

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGKQLEWVAQIKD
KSNSYATYYASSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFD
YWGGQTLTVSS (SEQ ID NO: 302), y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, 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% idéntica a la secuencia de aminoácidos de

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHQNAQTYSWYLQKPGQSPQSLIYKV
SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEI
K (SEQ ID NO: 95). En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD3 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 302, y/o un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de

SEQ ID NO: 95. En algunas modalidades, un sitio de unión que se une a CD3 comprende: un dominio variable de cadena pesada (VH) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 302, y un dominio variable de cadena ligera (VL) de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 95.

En algunas modalidades de cualquiera de las modalidades anteriores, la proteína de unión es una proteína de unión triespecífica. En algunas modalidades, la proteína de unión triespecífica que comprende un sitio de unión a antígeno que se une a una proteína diana tumoral (incluyendo, sin limitación, CD38 o HER2), un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD28, y un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3. En algunas modalidades, la proteína de unión es una proteína de unión triespecífica que comprende cuatro polipéptidos que comprenden tres sitios de unión a antígeno, en donde el polipéptido de fórmula I y el polipéptido de fórmula II forman un par de cadena ligera-cadena pesada cruzadas (p. ej., como se describe en la presente memoria). En algunas modalidades, los dominios VH y VL de cualquiera de los sitios de unión a antígeno anti-CD3 descritos anteriormente representan V_{H2} y V_{L2} y forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3. En algunas modalidades, V_{H1} y V_{L1} forman un primer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD28, los dominios VH y VL de cualquiera de los sitios de unión a antígeno anti-CD3 descritos anteriormente y/o en la Tabla 5 representan V_{H2} y V_{L2} y forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3, y V_{H3} y V_{L3} forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une a una proteína diana tumoral (incluyendo, sin limitación, CD38 o HER2).

Las secuencias de sitios de unión a antígeno anti-CD3 ilustrativas se proporcionan en la Tabla 5. En algunas modalidades, un sitio de unión a antígeno anti-CD3 de la presente divulgación comprende 1, 2, 3, 4, 5, o las 6 secuencias de CDR de un anticuerpo anti-CD3 descrito en la Tabla 5. En algunas modalidades, un sitio de unión a antígeno anti-CD3 de la presente divulgación comprende una secuencia de dominio VH y/o secuencia de dominio VL de un anticuerpo anti-CD3 descrito en la Tabla 5.

Tabla 5. Secuencias de proteínas de unión anti-CD3.

<i>Tipo de Secuencia</i>	<i>Molécula</i>	<i>Descripción</i>	<i>SEQ ID NO</i>	<i>Secuencia</i>
CDR	Anti-CD3 (med)	CDR-H1 original	55	GFTFTKAW
		CDR-H2 original	56	IKDKSNSYAT
		CDR-H3	57	RGVYYALSPFDY

		original		
		CDR-L1 original	58	QSLVHNNANTY
		CDR-L1 QQ	59	QSLVHQNAQTY
		CDR-L1 ENLQ	60	QSLVHENLQTY
		CDR-L1 ENLF	61	QSLVHENLFTY
		CDR-L1 ENLR	62	QSLVHENLRTY
		CDR-L1 DNAQ	63	QSLVHDNAQTY
		CDR-L2 original	64	KVS
		CDR-L3 Original	65	GQGTQYPFT
		CD3med consenso CDR-L1	180	QSLVHX ₁ NX ₂ X ₃ TY, en donde X ₁ es E o Q, X ₂ es A o L, y X ₃ es Q, R, o F
Dominio variable	Anti-CD3 (med)	VH	93	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFTFTKAWMHVVRQAPGKQLEW VAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTIS RDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC RGVYYALSPFDYWGQGTTLTVSS
		VL Original	94	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSS QSLVHNNANTYLSWYLQKPGQSPQ SLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGYYCGQGTQYP FTFGSGTKVEIK
		VL 32/35 QQ	95	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSS QSLVHQNAQTYLSWYLQKPGQSPQ SLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGYYCGQGTQYP FTFGSGTKVEIK
		VL ENLQ	96	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSS QSLVHENLQTYLSWYLQKPGQSPQ SLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGYYCGQGTQYP FTFGSGTKVEIK
		VL ENLF	97	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSS QSLVHENLFTYLSWYLQKPGQSPQ SLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGYYCGQGTQYP FTFGSGTKVEIK
		VL ENLR	98	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSS QSLVHENLRTYLSWYLQKPGQSPQ SLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGYYCGQGTQYP FTFGSGTKVEIK
		VL DNAQ	99	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSS QSLVHDNAQTYLSWYLQKPGQSPQ SLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGYYCGQGTQYP FTFGSGTKVEIK
		VH 185S	302	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFTFTKAWMHVVRQAPGKQLEW VAQIKDKSNSYATYYASSVKGRFTIS

				RDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC RGVYYALSPFDYWGQGTTLTVSS
--	--	--	--	--

Conectores

En algunas modalidades, los conectores L_1 , L_2 , L_3 , y L_4 varían de ningún aminoácido (longitud=0) a aproximadamente 100 aminoácidos de longitud, o menos de 100, 50, 40, 30, 20, o 15 aminoácidos o menos. Los conectores también pueden tener 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 aminoácidos de longitud. L_1 , L_2 , L_3 , y L_4 en una proteína de unión pueden tener todos la misma secuencia de aminoácidos o pueden tener todos diferentes secuencias de aminoácidos.

Los ejemplos de conectores adecuados incluyen, por ejemplo, GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 69), GGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 70), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO: 68), GQPKAAP (SEQ ID NO: 67), GGSGSSGSGG (SEQ ID NO: 71), y DKTHT (SEQ ID NO: 66), así como los descritos en las Publicaciones Internacionales Núm. WO2017/074878 y WO2017/180913. No se pretende que los ejemplos enumerados anteriormente limiten el alcance de la divulgación de ningún modo, y se ha demostrado que los conectores que comprenden aminoácidos seleccionados al azar seleccionados del grupo que consiste en valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, lisina, arginina, histidina, aspartato, glutamato, asparragina, glutamina, glicina, y prolina son adecuados en las proteínas de unión.

La identidad y la secuencia de los restos de aminoácido en el conector pueden variar dependiendo del tipo de elemento estructural secundario que se necesite lograr en el conector. Por ejemplo, la glicina, la serina, y la alanina son mejores para conectores que tienen flexibilidad máxima. Algunas combinaciones de glicina, prolina, treonina, y serina son útiles si fuera necesario un conector más rígido y extendido. Cualquier resto de aminoácido se puede considerar un conector combinado con otros restos de aminoácido para construir conectores peptídicos más grandes según sea necesario dependiendo de las propiedades deseadas.

En algunas modalidades, la longitud de L_1 tiene al menos dos veces la longitud de L_3 . En algunas modalidades, la longitud de L_2 tiene al menos dos veces la longitud de L_4 . En algunas modalidades, la longitud de L_1 tiene al menos dos veces la longitud de L_3 , y la longitud de L_2 tiene al menos dos veces la longitud de L_4 . En algunas modalidades, L_1 tiene de 3 a 12 restos de aminoácido de longitud, L_2 tiene de 3 a 14 restos de aminoácido de longitud, L_3 tiene de 1 a 8 restos de aminoácido de longitud, y L_4 tiene de 1 a 3 restos de aminoácido de longitud. En algunas modalidades, L_1 tiene de 5 a 10 restos de aminoácido de longitud, L_2 tiene de 5 a 8 restos de aminoácido de longitud, L_3 tiene de 1 a 5 restos de aminoácido de longitud,

y L_4 tiene de 1 a 2 restos de aminoácido de longitud. En algunas modalidades, L_1 tiene 7 restos de aminoácido de longitud, L_2 tiene 5 restos de aminoácido de longitud, L_3 tiene 1 resto de aminoácido de longitud, y L_4 tiene 2 restos de aminoácido de longitud.

- 5 En algunas modalidades, L_1 , L_2 , L_3 y L_4 tienen cada uno independientemente cero aminoácidos de longitud o comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste en GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 69), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 70), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO: 68), GQPKAAP (SEQ ID NO: 67), y GGSGSSGSGG (SEQ ID NO: 71). En algunas modalidades, L_1 , L_2 , L_3 y L_4 comprenden cada uno independientemente una secuencia seleccionada del grupo que consiste en GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 69), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 70), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO: 68), GQPKAAP (SEQ ID NO: 67), y GGSGSSGSGG (SEQ ID NO: 71). En algunas modalidades, L_1 comprende la secuencia GQPKAAP (SEQ ID NO: 67), L_2 comprende la secuencia TKGPS (SEQ ID NO: 68), L_3 comprende la secuencia S, y L_4 comprende la secuencia RT.

En algunas modalidades, al menos uno de L_1 , L_2 , L_3 o L_4 comprende la secuencia DKTHT (SEQ ID NO: 66). En algunas modalidades, L_1 , L_2 , L_3 y L_4 comprenden la secuencia DKTHT (SEQ ID NO: 66).

Regiones Fc y dominios constantes

- 20 En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende una segunda cadena polipeptídica que comprende adicionalmente una región Fc conectada a C_{H1} , comprendiendo la región Fc una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} . En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende una tercera cadena polipeptídica que comprende adicionalmente una región Fc conectada a C_{H1} , comprendiendo la región Fc una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} . En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende una segunda cadena polipeptídica que comprende adicionalmente una región Fc conectada a C_{H1} , comprendiendo la región Fc una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} , y una tercera cadena polipeptídica que comprende adicionalmente una región Fc conectada a C_{H1} , comprendiendo la región Fc una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} .

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación

comprende una cadena pesada de anticuerpo completa o una cadena polipeptídica que comprende una región Fc. En algunas modalidades, la región Fc es una región Fc humana, p. ej., una región Fc de IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4 humana. En algunas modalidades, la región Fc incluye una bisagra de anticuerpo, dominios C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} , y opcionalmente C_{H4} . En algunas modalidades, la región Fc es una región Fc de IgG1 humana. En algunas modalidades, la región Fc es una región Fc de IgG4 humana. En algunas modalidades, la región Fc incluye una o más de las mutaciones descritas más abajo. En algunas modalidades, la región Fc es una región Fc de uno de los polipéptidos de cadena pesada (p. ej., polipéptido 2 o 3) de una proteína de unión mostrada en la Tabla 4. En algunas modalidades, la región constante de cadena pesada es una región constante de uno de los polipéptidos de cadena pesada (p. ej., polipéptido 2 o 3) de una proteína de unión mostrada en la Tabla 4. En algunas modalidades, la región constante de cadena ligera es una región constante de uno de los polipéptidos de cadena ligera (p. ej., polipéptido 1 o 4) de una proteína de unión mostrada en la Tabla 4.

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación incluye una o dos variantes de Fc. El término "variante de Fc" como se emplea en la presente memoria se refiere a una molécula o secuencia que están modificadas a partir de un Fc nativo, pero todavía comprenden un sitio de unión para el receptor salvaje, FcRn (receptor de Fc neonatal). Las variantes de Fc representativas, y su interacción con el receptor salvaje, son conocidas en la técnica. Así, el término "variante de Fc" puede comprender una molécula o secuencia que está humanizada a partir de un Fc nativo no humano. Adicionalmente, un Fc nativo comprende regiones que pueden ser eliminadas ya que proporcionan características estructurales o actividad biológica que no son requeridas para las proteínas de unión de tipo anticuerpo de la invención. Así, el término "variante de Fc" comprende una molécula o secuencia que carecen de uno o más sitios o restos de Fc nativos, o en las que uno o más sitios o restos de Fc han sido modificados, que afectan o están implicados en: (1) formación de enlaces disulfuro, (2) incompatibilidad con una célula anfitriona seleccionada, (3) heterogeneidad N-terminal después de la expresión en una célula anfitriona seleccionada, (4) glicosilación, (5) interacción con el complemento, (6) unión a un receptor de Fc distinto de un receptor salvaje, o (7) citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC).

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación (p. ej., una proteína de unión triespecífica) comprende una mutación "botón" en la segunda cadena polipeptídica y una mutación "ojal" en la tercera cadena

polipeptídica. En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende una mutación “botón” en la tercera cadena polipeptídica y una mutación “ojal” en la segunda cadena polipeptídica. En algunas modalidades, la mutación “botón” comprende una o varias sustituciones en las posiciones correspondientes a las posiciones 354 y/o 366 de IgG1 o IgG4 humanas según el Índice EU. En algunas modalidades, las sustituciones de aminoácidos son S354C, T366W, T366Y, S354C y T366W, o S354C y T366Y. En algunas modalidades, la mutación “botón” comprende sustituciones en las posiciones correspondientes a las posiciones 354 y 366 de IgG1 o IgG4 humanas según el Índice EU. En algunas modalidades, las sustituciones de aminoácidos son S354C y T366W. En algunas modalidades, la mutación “ojal” comprende una o varias sustituciones en las posiciones correspondientes a las posiciones 407 y, opcionalmente, 349, 366, y/o 368 y de IgG1 o IgG4 humanas según el Índice EU. En algunas modalidades, las sustituciones de aminoácidos son Y407V o Y407T y opcionalmente Y349C, T366S, y/o L368A. En algunas modalidades, la mutación “ojal” comprende sustituciones en las posiciones correspondientes a las posiciones 349, 366, 368, y 407 de IgG1 o IgG4 humanas según el Índice EU. En algunas modalidades, las sustituciones de aminoácidos son Y349C, T366S, L368A, y Y407V.

En algunas modalidades, la segunda cadena polipeptídica comprende adicionalmente una primera región Fc conectada a C_{H1} , comprendiendo la primera región Fc una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} , en donde la primera región Fc comprende una o varias sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 366 y opcionalmente 354 de IgG1 o IgG4 humanas según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son T366W o T366Y y opcionalmente S354C; y en donde la tercera cadena polipeptídica comprende adicionalmente una segunda región Fc conectada a C_{H1} , comprendiendo la segunda región Fc una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} , en donde la segunda región Fc comprende una o varias sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 407 y opcionalmente 349, 366, y/o 368 y de IgG1 o IgG4 humanas según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son Y407V o Y407T y opcionalmente Y349C, T366S, y/o L368A.

En algunas modalidades, la segunda cadena polipeptídica comprende adicionalmente una primera región Fc conectada a C_{H1} , comprendiendo la primera región Fc una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena

pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} , en donde la primera región Fc comprende una o varias sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 407 y opcionalmente 349, 366, y/o 368 y de IgG1 o IgG4 humanas según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son Y407V o Y407T y
 5 opcionalmente Y349C, T366S, y/o L368A; y en donde la tercera cadena polipeptídica comprende adicionalmente una segunda región Fc conectada a C_{H1} , comprendiendo la segunda región Fc una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} , en donde la segunda región Fc comprende una o varias sustituciones de aminoácidos en las posiciones
 10 correspondientes a las posiciones 366 y opcionalmente 354 de IgG1 o IgG4 humanas según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son T366W o T366Y y opcionalmente S354C.

En algunas modalidades, la segunda cadena polipeptídica comprende adicionalmente una primera región Fc conectada a C_{H1} , comprendiendo la primera
 15 región Fc una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} , en donde la primera región Fc comprende una sustitución de aminoácido en la posición correspondiente a la posición 366 de IgG1 o IgG4 humanas según el Índice EU, en donde la sustitución de aminoácido es T366W; y en donde la tercera cadena polipeptídica comprende adicionalmente una
 20 segunda región Fc conectada a C_{H1} , comprendiendo la segunda región Fc una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} , en donde la segunda región Fc comprende una o varias sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 366, 368, y/o 407 y de IgG1 o IgG4 humanas según el Índice EU, en donde las
 25 sustituciones de aminoácidos son T366S, L368A, y/o Y407V.

En algunas modalidades, la segunda cadena polipeptídica comprende adicionalmente una primera región Fc conectada a C_{H1} , comprendiendo la primera
 región Fc una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} , en donde la primera región Fc comprende una
 30 o varias sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 366, 368, y/o 407 y de IgG1 o IgG4 humanas según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son T366S, L368A, y/o Y407V; y en donde la tercera cadena polipeptídica comprende adicionalmente una segunda región Fc conectada a C_{H1} , comprendiendo la segunda región Fc una región bisagra de
 35 inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} , en donde la segunda región Fc comprende una sustitución de aminoácido en la

posición correspondiente a la posición 366 de IgG1 o IgG4 humanas según el Índice EU, en donde la sustitución de aminoácido es T366W.

En algunas modalidades, la segunda cadena polipeptídica comprende adicionalmente una primera región Fc conectada a C_{H1} , comprendiendo la primera
 5 región Fc una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} , en donde la primera región Fc comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 354 y 366 de IgG1 o IgG4 humanas según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S354C y T366W; y en donde la tercera cadena polipeptídica
 10 comprende adicionalmente una segunda región Fc conectada a C_{H1} , comprendiendo la segunda región Fc una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} , en donde la segunda región Fc comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 349, 366, 368, y 407 de IgG1 o IgG4 humanas según el Índice EU, en
 15 donde las sustituciones de aminoácidos son Y349C, T366S, L368A, y Y407V. En algunas modalidades, la segunda cadena polipeptídica comprende adicionalmente una primera región Fc conectada a C_{H1} , comprendiendo la primera región Fc una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} , en donde la primera región Fc comprende sustituciones
 20 de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 349, 366, 368, y 407 de IgG1 o IgG4 humanas según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son Y349C, T366S, L368A, y Y407V; y en donde la tercera cadena polipeptídica comprende adicionalmente una segunda región Fc conectada a C_{H1} , comprendiendo la segunda región Fc una región bisagra de inmunoglobulina y
 25 dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} , en donde la segunda región Fc comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 354 y 366 de IgG1 o IgG4 humanas según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S354C y T366W. En algunas modalidades, la primera y/o segunda regiones Fc son regiones Fc de IgG1 humana.
 30 En algunas modalidades, la primera y/o segunda regiones Fc son regiones Fc de IgG4 humana.

En algunas modalidades, la segunda cadena polipeptídica comprende adicionalmente una primera región Fc conectada a C_{H1} , en donde la primera región Fc es una región Fc de IgG4 humana que comprende una región bisagra de
 35 inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} , en donde la primera región Fc comprende sustituciones de aminoácidos en las

- posiciones correspondientes a las posiciones 228, 354, 366, y 409 de IgG4 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S228P, S354C, T366W, y R409K; y en donde la tercera cadena polipeptídica comprende adicionalmente una segunda región Fc conectada a C_{H1} , en donde la segunda región
- 5 Fc es una región Fc de IgG4 humana que comprende una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} , en donde la segunda región Fc comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 228, 349, 366, 368, 407, y 409 de IgG4 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S228P,
- 10 Y349C, T366S, L368A, Y407V, y R409K. En algunas modalidades, la segunda cadena polipeptídica comprende adicionalmente una primera región Fc conectada a C_{H1} , en donde la primera región Fc es una región Fc de IgG4 humana que comprende una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} , en donde la primera región Fc comprende sustituciones
- 15 de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 228, 349, 366, 368, 407, y 409 de IgG4 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S228P, Y349C, T366S, L368A, Y407V, y R409K; y en donde la tercera cadena polipeptídica comprende adicionalmente una segunda región Fc conectada a C_{H1} , en donde la segunda región Fc es una región Fc de IgG4 humana
- 20 que comprende una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} , en donde la segunda región Fc comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 228, 354, 366, y 409 de IgG4 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S228P, S354C, T366W, y R409K.
- 25 En algunas modalidades, la segunda cadena polipeptídica comprende adicionalmente una primera región Fc conectada a C_{H1} , en donde la primera región Fc es una región Fc de IgG4 humana que comprende una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} , en donde la primera región Fc comprende sustituciones de aminoácidos en las
- 30 posiciones correspondientes a las posiciones 234, 235, 354, y 366 de IgG4 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son F234A, L235A, S354C, y T366W; y en donde la tercera cadena polipeptídica comprende adicionalmente una segunda región Fc conectada a C_{H1} , en donde la segunda región Fc es una región Fc de IgG4 humana que comprende una región bisagra de
- 35 inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} , en donde la segunda región Fc comprende sustituciones de aminoácidos en las

posiciones correspondientes a las posiciones 234, 235, 349, 366, 368, y 407 de IgG4 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son F234A, L235A, Y349C, T366S, L368A, y Y407V. En algunas modalidades, la segunda cadena polipeptídica comprende adicionalmente una primera región Fc conectada a C_{H1}, en donde la primera región Fc es una región Fc de IgG4 humana que comprende una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3}, en donde la primera región Fc comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 234, 235, 349, 366, 368, y 407 de IgG4 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son F234A, L235A, Y349C, T366S, L368A, y Y407V; y en donde la tercera cadena polipeptídica comprende adicionalmente una segunda región Fc conectada a C_{H1}, en donde la segunda región Fc es una región Fc de IgG4 humana que comprende una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3}, en donde la segunda región Fc comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 234, 235, 354, y 366 de IgG4 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son F234A, L235A, S354C, y T366W.

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende una o más mutaciones para reducir la función efectora, p. ej., fagocitosis celular dependiente de anticuerpo mediada por el receptor de Fc (ADCP), citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), y/o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). En algunas modalidades, la segunda cadena polipeptídica comprende adicionalmente una primera región Fc conectada a C_{H1}, comprendiendo la primera región Fc una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3}; en donde la tercera cadena polipeptídica comprende adicionalmente una segunda región Fc conectada a C_{H1}, comprendiendo la segunda región Fc una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3}; en donde la primera y segunda regiones Fc son regiones Fc de IgG1 humana; y en donde la primera y segunda regiones Fc comprenden cada una sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 234 y 235 de IgG1 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son L234A y L235A. En algunas modalidades, las regiones Fc de la segunda y la tercera cadenas polipeptídicas son regiones Fc de IgG1 humana, y en donde las regiones Fc comprenden cada una sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 234 y 235 de IgG1 humana según el Índice EU, en

donde las sustituciones de aminoácidos son L234A y L235A. En algunas modalidades, la segunda cadena polipeptídica comprende adicionalmente una primera región Fc conectada a C_{H1} , comprendiendo la primera región Fc una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} ; en donde la tercera cadena polipeptídica comprende adicionalmente una segunda región Fc conectada a C_{H1} , comprendiendo la segunda región Fc una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} ; en donde la primera y segunda regiones Fc son regiones Fc de IgG1 humana; y en donde la primera y segunda regiones Fc comprenden cada una sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 234, 235, y 329 de IgG1 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son L234A, L235A, y P329A. En algunas modalidades, las regiones Fc de la segunda y la tercera cadenas polipeptídicas son regiones Fc de IgG1 humana, y en donde las regiones Fc comprenden cada una sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 234, 235, y 329 de IgG1 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son L234A, L235A, y P329A. En algunas modalidades, las regiones Fc de la segunda y la tercera cadenas polipeptídicas son regiones Fc de IgG4 humana, y las regiones Fc comprenden cada una sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 234 y 235 de IgG4 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son F234A y L235A. En algunas modalidades, la proteína de unión comprende una segunda cadena polipeptídica que comprende adicionalmente una primera región Fc conectada a C_{H1} , comprendiendo la primera región Fc una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} , y una tercera cadena polipeptídica que comprende adicionalmente una segunda región Fc conectada a C_{H1} , comprendiendo la segunda región Fc una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} ; y en donde la primera y segunda regiones Fc comprenden cada una sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 234 y 235 de IgG4 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son F234A y L235A.

En algunas modalidades, la segunda cadena polipeptídica comprende adicionalmente una primera región Fc conectada a C_{H1} , en donde la primera región Fc es una región Fc de IgG4 humana que comprende una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y

C_{H3} , en donde la primera región Fc comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 228, 234, 235, 354, 366, y 409 de IgG4 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S228P, F234A, L235A, S354C, T366W, y R409K; y en donde la tercera cadena polipeptídica

5 comprende adicionalmente una segunda región Fc conectada a C_{H1} , en donde la segunda región Fc es una región Fc de IgG4 humana que comprende una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} , en donde la segunda región Fc comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 228, 234, 235,

10 349, 366, 368, 407, y 409 de IgG4 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S228P, F234A, L235A, Y349C, T366S, L368A, Y407V, y R409K. En algunas modalidades, la segunda cadena polipeptídica comprende adicionalmente una primera región Fc conectada a C_{H1} , en donde la primera región Fc es una región Fc de IgG4 humana que comprende una región

15 bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} , en donde la primera región Fc comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 228, 234, 235, 349, 366, 368, 407, y 409 de IgG4 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S228P, F234A, L235A, Y349C, T366S, L368A,

20 Y407V, y R409K; y en donde la tercera cadena polipeptídica comprende adicionalmente una segunda región Fc conectada a C_{H1} , en donde la segunda región Fc es una región Fc de IgG4 humana que comprende una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3} , en donde la segunda región Fc comprende sustituciones de aminoácidos en las

25 posiciones correspondientes a las posiciones 228, 234, 235, 354, 366, y 409 de IgG4 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S228P, F234A, L235A, S354C, T366W, y R409K.

En algunas modalidades, la región Fc es una región Fc de IgG4 humana que comprende una o más mutaciones que reducen o eliminan la unión a Fc γ I y/o Fc γ II.

30 En algunas modalidades, la región Fc es una región Fc de IgG4 humana que comprende una o más mutaciones que reducen o eliminan la unión a Fc γ I y/o Fc γ II peso no afectan la unión a FcRn. En algunas modalidades, la región Fc es una región Fc de IgG4 humana que comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 228 y/o 409 de IgG4 humana según el Índice EU.

35 En algunas modalidades, las sustituciones de aminoácidos son S228P y/o R409K. En algunas modalidades, la región Fc es una región Fc de IgG4 humana que

comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 234 y/o 235 de IgG4 humana según el Índice EU. En algunas modalidades, las sustituciones de aminoácidos son F234A y/o L235A. En algunas modalidades, la región Fc es una región Fc de IgG4 humana que comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 228, 234, 235, y/o 409 de IgG4 humana según el Índice EU. En algunas modalidades, las sustituciones de aminoácidos son S228P, F234A, L235A, y/o R409K. En algunas modalidades, la región Fc es una región Fc de IgG4 humana que comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 233-236 de IgG4 humana según el Índice EU. En algunas modalidades, las sustituciones de aminoácidos son E233P, F234V, L235A, y una delección en 236. En algunas modalidades, la región Fc es una región Fc de IgG4 humana que comprende mutaciones de aminoácidos en sustituciones correspondientes a las posiciones 228, 233-236, y/o 409 de IgG4 humana según el Índice EU. En algunas modalidades, las mutaciones de aminoácidos son S228P; E233P, F234V, L235A, y una delección en 236; y/o R409K.

En algunas modalidades, la región Fc comprende una o más mutaciones que reducen o eliminan la unión al receptor de Fc y/o la función efectora de la región Fc (p. ej., fagocitosis celular dependiente de anticuerpos mediada por el receptor de Fc (ADCP), citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), y/o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)).

En algunas modalidades, la región Fc es una región Fc de IgG1 humana que comprende una o más sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 234, 235, y/o 329 de IgG1 humana según el Índice EU. En algunas modalidades, las sustituciones de aminoácidos son L234A, L235A, y/o P329A. En algunas modalidades, la región Fc es una región Fc de IgG1 humana que comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 298, 299, y/o 300 de IgG1 humana según el Índice EU. En algunas modalidades, las sustituciones de aminoácidos son S298N, T299A, y/o Y300S.

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende una o más mutaciones para mejorar la estabilidad, p. ej., de la región bisagra y/o la interfase del dímero de IgG4 (Véase p. ej., Spiess, C. *et al.* (2013) *J. Biol. Chem.* 288:26583-26593). En algunas modalidades, la mutación comprende sustituciones en las posiciones correspondientes a las posiciones 228 y 409 de IgG4 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S228P y R409K. En algunas modalidades, la proteína de unión comprende una segunda

cadena polipeptídica que comprende adicionalmente una primera región Fc conectada a C_{H1}, comprendiendo la primera región Fc una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3}, y una tercera cadena polipeptídica que comprende adicionalmente una segunda
 5 región Fc conectada a C_{H1}, comprendiendo la segunda región Fc una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2} y C_{H3}; en donde la primera y segunda regiones Fc son regiones Fc de IgG4 humana; y en donde la primera y segunda regiones Fc comprenden cada una sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones
 10 228 y 409 de IgG4 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S228P y R409K. En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación comprende botón y ojal mutaciones y una o más mutaciones para mejorar la estabilidad. En algunas modalidades, la primera y/o segunda regiones Fc son regiones Fc de IgG4 humana.

15 En algunas modalidades, la región Fc es una región Fc de IgG1 humana que comprende una o más sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 234, 235, y/o 329 de IgG1 humana según el Índice EU. En algunas modalidades, las sustituciones de aminoácidos son L234A, L235A, y/o P329A. En algunas modalidades, la región Fc es una región Fc de IgG1 humana
 20 que comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 298, 299, y/o 300 de IgG1 humana según el Índice EU. En algunas modalidades, las sustituciones de aminoácidos son S298N, T299A, y/o Y300S.

Ácidos nucleicos

Otros aspectos de la presente divulgación se refieren a moléculas de ácido
 25 nucleico aisladas que comprenden una secuencia de nucleótidos que codifica cualquiera de las proteínas de unión descritas en la presente memoria. Las secuencias de ácido nucleico ilustrativas y no limitantes se proporcionan en la Tabla 5.

Otros aspectos de la presente divulgación se refieren a kits de polinucleótidos,
 30 p. ej., que codifican uno o más polipéptidos de una proteína de unión como se describe en la presente memoria. En algunas modalidades, un kit de polinucleótidos de la presente divulgación comprende uno, dos, tres, o cuatro polinucleótidos de un kit de polinucleótidos que comprenden: (a) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 189, un segundo polinucleótido que
 35 comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 190, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 191, y

NO: 222, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 223, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 224; (j) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 225, un segundo polinucleótido que
5 comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 226, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 227, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 228; (k) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 229, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de
10 polinucleótido de SEQ ID NO: 230, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 231, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 232; (l) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 233, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID
15 NO: 234, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 235, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 236; (m) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 237, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 238, un tercer
20 polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 239, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 240; (n) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 241, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 242, un tercer polinucleótido que comprende la
25 secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 243, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 244; (o) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 245, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 246, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de
30 SEQ ID NO: 247, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 248; (p) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 249, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 250, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 251, y
35 un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 252; (q) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido

de SEQ ID NO: 253, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 254, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 255, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 256; (r) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 257, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 258, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 259, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 260; (s) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 261, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 262, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 263, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 264; (t) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 265, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 266, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 267, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 268; (u) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 269, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 270, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 271, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 272; o (v) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 273, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 274, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 275, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 276.

Otros aspectos de la presente divulgación se refieren a un sistema vector que comprende uno o más vectores que codifican una primera, segunda, tercera, y cuarta cadenas polipeptídicas de cualquiera de las proteínas de unión descritas en la presente memoria. En algunas modalidades, el sistema vector comprende un primer vector que codifica la primera cadena polipeptídica de la proteína de unión, un segundo vector que codifica la segunda cadena polipeptídica de la proteína de unión, un tercer vector que codifica la tercera cadena polipeptídica de la proteína de unión, y un cuarto vector que codifica la cuarta cadena polipeptídica de la proteína de unión,

p. ej., como se muestra en los polinucleótidos de Tabla 6. En algunas modalidades, el sistema vector comprende un primer vector que codifica la primera y segunda cadenas polipeptídicas de la proteína de unión, y un segundo vector que codifica la tercera y cuarta cadenas polipeptídicas de la proteína de unión. En algunas modalidades, el sistema vector comprende un primer vector que codifica la primera y tercera cadenas polipeptídicas de la proteína de unión, y un segundo vector que codifica la segunda y cuarta cadenas polipeptídicas de la proteína de unión. En algunas modalidades, el sistema vector comprende un primer vector que codifica la primera y cuarta cadenas polipeptídicas de la proteína de unión, y un segundo vector que codifica la segunda y tercera cadenas polipeptídicas de la proteína de unión. En algunas modalidades, el sistema vector comprende un primer vector que codifica la primera, segunda, tercera, y cuarta cadenas polipeptídicas de la proteína de unión. Los uno o más vectores del sistema vector pueden ser cualquiera de los vectores descritos en la presente memoria. En algunas modalidades, los uno o más vectores son vectores de expresión. En algunas modalidades, el primer, segundo, tercer, y cuarto polinucleótidos están presentes en uno o más vectores de expresión, p. ej., uno, dos, tres, o cuatro vectores de expresión.

Se utilizan metodologías convencionales de ADN recombinante para construir los polinucleótidos que codifican los polipéptidos que forman las proteínas de unión, incorporar estos polinucleótidos a vectores de expresión recombinantes e introducir tales vectores en células anfitrionas. Véase p. ej., Sambrook et al., 2001, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3ª ed.). Las reacciones enzimáticas y las técnicas de purificación se pueden realizar de acuerdo con las especificaciones del fabricante, como se logra comúnmente en la técnica, o como se describe en la presente memoria. A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura utilizada con relación a, y los procedimientos y técnicas de laboratorio de, química analítica, química orgánica sintética y química médica y farmacéutica descritas en la presente memoria son los conocidos y comúnmente utilizados en la técnica. De manera similar, se pueden utilizar mecanismos convencionales para síntesis químicas, análisis químicos, preparación farmacéutica, formulación, suministro y tratamiento de pacientes.

En algunas modalidades, el ácido nucleico aislado está conectado operablemente a un promotor heterólogo para dirigir la transcripción de la secuencia de ácido nucleico codificante de la proteína de unión. Un promotor puede referirse a secuencias de control de ácido nucleico que dirigen la transcripción de un ácido

nucleico. Una primera secuencia de ácido nucleico está conectada operablemente a una segunda secuencia de ácido nucleico cuando la primera secuencia de ácido nucleico se coloca en una relación funcional con la segunda secuencia de ácido nucleico. Por ejemplo, un promotor está conectado operablemente a una secuencia

5 codificante de una proteína de unión si el promotor afecta a la transcripción o expresión de la secuencia codificante. Los ejemplos de promotores pueden incluir, pero no se limitan a, promotores obtenidos a partir de genomas de virus (tales como polioma virus, virus de la viruela aviar, adenovirus (tales como Adenovirus 2), virus del papiloma bovino, virus del sarcoma aviar, citomegalovirus, un retrovirus, virus de

10 la hepatitis B, Virus de Simio 40 (SV40), y similares), a partir de promotores eucarióticos heterólogos (tales como el promotor de actina, un promotor de inmunoglobulina, a partir de promotores de choque térmico, y similares), el promotor CAG (Niwa et al., Gene 108(2):193-9, 1991), el promotor de fosfoglicerato quinasa (PGK), un promotor inducible por tetraciclina (Masui et al., Nucleic Acids Res. 33:e43,

15 2005), el sistema lac, el sistema trp, el sistema tac, el sistema trc, las regiones operadora y promotora principales del fago lambda, el promotor de la 3-fosfoglicerato de quinasa, los promotores de la fosfatasa ácida de levadura, y el promotor de los factores de apareamiento alfa de la levadura. Los polinucleótidos que codifican proteínas de unión de la presente divulgación pueden estar bajo el control de un

20 promotor constitutivo, un promotor inducible, o cualquier otro promotor adecuado descrito en la presente memoria u otro promotor adecuado que será fácilmente reconocido por un experto en la técnica.

En algunas modalidades, el ácido nucleico aislado se incorpora a un vector. En algunas modalidades, el vector es un vector de expresión. Los vectores de

25 expresión pueden incluir una o más secuencias reguladoras conectadas operativamente al polinucleótido que se vaya a expresar. El término "secuencia reguladora" incluye promotores, potenciadores y otros elementos de control de la expresión (p. ej., señales de poliadenilación). Los ejemplos de potenciadores adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, secuencias potenciadoras de genes

30 de mamíferos (tales como globina, elastasa, albúmina, α -fetoproteína, insulina y similares), y secuencias potenciadoras de un virus de células eucariotas (tal como el potenciador de SV40 en el lado tardío del origen de replicación (pb 100-270), el potenciador del promotor temprano de citomegalovirus, el potenciador del polioma en el lado tardío del origen de replicación, potenciadores de adenovirus, y similares).

35 Los ejemplos de vectores adecuados pueden incluir, por ejemplo, plásmidos, cósmidos, episomas, transposones, y vectores virales (p. ej., vectores adenovirales,

virales de vaccinia, virales de Sindbis, sarampión, viral de herpes, lentiviral, retroviral, virales adeno-asociado, etc.). Los vectores de expresión se pueden utilizar para transfectar células anfitrionas, tales como, por ejemplo, células bacterianas, células de levadura, células de insecto y células de mamíferos. Los vectores de ADN virales y plasmídicos biológicamente funcionales capaces de expresarse y replicarse en un anfitrión son conocidos en la técnica, y se pueden utilizar para transfectar cualquier célula de interés.

Células anfitrionas

Otros aspectos de la presente divulgación se refieren a una célula anfitriona (p. ej., una célula anfitriona aislada) que comprende uno o más polinucleótidos aislados, vectores, y/o sistema vectores descritos en la presente memoria. En algunas modalidades, una célula anfitriona aislada de la presente divulgación se cultiva *in vitro*. En algunas modalidades, la célula anfitriona es una célula bacteriana (p. ej., una célula de *E. coli*). En algunas modalidades, la célula anfitriona es una célula de levadura (p. ej., una célula de *S. cerevisiae*). En algunas modalidades, la célula anfitriona es una célula de insecto. Los ejemplos de células anfitrionas de insectos pueden incluir, por ejemplo, células de *Drosophila* (p. ej., células S2), células de *Trichoplusia ni* (p. ej., células High Five™), y células de *Spodoptera frugiperda* (p. ej., células Sf21 o Sf9). En algunas modalidades, la célula anfitriona es una célula de mamífero. Los ejemplos de células anfitrionas de mamífero pueden incluir, por ejemplo, células de riñón embrionario humano (p. ej., células 293 o 293 subclonadas para crecimiento en cultivo en suspensión), células Expi293™, células CHO, células de riñón de cría de hámster (p. ej., BHK, ATCC CCL 10), células de sertoli de ratón (p. ej., células TM4), células de riñón de mono (p. ej., CV1 ATCC CCL 70), células de riñón de mono verde africano (p. ej., VERO-76, ATCC CRL-1587), células de carcinoma cervical humano (p. ej., HELA, ATCC CCL 2), células de riñón canino (p. ej., MDCK, ATCC CCL 34), células de hígado de rata búfalo (p. ej., BRL 3A, ATCC CRL 1442), células de pulmón humano (p. ej., W138, ATCC CCL 75), células de hígado humano (p. ej., Hep G2, HB 8065), células tumorales mamarias de ratón (p. ej., MMT 060562, ATCC CCL51), células TRI, células MRC 5, células FS4, una línea de hepatoma humano (p. ej., Hep G2), y células de mieloma (p. ej., células NS0 y Sp2/0).

Otros aspectos de la presente divulgación se refieren a un método de producción de cualquiera de las proteínas de unión descritas en la presente memoria. En algunas modalidades, el método incluye a) cultivar una célula anfitriona (p. ej., cualquiera de las células anfitrionas descritas en la presente memoria) que

comprende un ácido nucleico aislado, vector, y/o sistema vector (p. ej., cualquiera de los ácidos nucleicos aislados, vectores, y/o sistema vectores descritos en la presente memoria) en condiciones tales que la célula anfitriona expresa la proteína de unión; y b) aislar la proteína de unión de la célula anfitriona. Los métodos de cultivo de células anfitrionas en condiciones en las que se expresa una proteína son bien conocidos por un experto en la técnica. Los métodos de aislamiento de proteínas de células anfitrionas cultivadas son bien conocidos por un experto en la técnica, incluyendo, por ejemplo, cromatografía de afinidad (p. ej., cromatografía de afinidad en dos etapas que comprende cromatografía de afinidad de proteína A seguida de cromatografía de exclusión por tamaño).

Composiciones Farmacéuticas

Las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que comprenden proteínas de unión están dentro del ámbito de la divulgación. Tales composiciones terapéuticas o farmacéuticas pueden comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de una proteína de unión, o producto conjugado de proteína de unión-fármaco, mezclado con un agente de formulación farmacéuticamente o fisiológicamente aceptable seleccionado por su idoneidad con el modo de administración.

Los materiales de formulación aceptables no son tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas.

La composición farmacéutica puede contener materiales de formulación para modificar, mantener, o preservar, por ejemplo, el pH, osmolaridad, viscosidad, claridad, color, isotonicidad, olor, esterilidad, estabilidad, velocidad de disolución o liberación, adsorción, o penetración de la composición. Los materiales de formulación adecuados incluyen, pero no se limitan a, aminoácidos (tales como glicina, glutamina, asparragina, arginina, o lisina), antimicrobianos, antioxidantes (tales como ácido ascórbico, sulfito de sodio, o hidrogenosulfito de sodio), tampones (tales como borato, bicarbonato, Tris-HCl, citratos, fosfatos u otros ácidos orgánicos), agentes voluminizantes (tales como manitol o glicina), agentes quelantes (tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)), agentes complejantes (tales como cafeína, polivinilpirrolidona, beta-ciclodextrina, o hidroxipropil-beta-ciclodextrina), cargas, monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos (tales como glucosa, manosa, o dextrinas), proteínas (tales como albúmina sérica, gelatina, o inmunoglobulinas), agentes colorantes, aromatizantes y diluyentes, agentes emulsionantes, polímeros hidrófilos (tales como polivinilpirrolidona), polipéptidos de bajo peso molecular, contraiones formadores de sales (tales como sodio), conservantes (tales como cloruro de benzalconio, ácido benzoico, ácido salicílico, timerosal, alcohol fenetílico,

metilparabeno, propilparabeno, clorhexidina, ácido sórbico, o peróxido de hidrógeno), disolventes (tales como glicerina, propilenglicol, o polietilenglicol), alcoholes de azúcares (tales como manitol o sorbitol), agentes de suspensión, tensioactivos o agentes humectantes (tales como plurónicos; PEG; ésteres de sorbitán; polisorbatos
 5 tales como polisorbato 20 o polisorbato 80; tritón; trometamina; lecitina; colesterol o tiloxapal), agentes que mejoran la estabilidad (tales como sacarosa o sorbitol), agentes que mejoran la tonicidad (tales como haluros de metales básicos - p. ej., cloruro de sodio o potasio - o manitol o sorbitol), vehículos de suministro, diluyentes, excipientes y/o adyuvantes farmacéuticos (véase, p. ej., REMINGTON'S
 10 PHARMACEUTICAL SCIENCES (18ª Ed., AR Gennaro, ed., Mack Publishing Company 1990), y sus ediciones posteriores, incorporadas en la presente memoria como referencia para cualquier propósito).

La composición farmacéutica óptima la determinará un experto en la técnica dependiendo, por ejemplo, de la vía de administración prevista, el formato de
 15 suministro y la dosificación deseada. Tales composiciones pueden influir en el estado físico, la estabilidad, la tasa de liberación *in vivo* y la tasa de aclaramiento *in vivo* de la proteína de unión.

El vehículo o portador principales en una composición farmacéutica pueden ser de naturaleza acuosa o no acuosa. Por ejemplo, un vehículo o portador
 20 adecuados para inyectables pueden ser agua, solución salina fisiológica o líquido cefalorraquídeo artificial, posiblemente complementado con otros materiales habituales en las composiciones para administración parenteral. La solución salina tamponada neutra o la solución salina mezclada con albúmina de suero son vehículos ilustrativos adicionales. Otras composiciones farmacéuticas ilustrativas comprenden
 25 tampón Tris de aproximadamente pH 7,0-8,5, o tampón de acetato de aproximadamente pH 4,0-5,5, que pueden incluir adicionalmente sorbitol o un sustituto adecuado. En una modalidad de la divulgación, se pueden preparar composiciones de proteínas de unión para su almacenamiento mezclando la composición seleccionada que tenga el grado de pureza deseado con agentes de
 30 formulación opcionales en forma de una torta liofilizada o una solución acuosa. Adicionalmente, la proteína de unión se puede formular como un producto liofilizado utilizando excipientes apropiados tales como sacarosa.

Las composiciones farmacéuticas de la divulgación se pueden seleccionar para suministro parenteral o subcutáneo. Alternativamente, las composiciones se
 35 pueden seleccionar para inhalación o para suministro a través del tracto digestivo, tal como por vía oral. La preparación de tales composiciones farmacéuticamente

aceptables está dentro del conocimiento de la técnica.

Los componentes de la formulación están presentes a concentraciones que son aceptables para el sitio de administración. Por ejemplo, los tampones se utilizan para mantener la composición a pH fisiológico o a un pH ligeramente más bajo, típicamente dentro de un intervalo de pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 8.

Cuando se contempla la administración parenteral, las composiciones terapéuticas para su uso pueden estar en forma de una solución acuosa libre de pirógenos, parenteralmente aceptable, que comprende la proteína de unión deseada en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un vehículo particularmente adecuado para inyección parenteral es el agua destilada estéril en la que se formula una proteína de unión como una solución isotónica estéril, debidamente conservada. Otra preparación más puede implicar la formulación de la molécula deseada con un agente, tal como microesferas inyectables, partículas bio-erosionables, compuestos poliméricos (tales como ácido poliláctico o ácido poliglicólico), cuentas, o liposomas, que proporcionan para la liberación controlada o sostenida del producto que a continuación, se puede suministrar a través de una inyección de depósito. También se puede utilizar ácido hialurónico, y este puede tener el efecto de promover una duración sostenida en la circulación. Otros medios adecuados para la introducción de la molécula deseada incluyen dispositivos implantables de suministro de fármacos.

En una modalidad, se puede formular una composición farmacéutica para inhalación. Por ejemplo, una proteína de unión se puede formular como un polvo seco para inhalación. Las soluciones de inhalación de proteínas de unión también se pueden formular con un propelente para el suministro de aerosoles. En otra modalidad más, las soluciones se pueden nebulizar.

También se contempla que determinadas formulaciones se puedan administrar por vía oral. En una modalidad de la divulgación, las proteínas de unión que se administran de esta manera pueden formularse con o sin los portadores que se utilizan habitualmente en la composición de formas de dosificación sólidas tales como comprimidos y cápsulas. Por ejemplo, se puede diseñar una cápsula para liberar la parte activa de la formulación en el punto del tracto gastrointestinal donde se maximiza la biodisponibilidad y se minimiza la degradación presistémica. Se pueden incluir agentes adicionales para facilitar la absorción de la proteína de unión. También se pueden emplear diluyentes, aromatizantes, ceras de bajo punto de fusión, aceites vegetales, lubricantes, agentes de suspensión, agentes disgregantes

de comprimidos, y aglutinantes.

Otra composición farmacéutica puede implicar una cantidad eficaz de proteínas de unión en una mezcla con excipientes no tóxicos adecuados para la fabricación de comprimidos. Disolviendo los comprimidos en agua esterilizada, u otro
5 vehículo apropiado, se pueden preparar soluciones en forma de dosis unitarias. Los excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato o bicarbonato de sodio, lactosa o fosfato de calcio; o agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina, o acacia; o agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco.

10 Las composiciones farmacéuticas adicionales de la divulgación serán evidentes para los expertos en la técnica, incluidas las formulaciones que implican proteínas de unión en formulaciones de suministro sostenido o controlado. Los mecanismos para formular una variedad de otros medios de suministro sostenido o controlado, tales como portadores de liposomas, micropartículas bio-erosionables o
15 cuentas porosas e inyecciones de depósito, también son conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos adicionales de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices poliméricas semipermeables en forma de artículos moldeados, p. ej. películas, o microcápsulas. Las matrices de liberación sostenida pueden incluir poliésteres, hidrogeles, polilactidas, copolímeros de ácido L-glutámico y gamma etil-
20 L-glutamato, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), etileno-acetato de vinilo, o ácido poli-D(-)-3-hidroxibutírico. Las composiciones de liberación sostenida también pueden incluir liposomas, que se pueden preparar mediante cualquiera de los diversos métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas que se van a utilizar para la administración
25 *in vivo* normalmente deben ser estériles. Esto se puede lograr mediante filtración a través de membranas de filtración estériles. Cuando la composición se liofiliza, la esterilización mediante este método se puede realizar antes o después de la liofilización y reconstitución. La composición para administración parenteral se puede almacenar en forma liofilizada o en una solución. Además, las composiciones
30 parenterales generalmente se colocan en un recipiente que tiene un puerto de acceso estéril, por ejemplo, una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable con una aguja de inyección hipodérmica.

Una vez formulada la composición farmacéutica, se puede almacenar en viales estériles en forma de solución, suspensión, gel, emulsión, sólido, o en forma
35 de polvo deshidratado o liofilizado. Tales formulaciones se pueden almacenar en un formato listo para su uso o en una forma (p. ej., liofilizada) que requiere reconstitución

antes de su administración.

La divulgación también incluye kits para producir una unidad de administración de dosis única. Cada uno de los kits puede contener tanto un primer recipiente que tiene una proteína seca como un segundo recipiente que tiene una formulación acuosa. También se incluyen dentro del alcance de esta divulgación los kits que contienen jeringas precargadas de una y varias cámaras (p. ej., jeringas con líquido y liojeringas).

La cantidad eficaz de una composición farmacéutica de proteína de unión que se va a emplear terapéuticamente dependerá, por ejemplo, del contexto y los objetivos terapéuticos. Un experto en la técnica apreciará que los niveles de dosificación apropiados para el tratamiento variarán, por lo tanto, dependiendo, en parte, de la molécula suministrada, la indicación para la que se utiliza la proteína de unión, la vía de administración y el tamaño (peso corporal, superficie corporal, o tamaño del órgano) y estado (edad y salud general) del paciente. En consecuencia, el médico puede titular la dosificación y modificar la vía de administración para obtener el efecto terapéutico óptimo.

La frecuencia de dosificación dependerá de los parámetros farmacocinéticos de la proteína de unión en la formulación que se utilice. Típicamente, un médico administrará la composición hasta que se alcance una dosificación que logre el efecto deseado. Por tanto, la composición se puede administrar como una dosis única, como dos o más dosis (que pueden contener o no la misma cantidad de la molécula deseada) a lo largo del tiempo, o como una infusión continua a través de un dispositivo de implantación o un catéter. Adicionalmente, el ajuste de la dosificación apropiada lo realizan de forma rutinaria los expertos en la técnica y está dentro del ámbito de las tareas que realizan habitualmente. Las dosificaciones apropiadas se pueden determinar mediante el uso de datos de dosis-respuesta apropiados.

La vía de administración de la composición farmacéutica está de acuerdo con métodos conocidos, p. ej., oralmente; mediante inyección por vía intravenosa, intraperitoneal, intracerebral (intraparenquimatosa), intracerebroventricular, intramuscular, intraocular, intraarterial, intraportal o intralesional; mediante sistemas de liberación sostenida; o mediante dispositivos de implantación. Cuando se desee, las composiciones se pueden administrar mediante inyección en bolo o de forma continua mediante infusión, o mediante un dispositivo de implantación.

La composición también se puede administrar localmente mediante la implantación de una membrana, esponja u otro material apropiado sobre el que se haya absorbido o encapsulado la molécula deseada. Cuando se utiliza un dispositivo

de implantación, el dispositivo se puede implantar en cualquier tejido u órgano adecuado, y el suministro de la molécula deseada puede ser mediante difusión, bolo de liberación programada o administración continua.

Las composiciones farmacéuticas se pueden utilizar para prevenir y/o tratar la infección por VIH. Las composiciones farmacéuticas se pueden utilizar como

terapia independiente o combinadas con la terapia ant-retroviral convencional. La divulgación también se refiere a un kit que comprende una proteína de unión y otros reactivos útiles para detectar niveles de antígeno diana en muestras biológicas. Tales reactivos pueden incluir una marca detectable, suero bloqueante, muestras de control positivo y negativo y reactivos de detección. En algunas modalidades, el kit comprende una composición que comprende cualquier proteína de unión, polinucleótido, vector, sistema vector, y/o célula anfitriona descritos en la presente memoria. En algunas modalidades, el kit comprende un recipiente y una etiqueta o prospecto en, o asociados con, el recipiente. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringas, bolsas de solución iv, etc. Los recipientes pueden estar formados por una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. El recipiente contiene una composición que es por sí sola o combinada con otra composición eficaz para tratar, prevenir y/o diagnosticar una afección (p. ej., infección por VIH) y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial con un tapón perforable con una aguja hipodérmica para inyectables). En algunas modalidades, la etiqueta o el prospecto indican que la composición se utiliza para prevenir, diagnosticar y/o tratar la afección de elección. Alternativamente, o adicionalmente, el artículo de fabricación o kit puede comprender adicionalmente un segundo (o tercer) recipiente que comprenda un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyectables (BWI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir adicionalmente otros materiales deseables desde el punto de vista comercial y del usuario, incluidos otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

30 **Métodos y Usos para Proteínas de Unión**

Virus

Ciertos aspectos de la presente divulgación se refieren a métodos para expandir células T de memoria específicas de virus. En algunas modalidades, los métodos comprenden poner en contacto una célula T de memoria específica de virus con una proteína de unión de la presente divulgación, p. ej., una proteína de unión triespecífica que comprende un primer sitio de unión a antígeno que se une a un

polipéptido CD28, un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3, y un tercer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD38.

En algunas modalidades, la célula T de memoria específica de virus se pone en contacto con la proteína de unión in vitro o ex vivo.

- 5 En algunas modalidades, el contacto de la célula T de memoria específica de virus con la proteína de unión causa activación y/o proliferación de células T de memoria específicas de virus.

Otros aspectos de la presente divulgación se refieren a métodos para expandir células T. En algunas modalidades, los métodos comprenden poner en
10 contacto una célula T con una proteína de unión de la presente divulgación, p. ej., una proteína de unión triespecífica que comprende un primer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD28, un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3, y un tercer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD38.

- 15 En algunas modalidades, la célula T es una célula T de memoria o una célula T efectora.

En algunas modalidades, la célula T expresa un receptor de antígeno quimérico (CAR) sobre su superficie celular o comprende un polinucleótido que codifica un CAR.

- 20 Otros aspectos de la presente divulgación se refieren a métodos para tratar una infección viral crónica, p. ej., en un individuo que lo necesite. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar a un individuo que lo necesita una cantidad eficaz de una proteína de unión de la presente divulgación, p. ej., una proteína de unión triespecífica que comprende un primer sitio de unión a antígeno
25 que se une a un polipéptido CD28, un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3, y un tercer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD38.

En algunas modalidades, el individuo es un ser humano.

- 30 En algunas modalidades, la proteína de unión se administra al individuo en una formulación farmacéutica que comprende la proteína de unión y un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, administración de la proteína de unión da como resultado la activación y/o proliferación de células T de memoria específica de virus en el individuo.

- 35 En cualquiera de los métodos anteriores, las células T de memoria pueden ser células T de memoria CD8+ o CD4+. En cualquiera de los métodos anteriores,

las células T de memoria pueden ser células T de memoria central (T_{CM}) o células T de memoria efectora (T_{EM}).

Cáncer

Ciertos aspectos de la presente divulgación se refieren a métodos para
5 prevenir y/o tratar el cáncer en un paciente. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una proteína de unión o composición farmacéutica de la presente divulgación.

En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación se administra a un paciente que la necesita para el tratamiento o prevención del cáncer.
10 En algunas modalidades, la presente divulgación se refiere a un método para prevenir y/o tratar una enfermedad o trastorno proliferativos (p. ej., cáncer). En algunas modalidades, el método comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una de las proteínas de unión, o composiciones farmacéuticas relacionadas con las mismas, descritas en la presente memoria. En
15 algunas modalidades, la presente divulgación se refiere a usos de al menos una de las proteínas de unión, o composiciones farmacéuticas relacionadas con las mismas, descritas en la presente memoria para prevenir y/o tratar una enfermedad o trastorno proliferativos (p. ej., cáncer) en un paciente que lo necesite. En algunas modalidades, la presente divulgación se refiere a al menos una de las proteínas de unión, o
20 composiciones farmacéuticas relacionadas con las mismas, descritas en la presente memoria para su uso en la fabricación de un medicamento para prevenir y/o tratar una enfermedad o trastorno proliferativos (p. ej., cáncer) en un paciente que lo necesite. En algunas modalidades, el paciente es un ser humano.

En algunas modalidades, la al menos una proteína de unión se administra (o se va a administrar) combinada con una o más terapias contra el cáncer (p. ej., cualquier terapia contra el cáncer conocida en la técnica, tal como un agente o terapia quimioterapéuticos). En algunas modalidades, la al menos una proteína de unión se administra (o se va a administrar) antes de una o más terapias contra el cáncer. En algunas modalidades, la al menos una proteína de unión se administra (o se va a administrar) simultáneamente con una o más terapias contra el cáncer. En algunas
30 modalidades, la al menos una proteína de unión se administra (o se va a administrar) después de una o más terapias contra el cáncer.

En algunas modalidades, la proteína de unión comprende uno o dos sitios de unión a antígeno que se unen a una proteína de superficie de células T y otro sitio de
35 unión a antígeno que se une al dominio extracelular de un polipéptido HER2 humano. En algunas modalidades, la proteína de unión comprende un sitio de unión a antígeno

que se une al dominio extracelular de un polipéptido HER2 humano, un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD28 humano, y un sitio de unión a antígeno que se une un polipéptido CD3 humano.

En algunas modalidades, las células cancerosas del individuo expresan
 5 HER2. En algunas modalidades, el paciente se selecciona para el tratamiento basándose en que las células del cáncer expresan un polipéptido HER2 humano. Los ensayos conocidos en la técnica adecuados para detectar la expresión de HER2 por células cancerosas incluyen sin limitación ensayos inmunoistoquímicos (IHC) e hibridación in situ de fluorescencia (FISH).

10 En algunas modalidades, el cáncer (p. ej., cáncer positivo para HER2) es cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP).

En algunas modalidades, la proteína de unión comprende uno o dos sitios de unión a antígeno que se unen a una proteína de superficie de células T y otro sitio de
 15 unión a antígeno que se une al dominio extracelular de un polipéptido CD38 humano. En algunas modalidades, la proteína de unión comprende un sitio de unión a antígeno que se une al dominio extracelular de un polipéptido CD38 humano, un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD28 humano, y un sitio de unión a antígeno que se une un polipéptido CD3 humano.

20 En algunas modalidades, las células cancerosas del individuo expresan CD38. En algunas modalidades, las células del cáncer expresan un polipéptido de isoforma A de CD38 humano sobre su superficie celular. En algunas modalidades, las células del cáncer expresan un polipéptido de isoforma E de CD38 humano sobre su superficie celular. En algunas modalidades, el paciente se selecciona para el
 25 tratamiento basándose en que las células del cáncer expresan un polipéptido de isoforma E de CD38 humano sobre su superficie celular. En algunas modalidades, las células cancerosas expresan CD38 y CD28. En algunas modalidades, las células cancerosas expresan CD38 y no expresan CD28.

En algunas modalidades, el cáncer (p. ej., cáncer positivo para CD38) es
 30 mieloma múltiple, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, linfoma, cáncer de mama tal como cáncer de mama Her2+, cáncer de próstata, linfoma de células B similares a las del centro germinal o leucemia linfoblástica aguda de células B. En ciertas modalidades, el cáncer es mieloma múltiple. En ciertas modalidades, el cáncer es leucemia mieloide aguda (LMA),
 35 leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC), o un linfoma de células B.

En ciertas modalidades, el cáncer es mieloma múltiple. Se han sometido a prueba anticuerpos anti-CD38 para el tratamiento del mieloma múltiple, tales como daratumumab. Sin embargo, aunque el mieloma múltiple se considera tratable, la recaída es inevitable en casi todos los pacientes, lo que lleva al desarrollo de una enfermedad refractaria al tratamiento. En algunas modalidades, el cáncer es mieloma múltiple recidivante o refractario. En algunas modalidades, el paciente ha sido tratado con un tratamiento previo de mieloma múltiple. En algunas modalidades, una proteína de unión de la presente divulgación se administra al paciente como tratamiento de 1^a, 2^a o 3^a línea para el mieloma múltiple. Sin desear vincularse a ninguna la teoría, se piensa que una proteína de unión anti-CD38xanti-CD28xanti-CD3 de la presente divulgación puede ser útil en el tratamiento del mieloma múltiple, p. ej., mediante el reclutamiento de células T a las células tumorales a través de anti-CD38 (o anti-CD28/anti-CD38), activación de las células T acopladas a través de anti-CD3/anti-CD28, y/o destrucción de las células tumorales a través de mecanismos basados en perforina/granzima. Se ha informado de que CD28 es un nuevo marcador de cáncer para el mieloma múltiple. Véase Nair, J.R. et al. (2011) *J. Immunol.* 187:1243-1253.

Cualquiera de las proteínas de unión descritas en la presente memoria puede encontrar uso en los métodos de la presente divulgación.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos de la presente divulgación, antes de la administración de la proteína de unión, el paciente ha sido tratado con daratumumab. Como se describe en la presente memoria, la presente divulgación proporciona proteínas de unión y sitios anti-CD38 que no compiten por la unión de CD38 con daratumumab. Sin desear vincularse a ninguna teoría, se piensa que esto es ventajoso ya que un paciente previamente tratado con daratumumab puede ser tratado con una proteína de unión de la presente divulgación, p. ej., sin un período de lavado previo al tratamiento.

Las proteínas de unión se pueden emplear en cualquier método de ensayo conocido, tal como ensayos de unión competitiva, ensayos sándwich directos e indirectos, y ensayos de inmunoprecipitación para la detección y cuantificación de uno o más antígenos diana. Las proteínas de unión unirán a los uno o más antígenos diana con una afinidad adecuada para el método de ensayo que se esté empleando.

Para aplicaciones de diagnóstico, en determinadas modalidades, las proteínas de unión se pueden marcar con un radical detectable. El radical detectable puede ser cualquiera que sea capaz de producir, directa o indirectamente, una señal detectable. Por ejemplo, el radical detectable puede ser un radioisótopo, tal como ³H,

^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , ^{125}I , ^{99}Tc , ^{111}In , o ^{67}Ga ; un compuesto fluorescente o quimioluminiscente, tal como isotiocianato de fluoresceína, rodamina o luciferina; o una enzima, tal como fosfatasa alcalina, β -galactosidasa, o peroxidasa de rábano picante.

Las proteínas de unión también son útiles para la formación de imágenes in vivo. Una proteína de unión marcada con un radical detectable se puede administrar a un animal, preferiblemente en el torrente sanguíneo, y someter a ensayo la presencia y ubicación del anticuerpo marcado en el anfitrión. La proteína de unión se puede marcar con cualquier resto que sea detectable en un animal, ya sea por resonancia magnética nuclear, radiología u otros medios de detección conocidos en la técnica.

Para aplicaciones clínicas o de investigación, en determinadas modalidades, las proteínas de unión se pueden conjugar con un agente citotóxico. Se ha utilizado una variedad de anticuerpos acoplados a agentes citotóxicos (es decir, productos conjugados de anticuerpo-fármaco) para dirigir cargas citotóxicas a células tumorales específicas. Se conocen en la técnica agentes citotóxicos y conectores que conjugan los agentes a un anticuerpo; véanse, p. ej., Parslow, A.C. et al. (2016) *Biomedicines* 4:14 y Kalim, M. et al. (2017) *Drugs Des. Devel. Ther.* 11:2265-2276.

Composiciones terapéuticas de proteínas de unión y administración de las mismas

Las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que comprenden proteínas de unión están dentro del ámbito de la divulgación. Tales composiciones terapéuticas o farmacéuticas pueden comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de una proteína de unión, o producto conjugado de proteína de unión-fármaco, mezclados con un agente de formulación farmacéuticamente o fisiológicamente aceptable seleccionado por su idoneidad para el modo de administración. Estas composiciones farmacéuticas pueden encontrar uso en cualquiera de los métodos y usos descritos en la presente memoria (p. ej., *ex vivo*, *in vitro*, y/o *in vivo*).

Los materiales de formulación aceptables preferiblemente no son tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas.

La composición farmacéutica puede contener materiales de formulación para modificar, mantener, o preservar, por ejemplo, el pH, osmolaridad, viscosidad, claridad, color, isotonicidad, olor, esterilidad, estabilidad, velocidad de disolución o liberación, adsorción, o penetración de la composición. Los materiales de formulación adecuados incluyen, pero no se limitan a, aminoácidos (tales como glicina, glutamina, asparragina, arginina, o lisina), antimicrobianos, antioxidantes (tales como ácido ascórbico, sulfito de sodio, o hidrogenosulfito de sodio), tampones (tales como

borato, bicarbonato, Tris-HCl, citratos, fosfatos u otros ácidos orgánicos), agentes voluminizantes (tales como manitol o glicina), agentes quelantes (tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)), agentes complejantes (tales como cafeína, polivinilpirrolidona, beta-ciclodextrina, o hidroxipropil-beta-ciclodextrina), cargas, monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos (tales como glucosa, manosa, o dextrinas), proteínas (tales como albúmina sérica, gelatina, o inmunoglobulinas), agentes colorantes, aromatizantes y diluyentes, agentes emulsionantes, polímeros hidrófilos (tales como polivinilpirrolidona), polipéptidos de bajo peso molecular, contraiones formadores de sales (tales como sodio), conservantes (tales como cloruro de benzalconio, ácido benzoico, ácido salicílico, timerosal, alcohol fenetílico, metilparabeno, propilparabeno, clorhexidina, ácido sórbico, o peróxido de hidrógeno), disolventes (tales como glicerina, propilenglicol, o polietilenglicol), alcoholes de azúcares (tales como manitol o sorbitol), agentes de suspensión, tensioactivos o agentes humectantes (tales como plurónicos; PEG; ésteres de sorbitán; polisorbatos tales como polisorbato 20 o polisorbato 80; tritón; trometamina; lecitina; colesterol o tiloxapal), agentes que mejoran la estabilidad (tales como sacarosa o sorbitol), agentes que mejoran la tonicidad (tales como haluros de metales básicos - preferiblemente cloruro de sodio o potasio - o manitol o sorbitol), vehículos de suministro, diluyentes, excipientes y/o adyuvantes farmacéuticos (véase, p. ej., REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (18ª Ed., AR Gennaro, ed., Mack Publishing Company 1990), y sus ediciones posteriores, incorporadas en la presente memoria por referencia para cualquier propósito).

La composición farmacéutica óptima será determinada por un experto en la técnica dependiendo, por ejemplo, de la vía de administración pretendida, el formato de suministro y la dosificación deseada. Tales composiciones pueden influir en el estado físico, la estabilidad, la tasa de liberación *in vivo* y la tasa de aclaramiento *in vivo* de la proteína de unión.

El vehículo o portador principales en una composición farmacéutica pueden ser de naturaleza acuosa o no acuosa. Por ejemplo, un vehículo o portador adecuados para inyectables puede ser agua, solución salina fisiológica o líquido cefalorraquídeo artificial, posiblemente complementado con otros materiales habituales en las composiciones para administración parenteral. La solución salina tamponada neutra o la solución salina mezclada con albúmina de suero son vehículos ilustrativos adicionales. Otras composiciones farmacéuticas ilustrativas comprenden tampón Tris de aproximadamente pH 7,0-8,5, o tampón de acetato de aproximadamente pH 4,0-5,5, que pueden incluir adicionalmente sorbitol o un

sustituto adecuado. En una modalidad de divulgación, se pueden preparar composiciones de proteína de unión para su almacenamiento mezclando la composición seleccionada que tenga el grado de pureza deseado con agentes de formulación opcionales en forma de una torta liofilizada o una solución acuosa.

- 5 Adicionalmente, la proteína de unión se puede formular como un producto liofilizado utilizando excipientes apropiados tales como sacarosa.

Las composiciones farmacéuticas de la divulgación se pueden seleccionar para suministro parenteral o subcutáneo. Alternativamente, las composiciones se pueden seleccionar para inhalación o para suministro a través del tracto digestivo, tal como por vía oral. La preparación de tales composiciones farmacéuticamente aceptables está dentro del conocimiento de la técnica.

Los componentes de la formulación están presentes a concentraciones que son aceptables para el sitio de administración. Por ejemplo, se utilizan tampones para mantener la composición a pH fisiológico o a un pH ligeramente más bajo, típicamente dentro de un intervalo de pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 8.

Cuando se contempla la administración parenteral, las composiciones terapéuticas para su uso pueden estar en forma de una solución acuosa libre de pirógenos, parenteralmente aceptable, que comprende la proteína de unión deseada en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un vehículo particularmente adecuado para inyección parenteral es el agua destilada estéril en la que se formula una proteína de unión como una solución isotónica estéril, debidamente conservada. Otra preparación más puede implicar la formulación de la molécula deseada con un agente, tal como microesferas inyectables, partículas bio-erosionables, compuestos poliméricos (tales como ácido poliláctico o ácido poliglicólico), cuentas, o liposomas, que proporcionan para la liberación controlada o sostenida del producto que, a continuación, se puede suministrar a través de una inyección de depósito. También se puede utilizar ácido hialurónico, y este puede tener el efecto de promover una duración sostenida en la circulación. Otros medios adecuados para la introducción de la molécula deseada incluyen dispositivos implantables de suministro de fármacos.

En una modalidad, se puede formular una composición farmacéutica para inhalación. Por ejemplo, una proteína de unión se puede formular como un polvo seco para inhalación. Las soluciones de inhalación de proteínas de unión también se pueden formular con un propelente para el suministro de aerosoles. En otra modalidad más, las soluciones se pueden nebulizar.

También se contempla que determinadas formulaciones se puedan administrar por vía oral. En una modalidad de divulgación, las proteínas de unión que se administran de esta manera se pueden formular con o sin los portadores que se utilizan habitualmente en la composición de formas de dosificación sólidas tales como comprimidos y cápsulas. Por ejemplo, se puede diseñar una cápsula para liberar la parte activa de la formulación en el punto del tracto gastrointestinal en el que se maximiza la biodisponibilidad y se minimiza la degradación presistémica. Se pueden incluir agentes adicionales para facilitar la absorción de la proteína de unión. También se pueden emplear diluyentes, aromatizantes, ceras de bajo punto de fusión, aceites vegetales, lubricantes, agentes de suspensión, agentes disgregantes de comprimidos y aglutinantes.

Otra composición farmacéutica puede implicar una cantidad eficaz de proteínas de unión en una mezcla con excipientes no tóxicos adecuados para la fabricación de comprimidos. Al disolver los comprimidos en agua esterilizada, u otro vehículo apropiado, se pueden preparar soluciones en forma de dosis unitarias. Los excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato o bicarbonato de sodio, lactosa o fosfato de calcio; o agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina, o acacia; o agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco.

Las composiciones farmacéuticas adicionales de la divulgación serán evidentes para los expertos en la técnica, incluyendo formulaciones que implican proteínas de unión en formulaciones de suministro sostenido o controlado. Los mecanismos para formular una variedad de otros medios de suministro sostenido o controlado, tales como portadores de liposomas, micropartículas bio-erosionables o cuentas porosas e inyecciones de depósito, también son conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos adicionales de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices poliméricas semipermeables en forma de artículos moldeados, p. ej. películas, o microcápsulas. Las matrices de liberación sostenida pueden incluir poliésteres, hidrogeles, polilactidas, copolímeros de ácido L-glutámico y gamma etil-L-glutamato, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), etileno-acetato de vinilo, o ácido poli-D(-)-3-hidroxibutírico. Las composiciones de liberación sostenida también pueden incluir liposomas, que se pueden preparar mediante cualquiera de los diversos métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas que se van a utilizar para la administración *in vivo* normalmente deben ser estériles. Esto se puede lograr mediante filtración a través de membranas de filtración estériles. Cuando la composición se liofiliza, la

esterilización mediante este método se puede realizar antes o después de la liofilización y reconstitución. La composición para administración parenteral se puede almacenar en forma liofilizada o en una solución. Además, las composiciones parenterales generalmente se colocan en un recipiente que tiene un puerto de acceso
 5 estéril, por ejemplo, una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable con una aguja de inyección hipodérmica.

Una vez formulada la composición farmacéutica, se puede almacenar en viales estériles en forma de solución, suspensión, gel, emulsión, sólido, o en forma de polvo deshidratado o liofilizado. Tales formulaciones se pueden almacenar en una
 10 forma lista para su uso o en una forma (p. ej., liofilizada) que requiere reconstitución antes de su administración.

La divulgación también se refiere a un kit que comprende una proteína de unión y otros reactivos útiles para detectar niveles de antígeno diana en muestras biológicas. Tales reactivos pueden incluir una marca detectable, suero bloqueante,
 15 muestras de control positivo y negativo y reactivos de detección. En algunas modalidades, el kit comprende una composición que comprende cualquier proteína de unión, polinucleótido, vector, sistema vector, y/o célula anfitriona descritos en la presente memoria. En algunas modalidades, el kit comprende un recipiente y una etiqueta o prospecto en, o asociados con, el recipiente. Los envases adecuados
 20 incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringas, bolsas de solución iv, etc. Los recipientes pueden estar formados por una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. El recipiente contiene una composición que es por sí sola o combinada con otra composición eficaz para tratar, prevenir y/o diagnosticar una afección y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una
 25 bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). En algunas modalidades, la etiqueta o el prospecto indican que la composición se utiliza para prevenir, diagnosticar y/o tratar la afección de elección. Alternativamente, o adicionalmente, el artículo de fabricación o kit pueden comprender adicionalmente un segundo (o tercer) recipiente que comprenda
 30 un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyectables (BWI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir adicionalmente otros materiales deseables desde el punto de vista comercial y del usuario, incluidos otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

35 La divulgación también incluye kits para producir una unidad de administración de dosis única. Cada uno de los kits puede contener tanto un primer

recipiente que tiene una proteína seca como un segundo recipiente que tiene una formulación acuosa. También se incluyen dentro del alcance de esta divulgación los kits que contienen jeringas precargadas de una y varias cámaras (p. ej., jeringas con líquido y liojeringas).

5 La cantidad eficaz de una composición farmacéutica de proteína de unión que se va a emplear terapéuticamente dependerá, por ejemplo, del contexto y objetivos terapéuticos. Un experto en la técnica apreciará que los niveles de dosificación apropiados para el tratamiento variarán, por lo tanto, dependiendo, en parte, de la molécula suministrada, la indicación para la que se utiliza la proteína de unión, la vía
10 de administración y el tamaño (peso corporal, superficie corporal, o tamaño del órgano) y estado (la edad y salud general) del paciente. En consecuencia, el médico puede titular la dosificación y modificar la vía de administración para obtener el efecto terapéutico óptimo.

 La frecuencia de dosificación dependerá de los parámetros farmacocinéticos
15 de la proteína de unión en la formulación que se utilice. Típicamente, un médico administrará la composición hasta que se alcance una dosis que logre el efecto deseado. Por tanto, la composición se puede administrar como una dosis única, como dos o más dosis (que pueden contener o no la misma cantidad de la molécula deseada) a lo largo del tiempo, o como una infusión continua a través de un
20 dispositivo de implantación o un catéter. Adicionalmente, el ajuste de la dosificación apropiada lo realizan de forma rutinaria los expertos en la técnica y está dentro del ámbito de las tareas que realizan habitualmente. Las dosificaciones apropiadas se pueden determinar mediante el uso de datos de dosis-respuesta apropiados.

 La vía de administración de la composición farmacéutica está de acuerdo con
25 métodos conocidos, p. ej., oralmente; mediante inyección por vía intravenosa, intraperitoneal, intracerebral (intraparenquimatoso), intracerebroventricular, intramuscular, intraocular, intraarterial, intraportal o intralesional; mediante sistemas de liberación sostenida; o mediante dispositivos de implantación. Cuando se desee, las composiciones se pueden administrar mediante inyección en bolo o de forma
30 continua mediante infusión, o mediante un dispositivo de implantación.

 La composición también se puede administrar localmente mediante la implantación de una membrana, esponja u otro material apropiado sobre el que se haya absorbido o encapsulado la molécula deseada. Cuando se utiliza un dispositivo de implantación, el dispositivo se puede implantar en cualquier tejido u órgano
35 adecuado, y el suministro de la molécula deseada puede ser mediante difusión, bolo de liberación programada o administración continua.

Tabla 1. Secuencias polipeptídicas de proteínas de unión trispecíficas

Molécula	Número de poli-péptido (acc. a la fórmula)	SEQ ID NO	Secuencia
IgG4 FALA contra HER2 (WT-trastuzumab) / CD28supxCD3 med (32/35 QQ (LC); conectores DKTHT en HC/LC) BP Núm. 1	1	100	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHQNAQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIKDKTHTDIQTMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHT GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDIATYYCQQGQTYPTFGQGTKLEIKDKTHTRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	2	101	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGTITVTVSSDKTHTQVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFTKAWMHVVRQAPGK QLEWVAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGQGTITVTVSSDKTHTAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPK SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQEEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
	3	10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPKSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCQEEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
	4	103	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFVSGVPSRFSGSGRSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQHYYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDY SLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IgG4 FALA contra HER2 (30R/55Q/102E +LC-WT-trastuzumab) / CD28supx CD3med (32/35 QQ (LC);	1	104	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHQNAQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIKDKTHTDIQTMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHT GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDIATYYCQQGQTYPTFGQGTKLEIKDKTHTRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

conectores DKTHT en HC/LC) BP Núm. 2			
	2	105	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSKASGYTFTSYIIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGTITVTVSSDKTHTQVQLVESGGGVVQPGRSRLSCLASGFTFTKAWMHWRQAPGK QLEWVAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYALSPFDYWGQGLTVTVSSDKTHTAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
	3	106	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFNIRDYIIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTQGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGEGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
	4	107	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQGHYITPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSY SLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IgG4 FALA contra HER2 (30R/55Q/102E+ LC-WT- trastuzumab) / CD28 ^{sup} xCD3 ^{med} (DNAQ (LC); conectores DKTHT en HC/LC) BP Núm. 8	1	108	DIVMTQTPLSLSVTPGGPASISCKSSQSLVHDNAQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCGGQTQYPFTFGSGTKVEIKDKTHTDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHT GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDIATYYCQQGQTYPTFGQGTKLEIKDKTHTRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	2	109	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSKASGYTFTSYIIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGTITVTVSSDKTHTQVQLVESGGGVVQPGRSRLSCLASGFTFTKAWMHWRQAPGK QLEWVAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYALSPFDYWGQGLTVTVSSDKTHTAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
	3	110	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFNIRDYIIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTQGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGEGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV

			HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
	4	111	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IgG4 FALA contra HER2 (30R/56A/102S +LC-WT- trastuzumab) / CD28supxCD3 med (32/35QQ185E) BP Núm. 3	1	286	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHQAQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIKDKTHTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHT GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDATYYCQQGQTYPYTFGQGTKLEIKDKTHTRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	2	287	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGTITVTVSSDKTHTQVQLVESGGGVVQPGRSRLRSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGK QLEWVAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGQGLTVTVSSDKTHTAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPS SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
	3	288	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNAYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGSGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLGLG
	4	289	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IgG4 FALA contra HER2 (30R/55Q/102E +LC-WT- trastuzumab) / CD28supxCD3 med (32/35QQ185E)	1	290	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHQAQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIKGQPKAAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNL HTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDATYYCQQGQTYPYTFGQGTKLEIKTKGPSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

BP Núm. 4			
	2	291	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGTITVTSSDKTHTQVQLVESGGGVVQPGRLRLSCLASGFTFTKAWMHWRQAPGK QLEWVAQIKDKSNSYATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGQGLTVTVSSDKTHTAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
	3	292	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFNIRDYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTQGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGEGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
	4	293	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFVSGVPSRFSGRSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQGHYTTPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDY SLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IgG4 FALA contra HER2 (30R/55Q/102E +LC-WT- trastuzumab) / CD28supxCD3 med (32/35QQ185S)	1	294	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHQNAQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIKGQPKAAPDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNL HTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDIATYYCQGGQTYPTFGQGTKEIKTKGPSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
BP Núm. 5			
	2	295	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGTITVTSSQVQLVESGGGVVQPGRLRLSCLASGFTFTKAWMHWRQAPGKQLEW VAQIKDKSNSYATYYASSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGQGLTVTVSSRTASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
	3	296	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFNIRDYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTQGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGEGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
	4	297	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFVSGVPSRFSGRSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQGHYTTPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDY

			SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IgG4 FALA contra HER2 (30R/55Q/102E +LC-WT- trastuzumab) / CD28 ^{sup} xCD3 _{med} (32/33/35QSQ18 5S) BP Núm. 6	1	298	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHQSAQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIKGQPKAAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNL HTGVPSRFSFGSGSGTDFTLTISLQPEDATYYCQQGQTYPTYTFGQGTKLEIKTKGPSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	2	299	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKTTVTVSSSQVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGKQLEW VAQIKDKSNSYATYYASSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGQGTLTVTSSRTASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKV RVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVCTLPSSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
	3	300	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTQGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGEGFYAMDYWGQGTLTVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKG QPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
	4	301	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQHYYTTPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IgG4 FALA contra HER2 (30R/55Q/102E +LC-WT- trastuzumab) / CD28 ^{sup} xCD3 _{med} (32/35QQ (LC); conector L1) BP Núm. 9	1	112	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHQNAQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIKGQPKAAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNL HTGVPSRFSFGSGSGTDFTLTISLQPEDATYYCQQGQTYPTYTFGQGTKLEIKTKGPSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	2	113	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKTTVTVSSSQVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGKQLEW VAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGQGTLTVTSSRTASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKV DK

			RVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
	3	114	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTQGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGGEGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
	4	115	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IgG4 FALA contra HER2- 30R/ 55Q/102S+LC- WT-trastuzumab/ CD28supxCD3 med conector L1 BP Núm. 10	1	116	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHNNANTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGGTQYPFTFGSGTKVEIKGQPKAAPDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDATYYCQQGQTYPTFGQGTKEIKTKGPSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	2	117	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTISISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGTITVTVSSSQVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWVRQAPGKQLEWVAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGQGLTVTVSSRTASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
	3	118	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTQGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGGSGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
	4	119	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IgG4 FALA contra HER2- 30R/ 56A/102S+LC- WT-trastuzumab/	1	120	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHNNANTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGGTQYPFTFGSGTKVEIKGQPKAAPDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDATYYCQQGQTYPTFGQGTKEIKTKGPSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

CD28supxCD3 med conector L1 BP Núm. 11			
	2	121	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCASGYTFTSYIIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGTITVTVSSSQVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFTKAWMHVVRQAPGKQLEW VAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGQGTITVTVSSRTASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG
	3	122	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDYIIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNAYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGSGFYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLG
	4	123	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQGHYTTPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IgG4 FALA contra HER2- 30R/ 56A/102E/ CD28supxCD3 med conector L1 BP Núm. 12	1	124	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHNNANTYLSWYLKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAD VGYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIKGQPKAAPDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNL HTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDIATYYCQQGQTYPTFGQGTKEIKTKGPSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	2	125	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCASGYTFTSYIIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGTITVTVSSSQVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFTKAWMHVVRQAPGKQLEW VAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGQGTITVTVSSRTASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG
	3	126	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDYIIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNAYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGEGFYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLG
	4	127	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQGHYTTPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTY

			SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IgG4 FALA contra HER2- WT+trastuzumab / CD28supxCD3 med (32/35QQ) conector L1 BP Núm. 15	1	128	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHQNAQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIKGQPKAAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNL HTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDATYYCQQGQTYPTYFTFGQGTKEIKTKGPSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	2	129	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGTITVTVSSSQVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGKQLEW VAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGQGTITVTVSSRTASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
	3	130	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISRADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
	4	131	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQHQHYTTPPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IgG4 FALA contra HER2/ CD28 ^{sup} xCD3 med conectores DKTHT en HC/LC) BP Núm. 25	1	132	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHNNANTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIKDKHTDIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHT GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDATYYCQQGQTYPTYFTFGQGTKEIKDKHTTRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	2	133	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGTITVTVSSDKTHTQVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGK QLEWVAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGQGTITVTVSSDKTHTAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
	3	134	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISRADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV

			HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
	4	135	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IgG4 FALA contra HER2/ CD28 ^{sup} xCD3 ^{med} (32/33/3435 ENLR (LC); conectores DKTHT en HC/LC) BP Núm. 26	1	136	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLRTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIKDKTHTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHT GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDATYYCQQGQTYPYTFGQGTKLEIKDKTHTRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	2	137	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGTITVTVSSDKTHTQVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGK QLEWVAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGQGLTVTVSSDKTHTAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPS SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
	3	138	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
	4	139	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IgG4 FALA contra HER2/ CD28 ^{sup} xCD3 ^{med} (32/33/3435 ENLQ (LC); conectores DKTHT en HC/LC)	1	140	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIKDKTHTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHT GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDATYYCQQGQTYPYTFGQGTKLEIKDKTHTRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

BP Núm. 27			
	2	141	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGTITVTSSDKTHTQVQLVESGGGVVQPGRLSLRSCAASGFTFTKAWMHVVRQAPGK QLEWVAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGQGLTVTVSSDKTHTAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
	3	142	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
	4	143	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFVSGVPSRFSGRSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQGHYTTPTFTGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDY SLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IgG4 FALA contra HER2/ CD28 ^{sup} xCD3 ^{med} (32/33/3435 ENLF (LC); conectores DKTHT en HC/LC) BP Núm. 28	1	144	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLFTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIKDKTHTDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHT GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDIATYYCQQGQTYPTFTGQGTKEIKDKTHTRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	2	145	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGTITVTSSDKTHTQVQLVESGGGVVQPGRLSLRSCAASGFTFTKAWMHVVRQAPGK QLEWVAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGQGLTVTVSSDKTHTAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
	3	146	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
	4	147	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFVSGVPSRFSGRSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQGHYTTPTFTGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDY

			SLSSTLTLSKADYEHKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IgG4 FALA anti-Her2/CD3/3CD 28 BP Núm. 29	1	148	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHNNANTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIKGQPKAAPDIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNL HTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDATYYCQQGQTYPTFGQGTKEIKTKGPSRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEHKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	2	149	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGTITVTVSSSQVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGKQLEW VAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGQGTITVTVSSRTASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
	3	150	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVWVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
	4	151	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQHYTTPFTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDY SLSSTLTLSKADYEHKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IgG4 FALA contra HER230R/55Q/1 02E/CD28 ^{sup} XCD 3med (32/33/3435 ENLR (LC); conectores DKHT en HC/LC) BP Núm. 31	1	152	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLRTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIKDKHTDIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHT GVPSPRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDATYYCQQGQTYPTFGQGTKEIKDKHTTRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEHKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	2	153	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGTITVTVSSDKHTHTQVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGK QLEWVAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGQGTITVTVSSDKHTHTAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
	3	154	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTQGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL

			RAEDTAVYYCSRWGGEGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVSMHEALHNHYTQKSLSLGLG
	4	155	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IgG4 FALA contra CD38V _{H1} / CD28sup x CD3med _ENLQ DKTHT BP Núm. 1	1	156	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIKDKTHTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDIATYYCQQGQTYPTFGQGTKEIKDKTHTRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	2	157	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGTITVTVSSDKTHTQVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGKQLEWVAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYALSPFDYWGQGLTVTVSSDKTHTASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVSMHEALHNHYTQKSLSLGLG
	3	158	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCASGYTFTSYAMHWVKEAPGRLEWIGIYIPGQGGTNYNQKFQGRATLTADTSASTAYMELSRLRSEDATVYFCARTGGLRRAYFTYWQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVSMHEALHNHYTQKSLSLGLG
	4	159	DIVLTQSPATLSLSPGERATISCRASQSVSSYGQGMHWYQQKPGQPPRLIYGASSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISPLEDFAVYYCQQNKEDPWTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IgG4 FALA contra CD38hhy92 / CD28sup x CD3med _ENLQ DKTHT BP Núm. 5'	1	160	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIKDKTHTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDIATYYCQQGQTYPTFGQGTKEIKDKTHTRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	2	161	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGTITVTVSSDKTHTQVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGKQLEWVAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYALSPFDYWGQGLTVTVSSDKTHTAST

			KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
	3	162	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTEFSIHVWRQAPGQGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVIMTEDTSTDTAYMEMN SLRSEDTAIYYCTTGRFFDWFVGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPCQEEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLGLG
	4	163	EIILTQSPAILSLSPGERATLSCRASQSVISRFLSWYQVKPGLAPRLIYGASTRATGIPVRFSGSGSGTDFSLTISSLPEDCAVYYC QQDSNLPITFGQGTREIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IgG4 FALA contra CD38hyb5739 / CD28sup x CD3med _ENLQ DKTHT BP Núm. 6'	1	164	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIKDKTHTDIQTQSPSSLSASVGDRTVITCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHT GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDATYYCQQGQTYPTYFTFGQGTKEIKDKTHTRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	2	165	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTISISTAYMELSRL RSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGTITVTVSSDKTHTQVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFTKAWMHVWRQAPGK QLEWVAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGQGLTVTVSSDKTHTAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQEEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
	3	166	QVQLQQSGPELVRPGTSVKVSCASGYAFTTYLVEWIKQRPQGQLEWIGVINPGSGSTNYNEKFKGKATLTVDRSSTTAYMHLG LTSDDSAVYFCARYAYGYWGQTTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPCQEEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLGLG
	4	167	DIVMTQSQKFMSASVGDRTSITCKASQNVGTAVAWYQQQPGHSPKQLIYSASNRYTGVPDRFTGSGAGTDFTLTISNIQSEDLADY FCQQYSTYPFTFGSGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDEST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IgG4 FALA contra CD38hyb6284 / CD28sup x CD3med _ENLQ	1	168	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIKDKTHTDIQTQSPSSLSASVGDRTVITCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHT GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDATYYCQQGQTYPTYFTFGQGTKEIKDKTHTRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

DKTHT BP Núm. 7			
	2	169	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTSYIIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGTITVTSSDKTHTQVQLVESGGGVVQPGRLRLSCLASGFTFTKAWMHVVRQAPGK QLEWVAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYALSPFDYWGQGLTVTVSSDKTHTAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLG
	3	170	QVQLLQSGAELVRPGVSVKISCTGSGYSFTNYAVHWVKQSHVKSLEWIGVISPYGDTTYNQKFTGKATMTVDKSSSTAYMELARL TSEDAIYFCARRFEGFYYSMDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ REPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSV MEALHNHYTQKSLSLGLG
	4	171	DVVMITPLSLPVLSDGQASISCRPSQSLVHSNGNTYLNWYLQRPQGSPKLLIYKVKSRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYLCSSQSTHVPITFGSGTQLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IgG4 FALA contra CD38hhy1195 / CD28sup x CD3med _ENLQ DKTHT BP Núm. 8	1	172	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIKDKTHTDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHT GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDATYYCQQGQTYPTFGQGTKEIKDKTHTRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	2	173	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTSYIIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGTITVTSSDKTHTQVQLVESGGGVVQPGRLRLSCLASGFTFTKAWMHVVRQAPGK QLEWVAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYALSPFDYWGQGLTVTVSSDKTHTAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLG
	3	174	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCLASGFTSSYGMVWVRQAPGKLEWVAVIWDGSKNYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMN SLRAEDTAVYHCAKDPGLRYFDGGMVWGQGTITVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNV FSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLG
	4	175	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIFAASTLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC QQLNFPYTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS

			LSSTLTLSKADYEHKVKYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IgG4 FALA contra CD38hhy1370 / CD28sup x CD3med _ENLQ DKTHT BP Núm. 9	1	176	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIKDKTHTDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHT GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDATYYCQQGQTYPTFGQGTKEIKDKTHTRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEHKVKYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	2	177	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGTITVTVSSDKTHTQVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGK QLEWVAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGQGTITVTVSSDKTHTAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSDDLGTITKTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVCTLPSSQEEMTKNQVSLTSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLG
	3	178	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAWIWYDGSNKYYADSVKGRFTISGDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARMFRGAFDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSDDLGTITKTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPRE PQVYTLPPCQEEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSV MEALHNHYTQKSLSLGLG
	4	179	AIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGIKNDLWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDSATYY CLQDYIYYPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEHKVKYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IgG4 FALA contra CD38hu5739 / CD28sup x CD3med _ENLQ DKTHT	1	181	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIKDKTHTDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHT GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDATYYCQQGQTYPTFGQGTKEIKDKTHTRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEHKVKYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	2	182	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGTITVTVSSDKTHTQVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGK QLEWVAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGQGTITVTVSSDKTHTAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSDDLGTITKTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVCTLPSSQEEMTKNQVSLTSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLG
	3	183	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYAFTTYLVWIRQPGQGLEWMGVINPGSGSTNYAQKFQGRVTMTVDRSSTTAYMELS RLRSDDTAVYYCARYAYGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSDDLGTITKTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREP

			QVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
	4	184	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQNVGTAVAWYQQKPGKSPKQLIYSASNRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATY YCQQYSTYPTFTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IgG4 FALA contra CD38hu6284 / CD28sup x CD3med _ENLQ DKTHT	1	185	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIKDKTHTDIQTMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHT GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDIATYYCQQGQTYPTFTFGQGTKEIKDKTHTRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	2	186	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRL RSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKTTVTVSSDKTHTQVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGK QLEWVAQIKDKSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYALSPFDYWGQGLTVTVSSDKTHTAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
	3	187	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTNYAVHWVRQAPGQGLEWMGVISPYGDTTYAQKFQGRVTMTVDKSSSTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARRFEGFYYSMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
	4	188	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRPSQSLVHSNGNTYLNWYQQRPGQSPKLLIYKVSKRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGYYCSQSTHVPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Tabla 6. Secuencias de polinucleótidos de proteínas de unión triespecíficas

Molécula	Número de poli-péptido (acc. a la fórmula)	SEQ ID NO	Secuencia
IgG4 FALA contra HER2 (WT- trastuzumab) / CD28supxCD3 med (32/35 QQ (LC); conectores DKTHT en HC/LC) BP Núm. 1	1	189	GACATCGTGATGACCCAGACCCCCCTGAGCCTGAGCGTGACACCTGGACAGCCTGCCAGCATCAGCTGCAAG AGCAGCCAGAGCCTGGTGCACCAGAACGCCCAGACCTACCTGAGCTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGAGC CCCCAGTCCCTGATCTACAAGGTGTCCAACAGATTCAGCGGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTAATTGTGGCCAGGGCA CCCAGTACCCCTTCACCTTTGGCAGCGGCACCAAGGTGGAATCAAGGACAAAACCCATACCGACATCCAGAT GACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCAGGCCAGCCAGAA CATCTACGTGTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAAGGCCAGC AACCTGCACACCGGCGTGCCCGAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGCT CCCTGCAGCCCGAGGACATTGCCACCTACTACTGCCAGCAGGGCCAGACCTACCCCTACACCTTTGGCCAGG GCACCAAGCTGGAAATCAAGGATAAGACCCACACCCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCACC TAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCTGCTGAACAATTCTACCCCCGCGAGGC CAAAGTGCAAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACA GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGT ACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
	2	190	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG GACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCGGCTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCCTACGGCCTGGATTGGAAGTTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTAGC

			GACAAAACCCATACCCAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGAAAG CAGCTGGAATGGGTGGCCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAG GGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTGCGGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGAACC CTCGTGACCGTGTCTAGTGATAAGACCCACACCGCCAGCACAAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTT GCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCCTGA CCGTGTCCTGGAATCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCC TGTA CTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCC AGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTGTTCCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAG CCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCAGAGTGCAGTTCAATTGGTA CGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGT GGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAA GGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTAC CCTGCCCCCTAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCC AGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACA ACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTG GACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTG TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	3	191	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCC AGCGGCTTCAACATCAAGGACACCTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTG GCCAGAATCTACCCACCAACGGCTACACCAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCGCC GACACCAGCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGT AGTAGATGGGGAGGCGACGGCTTCTACGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACCGTGTCTAGT GCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGACAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCC

			CTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAAGTCTGGCGCTCTGACAAGC GGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCC AGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG CGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTG TTCCTGTTCCCCCAAAGGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG GATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCA GCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTATACCCTGCCCCCTTGCCAGGAAGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGTGGTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACG GCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAA GCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTACGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	4	192	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGA GCCAGCCAGGACGTGAACACCGCCGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATC TACAGCGCCAGCTTCCTGTACAGCGGCGTGCCAGCAGATTCAGCGGAAGCAGAAGCGGCACCGACTTCACC CTGACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCACTACACCACCCCCCCA CATTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCACCTAG CGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAA AGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACAGCA AGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACG CCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
IgG4 FALA contra HER2 (30R/55Q/102E	1	193	GACATCGTGATGACCCAGACCCCCCTGAGCCTGAGCGTGACACCTGGACAGCCTGCCAGCATCAGCTGCAAG AGCAGCCAGAGCCTGGTGCACCAGAACGCCAGACCTACCTGAGCTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGAGC CCCCAGTCCCTGATCTACAAGGTGTCCAACAGATTCAGCGGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCAGCGGCTCTG

+LC-WT- trastuzumab) / CD28supxCD3 med (32/35 QQ (LC); conectores DKTHT en HC/LC) BP Núm. 2			GCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTATTGTGGCCAGGGCA CCCAGTACCCCTTCACCTTTGGCAGCGGCACCAAGGTGGAATCAAGGACAAAACCCATACCGACATCCAGAT GACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCAGGCCAGCCAGAA CATCTACGTGTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAAGGCCAGC AACCTGCACACCGGCGTGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGCT CCCTGCAGCCCCGAGGACATTGCCACCTACTACTGCCAGCAGGGCCAGACCTACCCCTACACCTTTGGCCAGG GCACCAAGCTGGAAATCAAGGATAAGACCCACACCCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCACC TAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCTGCTGAACAATTCTACCCCCGCGAGGC CAAAGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACA GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGT ACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
	2	194	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG GACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCGGCTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCACTACGGCCTGGATTGGAAGTTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTAGC GACAAAACCCATACCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGAAAG CAGCTGGAATGGGTGGCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAG GGCCGGTTACCATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTGCGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGAACC CTCGTGACCGTGTCTAGTGATAAGACCCACACCGCCAGCACAAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTT GCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGA CCGTGTCCTGGAAGTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCC TGTAATCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA

			CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCC AGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAG CCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCAGAGGTGCAGTTCAATTGGTA CGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGT GGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAA GGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTAC CCTGCCCCCTAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCC AGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAATAAGACCACCCCCCTGTGCTG GACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTG TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	3	195	GAAGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCC AGCGGCTTCAACATCCGGGACACCTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTG GCCAGAATCTACCCACCCAGGGCTACACCAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCGCC GACACCAGCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGT AGTAGATGGGGAGGCGAAGGCTTCTACGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACCGTGTCTAGT GCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGACAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCC CTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCCTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGC GGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCC AGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG CGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTG TTCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG GATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCA GCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTATACCCTGCCCCCTTGCCAGGAAGAGATGACCAAGA

			ACCAGGTGTCCCTGTGGTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACG GCCAGCCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAA GCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTACAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	4	196	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCCAGAAGTTCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG GACACCAGCATCAGCACC GCCTACATGGAAGT GAGCCGGCTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCACTACGGCCTGGATTGGAAGTTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTAGC GACAAAACCCATACCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGAAAG CAGCTGGAATGGGTGGCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAG GGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTCTGGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGAACC CTCGTGACCGTGTCTAGTGATAAGACCCACACCGCCAGCACAAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTT GCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGA CCGTGTCTGGAAGTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCC TGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCC AGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTGTTCCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAG CCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCAGAGTGCAAGTTCATTGGTA CGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGT GGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAA GGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTAC CCTGCCCCCTAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCC

			AGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTG GACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTG TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
IgG4 FALA contra HER2 (30R/55Q/102E +LC-WT- trastuzumab) / CD28 _{sup} xCD3 _{med} (DNAQ (LC); conectores DKTHT en HC/LC) BP Núm. 8	1	197	GACATCGTGATGACCCAGACCCCCCTGAGCCTGAGCGTGACACCTGGACAGCCTGCCAGCATCAGCTGCAAG AGCAGCCAGAGCCTGGTGCACGACAACGCCAGACCTACCTGAGCTGGTATCTGCAGAAGCCCCGGCCAGAGC CCCCAGTCCCTGATCTACAAGGTGTCCAACAGATTCAGCGGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTAATTATTGTGGCCAGGGCA CCCAGTACCCCTTCACCTTTGGCAGCGGCACCAAGGTGGAATCAAGGACAAAACCCATACCGACATCCAGAT GACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCAGGCCAGCCAGAA CATCTACGTGTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAAGGCCAGC AACCTGCACACCGGCGTGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGCT CCCTGCAGCCCGAGGACATTGCCACCTACTACTGCCAGCAGGGCCAGACCTACCCCTACACCTTTGGCCAGG GCACCAAGCTGGAAATCAAGGATAAGACCCACACCCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCACC TAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCTGCTGAACAATTCTACCCCCGCGAGGC CAAAGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACA GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGT ACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
	2	198	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG GACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCGGCTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCACTACGGCCTGGATTGGAATTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCAACCGTGACAGTGTCTAGC GACAAAACCCATAACCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGAAAG CAGCTGGAATGGGTGGCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAG

			GGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTCGGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGAACC CTCGTGACCGTGTCTAGTGATAAGACCCACACCGCCAGCACAAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTT GCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGA CCGTGTCCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCC TGTA CTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCC AGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAG CCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTA CGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGT GGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAA GGGCCTGCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTAC CCTGCCCCCTAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCC AGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACA ACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTG GACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTG TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	3	199	GAAGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCC AGCGGCTTCAACATCCGGGACACCTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTG GCCAGAATCTACCCACCCAGGGCTACACCAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTACCATCAGCGCC GACACCAGCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGT AGTAGATGGGGAGGCGAAGGCTTCTACGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACCGTGTCTAGT GCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGACAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCC CTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGC GGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCC AGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG

			CGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTG TTCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG GATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCA GCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTATACCCTGCCCCCTTGCCAGGAAGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGTGGTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCAGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACG GCCAGCCCGAGAACAATAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAA GCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTGAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	4	200	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG GACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCACTACGGCCTGGATTGGAAGTTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCAACCGTGACAGTGTCTAGC GACAAAACCCATACCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGAAAG CAGCTGGAATGGGTGGCCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAG GGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTGCGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGAACC CTCGTGACCGTGTCTAGTGATAAGACCCACACCGCCAGCACAAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTT GCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGA CCGTGTCCTGGAAGTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCC TGACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCC

			AGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTGTTCCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAG CCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTA CGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGT GGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAA GGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTAC CCTGCCCCCTAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCC AGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTG GACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTG TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
IgG4 FALA contra HER2 (30R/55Q/102E +LC-WT- trastuzumab) / CD28 _{sup} xCD3 _{med} (32/35QQ (LC); conector L1) BP Núm. 9	1	201	GACATCGTGATGACCCAGACCCCCCTGAGCCTGAGCGTGACACCTGGACAGCCTGCCAGCATCAGCTGCAAG AGCAGCCAGAGCCTGGTGCACCAGAACGCCCAGACCTACCTGAGCTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGAGC CCCCAGTCCCTGATCTACAAGGTGTCCAACAGATTCAGCGGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTATTGTGGCCAGGGCA CCCAGTACCCCTTCACCTTTGGCAGCGGCACCAAGGTGGAATCAAGGGCCAGCCCAAGGCCGCCCCCGACA TCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCAGGCCA GCCAGAACATCTACGTGTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAA GGCCAGCAACCTGCACACCGGCGTGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGAC AATCAGCTCCCTGCAGCCCGAGGACATTGCCACCTACTACTGCCAGCAGGGCCAGACCTACCCCTACACCTTT GGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGACCAAGGGCCCCAGCCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATC TTCCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCC GCGAGGCCAAAGTGCAAGTGGAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAG CAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAC AAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAG TGT
	2	202	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC

			AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG GACACCAGCATCAGCACC GCCTACATGGAAGTGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCCTACGGCCTGGATTGGAAGTTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTAGC AGCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGACTGAGCTGTGC CGCCAGCGGCTTCACCTTCACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGAAAGCAGCTGGAATG GGTGGCCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCAC CATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGTCGGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGAACCCTCGTGACCGTG TCTAGTCGGACCGCCAGCACAAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGACAGAGAAGCACCAGCGAA TCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCCTGACCGTGTCTCTGGAAGTCTGGC GCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTC GTGACAGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAAGCTGCCGGC GGACCCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCT GCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCAGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGC ACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCTCCATCG AGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTACCCTGCCCCCTAGCCAGGAAG AGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATTGCCGTGGAATG GGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTT CCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTGAGCTGCTCCGTGATGCA CGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCCCTGGGC
	3	203	GAAGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCC AGCGGCTTCAACATCCGGGACACCTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTG

			GCCAGAATCTACCCACCCAGGGCTACACCAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCGCC GACACCAGCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGT AGTAGATGGGGAGGGCGAAGGCTTCTACGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTCGTGACCGTGTCTAGT GCGTCGACCAAGGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGACAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCC CTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCCTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGC GGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCC AGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG CGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTG TTCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG GATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCA GCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTATACCCTGCCCCCTTGCCAGGAAGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGTGGTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCAGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACG GCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTCCTGTACTCCAA GCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTACGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	4	204	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG GACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCACTACGGCCTGGATTGGAAGTTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTAGC GACAAAACCCATACCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGAAAG CAGCTGGAATGGGTGGCCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAG

			GGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTCGGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGAACC CTCGTGACCGTGTCTAGTGATAAGACCCACACCGCCAGCACAAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCCTT GCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCCGTGA CCGTGTCCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCC TGTA CTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCC AGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAG CCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTA CGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGT GGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAA GGCCTGCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTAC CCTGCCCCCTAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCC AGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACA ACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTG GACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTG TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
IgG4 FALA contra HER2- 30R/ 55Q/102S+LC- WT- trastuzumab/ CD28supxCD3 med conector L1	1	205	GACATCGTGATGACCCAGACCCCCCTGAGCCTGAGCGTGACACCTGGACAGCCTGCCAGCATCAGCTGCAAG AGCAGCCAGAGCCTGGTGCACAACAACGCCAACACCTACCTGAGCTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGAGC CCCCAGTCCCTGATCTACAAGGTGTCCAACAGATTCAGCGGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTA CTATTGTGGCCAGGGCA CCCAGTACCCCTTCACCTTTGGCAGCGGCACCAAGGTGGAATCAAGGGCCAGCCCAAGGCCGCCCCCGACA TCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCAGGCCA GCCAGAACATCTACGTGTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAA GGCCAGCAACCTGCACACCGGCGTGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGAC AATCAGCTCCCTGCAGCCCCGAGGACATTGCCACCTACTACTGCCAGCAGGGGCCAGACCTACCCCTACACCTTT

BP Núm. 10			GGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGACCAAGGGCCCCAGCCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATC TTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCC GCGAGGCCAAAGTGCAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAG CAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAC AAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAG TGT
	2	206	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG GACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCGGCTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCACTACGGCCTGGATTGGAAGTTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTAGC AGCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGACTGAGCTGTGC CGCCAGCGGCTTCACCTTCACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGAAAGCAGCTGGAATG GGTGGCCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTTAC CATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGTGCGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGAACCCTCGTGACCGTG TCTAGTCGGACCGCCAGCACAAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGACAGCAGAAGCACCAAGCGAA TCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAAGTCTGGC GCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTC GTGACAGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAAGCTGCCGGC GGACCCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCT GCGTGGTGGTGGATGTGTCCAGGAAGATCCCAGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGC ACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCTCCATCG

			AGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTACCCTGCCCCCTAGCCAGGAAG AGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATTGCCGTGGAATG GGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTT CCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCA CGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	3	207	GAAGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCC AGCGGCTTCAACATCCGGGACACCTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTG GCCAGAATCTACCCCACCCAGGGCTACACCAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTACCATCAGCGCC GACACCAGCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGT AGTAGATGGGGAGGCTCCGGCTTCTACGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACCGTGTCTAGT GCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGACAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCC CTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAAGTCTGGCGCTCTGACAAGC GGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCC AGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG CGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAATTTCTGGGCGGACCCTCCGTGT TCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGG ATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGA CCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAG CAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTATACCCTGCCCCCTTGCCAGGAAGAGATGACCAAGAA CCAGGTGTCCCTGTGGTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGG CCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAG CTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	4	208	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC

			AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG GACACCAGCATCAGCACC GCCTACATGGAAGTGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCCTACGGCCTGGATTGGAAGTTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTAGC GACAAAACCCATAACCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGAAAG CAGCTGGAATGGGTGGCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAG GGCCGGTTACCATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTGCGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGAACC CTCGTGACCGTGTCTAGTGATAAGACCCACACCGCCAGCACAAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTT GCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGA CCGTGTCCTGGAAGTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCC TGACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCC AGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTGTTCCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAG CCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTA CGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGT GGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAA GGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTAC CCTGCCCCCTAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCC AGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTG GACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTG TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTCCCTGGGC
IgG4 FALA contra HER2-	1	209	GACATCGTGATGACCCAGACCCCCCTGAGCCTGAGCGTGACACCTGGACAGCCTGCCAGCATCAGCTGCAAG AGCAGCCAGAGCCTGGTGCACAACAACGCCAACACCTACCTGAGCTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGAGC

30R/ 56A/102S+LC- WT- trastuzumab/ CD28supxCD3 med conector L1 BP Núm. 11			CCCCAGTCCCTGATCTACAAGGTGTCCAACAGATTTCAGCGGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGACTATTGTGGCCAGGGCA CCCAGTACCCCTTCACCTTTGGCAGCGGCACCAAGGTGGAATCAAGGGCCAGCCCAAGGCCGCCCCCGACA TCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCAGGCCA GCCAGAACATCTACGTGTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAA GGCCAGCAACCTGCACACCGGCGTGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGAC AATCAGCTCCCTGCAGCCCCGAGGACATTGCCACCTACTACTGCCAGCAGGGCCAGACCTACCCCTACACCTTT GGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGACCAAGGGCCCCAGCCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTTCATC TTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAATTCTACCCCC GCGAGGCCAAAGTGAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAG CAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAC AAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAG TGT
	2	210	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG GACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCGGCTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCACTACGGCCTGGATTGGAAGTTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTAGC AGCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGACTGAGCTGTGC CGCCAGCGGCTTCACCTTCACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGAAAGCAGCTGGAATG GGTGGCCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCAC CATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGTGCGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGAACCCTCGTGACCGTG TCTAGTCGGACCGCCAGCACAAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGCAGCAGAAGCACCAAGCGAA TCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAAGTCTGGC

			GCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTC GTGACAGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAAGCTGCCGGC GGACCCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCT GCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGC ACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCTCCATCG AGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTACCCTGCCCCCTAGCCAGGAAG AGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATTGCCGTGGAATG GGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAATAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTT CCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTCACTGCTCCGTGATGCA CGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	3	211	GAAGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCC AGCGGCTTCAACATCCGGGACACCTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTTGCAAGGGACTGGAATGGGTG GCCAGAATCTACCCACCAACGCCTACACCAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCGCC GACACCAGCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGT AGTAGATGGGGAGGCTCCGGCTTCTACGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACCGTGTCTAGT GCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGACAGAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCC CTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGC GGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCC AGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG CGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAATTTCTGGGCGGACCCTCCGTGT TCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGG ATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGA CCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGTCACCAGGACT

			GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAG CAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTATACCCTGCCCCCTTGCCAGGAAGAGATGACCAAGAA CCAGGTGTCCCTGTGGTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGG CCAGCCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAG CTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	4	212	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG GACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCACTACGGCCTGGATTGGAAGTTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTAGC GACAAAACCCATACCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGAAAG CAGCTGGAATGGGTGGCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAG GGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTGCGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGAACC CTCGTGACCGTGTCTAGTGATAAGACCCACACCGCCAGCACAAAGGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTT GCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCCTGA CCGTGTCCTGGAAGTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCC TGACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCC AGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTGTTCCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAG CCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCAGAGTGCAGTTCAATTGGTA CGTGGACGGCGTGGAAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGT GGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAA

			GGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTAC CCTGCCCCCTAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCC AGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTG GACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTG TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
IgG4 FALA contra HER2- 30R/ 56A/102E/ CD28supxCD3 med conector L1 BP Núm. 12	1	213	GACATCGTGATGACCCAGACCCCCCTGAGCCTGAGCGTGACACCTGGACAGCCTGCCAGCATCAGCTGCAAG AGCAGCCAGAGCCTGGTGCACAACAACGCCAACACCTACCTGAGCTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGAGC CCCCAGTCCCTGATCTACAAGGTGTCCAACAGATTCAGCGGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGACTATTGTGGCCAGGGCA CCCAGTACCCCTTCACCTTTGGCAGCGGCACCAAGGTGGAATCAAGGGCCAGCCCCAAGGCCGCCCCCGACA TCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCAGGCCA GCCAGAACATCTACGTGTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAA GGCCAGCAACCTGCACACCGGCGTGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGAC AATCAGCTCCCTGCAGCCCGAGGACATTGCCACCTACTACTGCCAGCAGGGGCCAGACCTACCCCTACACCTTT GGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGACCAAGGGCCCCAGCCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATC TTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCC GCGAGGCCAAAGTGCAAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAG CAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAC AAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAG TGT
	2	214	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG GACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCGGCTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCCTACGGCCTGGATTGGAAGTTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCAACCGTGACAGTGTCTAGC

			AGCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGACTGAGCTGTGC CGCCAGCGGCTTCACCTTCACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGAAAGCAGCTGGAATG GGTGGCCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCAC CATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGTCTGGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGAACCCTCGTGACCGTG TCTAGTCGGACCGCCAGCACAAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGCAGCAGAAGCACCAGCGAA TCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCCTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGC GCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTC GTGACAGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAAGCTGCCGGC GGACCCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCT GCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCAGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGC ACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCTCCATCG AGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTACCCTGCCCCCTAGCCAGGAAG AGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATTGCCGTGGAATG GGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAATAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTT CCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTACAGCTGCTCCGTGATGCA CGAGGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	3	215	GAAGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCC AGCGGCTTCAACATCCGGGACACCTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTG GCCAGAATCTACCCACCAACGCCTACACCAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCGCC GACACCAGCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGT AGTAGATGGGGAGGCGAAGGCTTCTACGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACCGTGTCTAGT GCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCC

			CTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGC GGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCC AGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG CGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAATTTCTGGGCGGACCCTCCGTGT TCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGG ATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGA CCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAG CAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTATACCCTGCCCCCTTGCCAGGAAGAGATGACCAAGAA CCAGGTGTCCCTGTGGTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGG CCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAG CTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	4	216	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG GACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCGGCTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCCTACGGCCTGGATTGGAAGTTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTAGC GACAAAACCCATACCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGAAAG CAGCTGGAATGGGTGGCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAG GGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTGCGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGAACC CTCGTGACCGTGTCTAGTGATAAGACCCACACCGCCAGCACAAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTT GCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGA

			CCGTGTCCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCC TGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCC AGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAG CCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTA CGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGT GGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAA GGGCCTGCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTAC CCTGCCCCCTAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCC AGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTG GACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTG TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
IgG4 FALA contra HER2- WT+ trastuzumab/ CD28supxCD3 med (32/35QQ) conector L1 BP Núm. 15	1	217	GACATCGTGATGACCCAGACCCCCCTGAGCCTGAGCGTGACACCTGGACAGCCTGCCAGCATCAGCTGCAAG AGCAGCCAGAGCCTGGTGCACCAGAACGCCAGACCTACCTGAGCTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGAGC CCCCAGTCCCTGATCTACAAGGTGTCCAACAGATTCAGCGGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTATTGTGGCCAGGGCA CCCAGTACCCCTTCACCTTTGGCAGCGGCACCAAGGTGGAAATCAAGGGCCAGCCCAAGGCCGCCCCCGACA TCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCAGGCCA GCCAGAACATCTACGTGTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAA GGCCAGCAACCTGCACACCGGCGTGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGAC AATCAGCTCCCTGCAGCCCCAGGACATTGCCACCTACTACTGCCAGCAGGGCCAGACCTACCCCTACACCTTT GGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGACCAAGGGCCCCAGCCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATC TTCCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCC GCGAGGCCAAAGTGACGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAG CAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAC

			AAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAG TGT
	2	218	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG GACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCCGGCTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCACTACGGCCTGGATTGGAAGTTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTAGC AGCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGACTGAGCTGTGC CGCCAGCGGCTTCACCTTCACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGAAAGCAGCTGGAATG GGTGGCCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTTAC CATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGTCGGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGAACCCTCGTGACCGTG TCTAGTCGGACCGCCAGCACAAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGCAGCAGAAGCACCAGCGAA TCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAAGTCTGGC GCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTC GTGACAGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAAGCTGCCGGC GGACCCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCT GCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGC ACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCTCCATCG AGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTACCCTGCCCCCTAGCCAGGAAG AGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATTGCCGTGGAATG GGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTT CCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTACGTGCTCCGTGATGCA

			CGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	3	219	GAAGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCC AGCGGCTTCAACATCAAGGACACCTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTG GCCAGAATCTACCCACCAACGGCTACACCAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCGCC GACACCAGCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGT AGTAGATGGGGAGGCGACGGCTTCTACGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACCGTGTCTAGT GCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGACAGAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCC CTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGC GGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCC AGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG CGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTG TTCCTGTTCCCCCAAGGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG GATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCA GCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTATACCCTGCCCCCTTGCCAGGAAGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGTGGTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACG GCCAGCCCGAGAACAATAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAA GCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTACAGTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	4	220	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGA GCCAGCCAGGACGTGAACACCGCCGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATC TACAGCGCCAGCTTCCTGTACAGCGGCGTGCCAGCAGATTCAGCGGAAGCAGAAGCGGCACCGACTTCACC CTGACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCACTACACCACCCCCCCA CATTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTTCATCTTCCCACCTAG

			CGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAA AGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACAGCA AGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACG CCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
IgG4 FALA contra HER2/ CD28 _{sup} xCD3 med conectores DKTHT en HC/LC) BP Núm. 25	1	221	GACATCGTGATGACCCAGACCCCCCTGAGCCTGAGCGTGACACCTGGACAGCCTGCCAGCATCAGCTGCAAG AGCAGCCAGAGCCTGGTGCACAACAACGCCAACACCTACCTGAGCTGGTATCTGCAGAAGCCCCGGCCAGAGC CCCCAGTCCCTGATCTACAAGGTGTCCAACAGATTCAGCGGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTAATTGTGGCCAGGGCA CCCAGTACCCCTTCACCTTTGGCAGCGGCACCAAGGTGGAATCAAGGACAAAACCCATACCGACATCCAGAT GACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCAGGCCAGCCAGAA CATCTACGTGTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAAGGCCAGC AACCTGCACACCGGCGTGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGCT CCCTGCAGCCCGAGGACATTGCCACCTACTACTGCCAGCAGGGCCAGACCTACCCCTACACCTTTGGCCAGG GCACCAAGCTGGAAATCAAGGATAAGACCCACACCCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCACC TAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGC CAAAGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACA GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGT ACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
	2	222	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG GACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCGGCTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCCTACGGCCTGGATTGGAAGTTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTAGC GACAAAACCCATACCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGAAAG

			CAGCTGGAATGGGTGGCCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAG GGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTCTGGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGAACC CTCGTGACCGTGTCTAGTGATAAGACCCACACCGCCAGCACAAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTT GCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGA CCGTGTCCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCC TGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCC AGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTGTTCCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAG CCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCAGAGTGCAGTTCAATTGGTA CGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGT GGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAA GGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTAC CCTGCCCCCTAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCC AGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAATAAGACCACCCCCCTGTGCTG GACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTG TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	3	223	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCC AGCGGCTTCAACATCAAGGACACCTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTG GCCAGAATCTACCCACCAACGGCTACACCAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCGCC GACACCAGCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGT AGTAGATGGGGAGGCGACGGCTTCTACGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACCGTGTCTAGT GCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGACAGAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCC CTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGC GGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCC

			AGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG CGGGTGGAACTCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTG TTCCTGTTCCCCCAAAGGCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG GATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCA GCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTATACCCTGCCCCCTTGCCAGGAAGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGTGGTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCAGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACG GCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAA GCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTACAGTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	4	224	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGA GCCAGCCAGGACGTGAACACCGCCGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATC TACAGCGCCAGCTTCCTGTACAGCGGCGTGCCAGCAGATTCAGCGGAAGCAGAAGCGGCACCGACTTCACC CTGACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCACTACACCACCCCCCCCA CATTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCACCTAG CGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAATTCTACCCCCGCGAGGCCAA AGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACAGCA AGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACG CCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
IgG4 FALA contra HER2/ CD28 _{sup} xCD3 med (32/33/3435 ENLR (LC);	1	225	GACATCGTGATGACCCAGACCCCCCTGAGCCTGAGCGTGACACCTGGACAGCCTGCCAGCATCAGCTGCAAG AGCAGCCAGAGCCTGGTGCACGAGAACCTGCGTACCTACCTGAGCTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGAGC CCCCAGTCCCTGATCTACAAGGTGTCCAACAGATTCAGCGGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTAATTGTGGCCAGGGCA CCCAGTACCCCTTCACCTTTGGCAGCGGCACCAAGGTGGAAATCAAGGACAAAACCCATACCGACATCCAGAT

conectores DKTHT en HC/LC) BP Núm. 26			GACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCAGGCCAGCCAGAA CATCTACGTGTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAAGGCCAGC AACCTGCACACCGGCGTGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGCT CCCTGCAGCCCGAGGACATTGCCACCTACTACTGCCAGCAGGGCCAGACCTACCCCTACACCTTTGGCCAGG GCACCAAGCTGGAAATCAAGGATAAGACCCACACCCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCACC TAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAATTCTACCCCCGCGAGGC CAAAGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACA GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGT ACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
	2	226	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG GACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCGGCTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCCTACGGCCTGGATTGGAAGTTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTAGC GACAAAACCCATACCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGAAAG CAGCTGGAATGGGTGGCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAG GGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTGCGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGAACC CTCGTGACCGTGTCTAGTGATAAGACCCACACCGCCAGCACAAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTT GCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGA CCGTGTCCTGGAAGTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCC TGTAATCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCC AGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTGTTCCCTGTTCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAG

			CCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTA CGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGT GGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAA GGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTAC CCTGCCCCCTAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCC AGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTG GACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTG TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	3	227	GAAGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCC AGCGGCTTCAACATCAAGGACACCTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTG GCCAGAATCTACCCACCAACGGCTACACCAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCGCC GACACCAGCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGT AGTAGATGGGGAGGCGACGGCTTCTACGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACCGTGTCTAGT GCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGACAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCC CTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGC GGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCC AGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG CGGGTGGAAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTG TTCCTGTTCCCCCAAAGGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG GATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCA GCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTATACCCTGCCCCCTTGCCAGGAAGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGTGGTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACG GCCAGCCCAGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAA

			GCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	4	228	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGA GCCAGCCAGGACGTGAACACCGCCGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATC TACAGCGCCAGCTTCCTGTACAGCGGCGTGCCAGCAGATTCAGCGGAAGCAGAAGCGGCACCGACTTCACC CTGACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCACTACACCACCCCCCA CATTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCACCTAG CGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAATTCTACCCCGCGAGGCCAA AGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACAGCA AGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACG CCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
IgG4 FALA contra HER2/ CD28 ^{sup} xCD3 med (32/33/3435 ENLQ (LC); conectores DKTHT en HC/LC) BP Núm. 27	1	229	GACATCGTGATGACCCAGACCCCCCTGAGCCTGAGCGTGACACCTGGACAGCCTGCCAGCATCAGCTGCAAG AGCAGCCAGAGCCTGGTGCACGAGAACCTGCAGACCTACCTGAGCTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGAGC CCCCAGTCCCTGATCTACAAGGTGTCCAACAGATTCAGCGGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGACTATTGTGGCCAGGGCA CCCAGTACCCCTTCACCTTTGGCAGCGGCACCAAGGTGGAATCAAGGACAAAACCCATACCGACATCCAGAT GACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCAGGCCAGCCAGAA CATCTACGTGTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACAAGGCCAGC AACCTGCACACCGGCGTGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGCT CCCTGCAGCCCGAGGACATTGCCACCTACTACTGCCAGCAGGGCCAGACCTACCCCTACACCTTTGGCCAGG GCACCAAGCTGGAAATCAAGGATAAGACCCACACCCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCACC TAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAATTCTACCCCGCGAGGC CAAAGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACA GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGT ACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT

	2	230	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG GACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCCGGCTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCACTACGGCCTGGATTGGAAGTTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTAGC GACAAAACCCATAACCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGAAAG CAGCTGGAATGGGTGGCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAG GGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTGCGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGAACC CTCGTGACCGTGTCTAGTGATAAGACCCACACCGCCAGCACAAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTT GCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGA CCGTGTCCTGGAAGTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCC TGTAATCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCC AGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTGTTCCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAG CCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTA CGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGT GGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAA GGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTAC CCTGCCCCCTAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCC AGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTG GACAGCGACGGCTCATTCTTCCCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTG TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTGCCCTGGGC
	3	231	GAAGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCC

			AGCGGCTTCAACATCAAGGACACCTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTG GCCAGAATCTACCCACCAACGGCTACACCAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCGCC GACACCAGCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGT AGTAGATGGGGAGGCGACGGCTTCTACGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACCGTGTCTAGT GCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCC CTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGC GGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCC AGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG CGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTG TTCCTGTTCCCCCAAAGGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG GATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCA GCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTATACCCTGCCCCCTTGCCAGGAAGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGTGGTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACG GCCAGCCCAGAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAA GCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTACGTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	4	232	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGA GCCAGCCAGGACGTGAACACCGCCGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGGCCCCCAAGCTGCTGATC TACAGCGCCAGCTTCCTGTACAGCGGCGTGCCAGCAGATTCAGCGGAAGCAGAAGCGGCACCGACTTCACC CTGACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCACTACACCACCCCCCCA CATTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTTCATCTTCCACCTAG CGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAATTCTACCCCCGCGAGGCCAA AGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACAGCA

			AGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACG CCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
IgG4 FALA contra HER2/ CD28 ^{sup} xCD3 med (32/33/3435 ENLF (LC); conectores DKTHT en HC/LC) BP Núm. 28	1	233	GACATCGTGATGACCCAGACCCCCCTGAGCCTGAGCGTGACACCTGGACAGCCTGCCAGCATCAGCTGCAAG AGCAGCCAGAGCCTGGTGCACGAGAACCTGTTACCTACCTGAGCTGGTATCTGCAGAAGCCCCGGCCAGAGC CCCCAGTCCCTGATCTACAAGGTGTCCAACAGATTCAGCGGCGTGCCCCAGAGATTCTCCGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTAATTGTGGCCAGGGCA CCCAGTACCCCTTACCTTTGGCAGCGGCACCAAGGTGGAATCAAGGACAAAACCCATACCGACATCCAGAT GACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCAGGCCAGCCAGAA CATCTACGTGTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAAGGCCAGC AACCTGCACACCGGCGTGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGCT CCCTGCAGCCCGAGGACATTGCCACCTACTACTGCCAGCAGGGCCAGACCTACCCCTACACCTTTGGCCAGG GCACCAAGCTGGAATCAAGGATAAGACCCACACCCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCACC TAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGC CAAAGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACA GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGT ACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
	2	234	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG GACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCGGCTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCCTACGGCCTGGATTGGAAGTTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACTGACAGTGTCTAGC GACAAAACCCATACCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGAAAG CAGCTGGAATGGGTGGCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAG GGCCGGTTACCATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG

			GACACCGCCGTGTACTACTGTTCGGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGAACC CTCGTGACCGTGTCTAGTGATAAGACCCACACCGCCAGCACAAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTT GCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGA CCGTGTCCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCC TGTA CTCTCTGAGCAGCGTCTGTGACAGTGGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCC AGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTGTTCCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAG CCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTA CGTGGACGGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGT GGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAA GGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTAC CCTGCCCCCTAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCC AGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACA ACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTG GACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTG TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	3	235	GAAGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCC AGCGGCTTCAACATCAAGGACACCTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTG GCCAGAATCTACCCACCAACGGCTACACCAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCGCC GACACCAGCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGT AGTAGATGGGGAGGCGACGGCTTCTACGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACCGTGTCTAGT GCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGACAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCC CTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGC GGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGGCC AGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG CGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTG

			TTCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG GATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCA GCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTATACCCTGCCCCCTTGCCAGGAAGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGTGGTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCAGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACG GCCAGCCCAGAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAA GCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTACAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	4	236	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGCGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGA GCCAGCCAGGACGTGAACACCGCCGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATC TACAGCGCCAGCTTCCTGTACAGCGGCGTGCCAGCAGATTCAGCGGAAGCAGAAGCGGCACCGACTTCACC CTGACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCACTACACCACCCCCCCA CATTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCACCTAG CGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAATTCTACCCCCGCGAGGCCAA AGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACAGCA AGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACG CCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
IgG4 FALA anti- Her2/CD3/3CD 28 BP Núm. 29	1	237	GACATCGTGATGACCCAGACCCCCCTGAGCCTGAGCGTGACACCTGGACAGCCTGCCAGCATCAGCTGCAAG AGCAGCCAGAGCCTGGTGCACAACAACGCCAACACCTACCTGAGCTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGAGC CCCCAGTCCCTGATCTACAAGGTGTCCAACAGATTCAGCGGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTAATTGTGGCCAGGGCA CCCAGTACCCCTTACCTTTGGCAGCGGCACCAAGGTGGAAATCAAGGGCCAGCCCAAGGCCGCCCCCGACA TCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCAGGCCA GCCAGAACATCTACGTGTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAA

			GGCCAGCAACCTGCACACCGGCGTGCCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACC GACTTCACCCTGAC AATCAGCTCCCTGCAGCCCCGAGGACATTGCCACCTACTACTGCCAGCAGGGCCAGACCTACCCCTACACCTTT GGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGACCAAGGGCCCCAGCCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATC TTCCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCC GCGAGGCCAAAGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAG CAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAC AAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAG TGT
	2	238	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG GACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCGGCTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCACTACGGCCTGGATTGGAAGTTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTAGC AGCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGACTGAGCTGTGC CGCCAGCGGCTTCACCTTCACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTTGAAAGCAGCTGGAATG GGTGGCCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCAC CATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGTCGGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGAACCCTCGTGACCGTG TCTAGTCGGACCGCCAGCACAAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGACAGCAGAAGCACCAGCGAA TCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAAGTCTGGC GCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTC GTGACAGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAAGCTGCCGGC GGACCCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCT GCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCAGGTCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGC

			ACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCTCCATCG AGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTACCCTGCCCCCTAGCCAGGAAG AGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATTGCCGTGGAATG GGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTT CCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCA CGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	3	239	GAAGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCC AGCGGCTTCAACATCAAGGACACCTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTG GCCAGAATCTACCCCACCAACGGCTACACCAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTACCATCAGCGCC GACACCAGCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGT AGTAGATGGGGAGGCGACGGCTTCTACGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACCGTGTCTAGT GCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCC CTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAAGTCTGGCGCTCTGACAAGC GGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCC AGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG CGGGTGGAAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTG TTCCTGTTCCCCCAAAGGCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG GATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCAAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCA GCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTATACCCTGCCCCCTTGCCAGGAAGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGTGGTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACG GCCAGCCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTCCTGTACTCCAA GCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA

			CAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	4	240	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGA GCCAGCCAGGACGTGAACACCGCCGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATC TACAGCGCCAGCTTCCTGTACAGCGGCGTGCCAGCAGATTACGCGGAAGCAGAAGCGGCACCGACTTCACC CTGACCATCAGCTCCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCACTACACCACCCCCCCA CATTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCACCTAG CGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAATTCTACCCCCGCGAGGCCAA AGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACAGCA AGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACG CCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
IgG4 FALA contra HER230R/55Q/ 102E/ CD28 _{sup} xCD3 med (32/33/3435 ENLR (LC); conectores DKTHT en HC/LC) BP Núm. 31	1	241	GACATCGTGATGACCCAGACCCCCCTGAGCCTGAGCGTGACACCTGGACAGCCTGCCAGCATCAGCTGCAAG AGCAGCCAGAGCCTGGTGCACGAGAACCTGCGTACCTACCTGAGCTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGAGC CCCCAGTCCCTGATCTACAAGGTGTCCAACAGATTACGCGGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTAATTGTGGCCAGGGCA CCCAGTACCCCTTCACCTTTGGCAGCGGCACCAAGGTGGAAATCAAGGACAAAACCCATACCGACATCCAGAT GACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCAGGCCAGCCAGAA CATCTACGTGTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAAGGCCAGC AACCTGCACACCGGCGTGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGCT CCCTGCAGCCCGAGGACATTGCCACCTACTACTGCCAGCAGGGCCAGACCTACCCCTACACCTTTGGCCAGG GCACCAAGCTGGAAATCAAGGATAAGACCCACACCCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCACC TAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAATTCTACCCCCGCGAGGC CAAAGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACA GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGT ACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
	2	242	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC

			AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG GACACCAGCATCAGCACC GCCTACATGGAAGTGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCACTACGGCCTGGATTGGAAGTTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTAGC GACAAAACCCATAACCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGAAAG CAGCTGGAATGGGTGGCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAG GGCCGGTTACCATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTGCGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGAACC CTCGTGACCGTGTCTAGTGATAAGACCCACACCGCCAGCACAAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTT GCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGA CCGTGTCCTGGAAGTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCC TGACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCC AGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTGTTCCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAG CCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTA CGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGT GGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAA GGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTAC CCTGCCCCCTAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCC AGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTG GACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTG TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGTGCCCTGGGC
	3	243	GAAGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCC AGCGGCTTCAACATCCGGGACACCTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTG

			GCCAGAATCTACCCACCCAGGGCTACACCAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCGCC GACACCAGCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGT AGTAGATGGGGAGGGCGAAGGCTTCTACGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTCGTGACCGTGTCTAGT GCGTCGACCAAGGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCC CTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCCTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGC GGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCC AGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG CGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTG TTCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG GATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCA GCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTATACCCTGCCCCCTTGCCAGGAAGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGTGGTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCAGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACG GCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAA GCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTACGTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	4	244	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGA GCCAGCCAGGACGTGAACACCGCCGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATC TACAGCGCCAGCTTCCTGTACAGCGGCGTGCCCAGCAGATTCAGCGGAAGCAGAAGCGGCACCGACTTCACC CTGACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCACTACACCACCCCCCCCCA CATTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCACCTAG CGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAA AGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACAGCA AGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACG

			CCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
IgG4 FALA contra CD38V _{H1} / CD28sup x CD3med _ENLQ DKTHT BP Núm. 1	1	245	GACATCGTGATGACCCAGACCCCCCTGAGCCTGAGCGTGACACCTGGACAGCCTGCCAGCATCAGCTGCAAG AGCAGCCAGAGCCTGGTGCACGAGAACCTGTTCACCTACCTGAGCTGGTATCTGCAGAAGCCCCGGCCAGAGC CCCCAGTCCCTGATCTACAAGGTGTCCAACAGATTCAGCGGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTATTGTGGCCAGGGCA CCCAGTACCCCTTCACCTTTGGCAGCGGCACCAAGGTGGAATCAAGGACAAAACCCATACCGACATCCAGAT GACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCAGGCCAGCCAGAA CATCTACGTGTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAAGGCCAGC AACCTGCACACCGGCGTGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGCT CCCTGCAGCCCGAGGACATTGCCACCTACTACTGCCAGCAGGGCCAGACCTACCCCTACACCTTTGGCCAGG GCACCAAGCTGGAAATCAAGGATAAGACCCACACCCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCACC TAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCTGCTGAACAATTCTACCCCCGCGAGGC CAAAGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACA GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGT ACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
	2	246	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG GACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCGGCTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCACTACGGCCTGGATTGGAATTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCAACCGTGACAGTGTCTAGC GACAAAACCCATACCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGAAAG CAGCTGGAATGGGTGGCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAG GGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTCTGGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGAACC

			CTCGTGACCGTGTCTAGTGATAAGACCCACACCGCCAGCACAAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTT GCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGA CCGTGTCCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCC TGTA CTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAACTCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCC AGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAG CCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTA CGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGT GGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAA GGGCCTGCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTAC CCTGCCCCCTAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCC AGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACA ACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTG GACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTG TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	3	247	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTCGTGAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACGCCATGCACTGGGTCAAAGAGGCCCTGGCCAGAGACTGGAATGGATC GGCTACATCTACCCCGGCCAGGGCGGCACCAACTACAACCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGCC GATACAAGCGCCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGGAGCGAGGATACCGCCGTGTACTTCTGT GCCAGAACAGGCGGCCTGAGGCGGGCCTACTTTACCTATTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTGACCGTGTCTAGC GCTAGCACAAAGGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGACAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCC CTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAAGTCTGGCGCTCTGACAAGC GGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCC AGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG CGGGTGGAACTCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTG TTCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG

			GATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCA GCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTATACCCTGCCCCCTTGCCAGGAAGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGTGGTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCAGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACG GCCAGCCCGAGAACAATAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAA GCTGACCGTGGAACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTACAGTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	4	248	GACATCGTGCTGACACAGAGCCCTGCCACCCTGTCTCTGAGCCCTGGCGAGAGAGCCACCATCAGCTGTAGA GCCAGCCAGAGCGTGTCCAGCTACGGCCAGGGCTTCATGCACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCCCC AGACTGCTGATCTATGGCGCCAGCAGCAGAGCCACAGGCATCCCCGCCAGATTTTCTGGCTCTGGCAGCGGC ACCGACTTCACCCTGACAATCAGCCCCCTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGAACAAAG AGGACCCCTGGACCTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCA TCTTCCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCC CCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCG AGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGTCCAAGGCCGATTACGAGAAGC ACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCG AGTGC
IgG4 FALA contra CD38hhy992 / CD28sup x CD3med _ENLQ DKHT	1	249	GACATCGTGATGACCCAGACCCCCCTGAGCCTGAGCGTGACACCTGGACAGCCTGCCAGCATCAGCTGCAAG AGCAGCCAGAGCCTGGTGCACGAGAACCTGCAGACCTACCTGAGCTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGAGC CCCCAGTCCCTGATCTACAAGGTGTCCAACAGATTCAGCGGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTATTGTGGCCAGGGCA CCCAGTACCCCTTCACCTTTGGCAGCGGCACCAAGGTGGAATCAAGGACAAAACCCATACCGACATCCAGAT GACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCAGGCCAGCCAGAA CATCTACGTGTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAAGGCCAGC

BP Núm. 5			AACCTGCACACCGGCGTGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGCT CCCTGCAGCCCGAGGACATTGCCACCTACTACTGCCAGCAGGGCCAGACCTACCCCTACACCTTTGGCCAGG GCACCAAGCTGGAAATCAAGGATAAGACCCACACCCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCACC TAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGC CAAAGTGCAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACA GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGT ACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
	2	250	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG GACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCGGCTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCCTACGGCCTGGATTGGAAGTTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACTGACAGTGTCTAGC GACAAAACCCATACCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTTGAAAG CAGCTGGAATGGGTGGCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAG GGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTCTGGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGAACC CTCGTGACCGTGTCTAGTGATAAGACCCACACCGCCAGCACAAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTT GCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGA CCGTGTCCTGGAAGTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCC TGTAATCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCC AGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTGTTCCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAG CCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTA CGTGGACGGCGTGGAAGTGACAAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGT

			GGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAA GGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTAC CCTGCCCCCTAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCC AGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTG GACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTG TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	3	251	CAGGTTCACTGCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGTGT CCGGCTACACCCTGACCGAGTTCAGCATCCACTGGGTCCGACAGGCTCCAGGACAAGGCTTGAATGGATGG GCGGCTTCGATCCCGAGGACGGCGAAACAATCTACGCCCAGAAATTCCAGGGCCGCGTGATCATGACCGAGG ACACCTCTACCGACACCGCCTACATGGAATGAACAGCCTGCGGAGCGAGGATACCGCCATCTACTACTGTAC CACCGGCAGATTCTTCGACTGGTTCTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTTACAGTCTCTTCTGCGTCGACCAAGGGC CCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGACGAGAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTG AAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAAGTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTC CAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCA CCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTA CGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTGTTCCCTGTTCCCCCAA GCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCAGGAAGA TCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGA ACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGA GTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCA GCCCCGCGAGCCTCAAGTGTATACCCTGCCCCCTTGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTG GTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACA CTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAG AGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTCACTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAG AAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC

	4	252	GAGATCATCCTGACACAGAGCCCCGCCATCCTGTCACTGTCTCCAGGCGAAAGAGCCACACTGAGCTGTAGAG CCAGCCAGAGCGTGATCAGCAGATTCCTGAGCTGGTATCAAGTGAAGCCCCGGAAGTGGCCCCCTCGGCTGTTGAT ATATGGCGCCTCTACACGCGCCACAGGCATCCCTGTTAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCAGC CTGACAATTAGCAGCCTGCAGCCTGAGGACTGCGCCGTGTACTACTGTCAGCAGGACAGCAACCTGCCTATCA CCTTCGGCCAGGGCACCAAGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTTCATCTTCCCACCTAG CGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAA AGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACAGCA AGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACG CCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
IgG4 FALA contra CD38hyb5739 / CD28sup x CD3med _ENLQ DKHT BP Núm. 6	1	253	GACATCGTGATGACCCAGACCCCCCTGAGCCTGAGCGTGACACCTGGACAGCCTGCCAGCATCAGCTGCAAG AGCAGCCAGAGCCTGGTGCACGAGAACCTGCAGACCTACCTGAGCTGGTATCTGCAGAAGCCCCGGCCAGAGC CCCCAGTCCCTGATCTACAAGGTGTCCAACAGATTCAGCGGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTATTGTGGCCAGGGCA CCCAGTACCCCTTCACCTTTGGCAGCGGCACCAAGGTGGAATCAAGGACAAAACCCATACCGACATCCAGAT GACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCAGGCCAGCCAGAA CATCTACGTGTGGCTGAAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAAGGCCAGC AACCTGCACACCGGCGTGCCCGAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGCT CCCTGCAGCCCGAGGACATTGCCACCTACTACTGCCAGCAGGGCCAGACCTACCCCTACACCTTTGGCCAGG GCACCAAGCTGGAAATCAAGGATAAGACCCACACCCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTTCATCTTCCCACC TAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGC CAAAGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACA GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGT ACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
	2	254	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC

			GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG GACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCGGCTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCCTACGGCCTGGATTGGAAGTTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTAGC GACAAAACCCATACCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGAAAG CAGCTGGAATGGGTGGCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAG GGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTGCGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGAACC CTCGTGACCGTGTCTAGTGATAAGACCCACACCGCCAGCACAAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTT GCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGA CCGTGTCCTGGAAGTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCC TGTAATCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCC AGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTGTTCCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAG CCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTA CGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGT GGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAA GGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTAC CCTGCCCCCTAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCC AGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTG GACAGCGACGGCTCATTCTTCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTG TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	3	255	CAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCCGAAGTCTGTTAGACCTGGCACCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCA GCGGCTACGCCTTTACCACCTACCTGGTGAATGGATCAAGCAGAGGCCTGGACAGGGCCTCGAGTGGATCG GAGTGATCAATCCTGGCAGCGGCAGCACCAACTACAACGAGAAGTTCAAGGGCAAAGCCCACTGACCGTGGA

			CAGAAGCAGCACCAACAGCCTACATGCACCTGAGCGGCCTGACCTCTGATGACAGCGCCGTGTACTTCTGCGCC AGATACGCCTATGGCTATTGGGGCCAGGGCACAACCCTGACCGTTAGCTCTGCGTCGACCAAGGGCCCATCG GTGTTCCCTCTGGCCCCCTTGACAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGAC TACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCCG TGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGA CCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCC CTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCCAA GGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCGA GGTGACAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTT CAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAA GTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG CGAGCCTCAAGTGTATACCCTGCCCCCTTGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGTCTC GTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAG ACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGAGACAAGAGCCGGT GGCAGGAAGGCAACGTGTTCAAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCC TGTCTCTGTCCCTGGGC
	4	256	GACATCGTGATGACCCAGAGCCAGAAATTCATGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGTCCATCACATGTAAAG CCAGCCAGAACGTGGGCACAGCCGTGGCTTGGTATCAGCAGCAGCCTGGCCACTCTCCTAAGCAGCTGATCTA CAGCGCCAGCAACAGATACACCGGCGTGCCCGATAGATTACAGGATCTGGCGCCGGAACCGACTTCACCCT GACCATCAGCAACATCCAGAGCGAGGACCTGGCCGACTACTTCTGCCAGCAGTACAGCACATACCCCTTCACC TTTGGCAGCGGCACCAAGCTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCACCTAGCG ACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAATTCTACCCCCGCGAGGCCAAAGT GCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCT GCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT

IgG4 FALA contra CD38hyb6284 / CD28sup x CD3med _ENLQ DKTHT BP Núm. 7	1	257	GACATCGTGATGACCCAGACCCCCCTGAGCCTGAGCGTGACACCTGGACAGCCTGCCAGCATCAGCTGCAAG AGCAGCCAGAGCCTGGTGCACGAGAACCTGCAGACCTACCTGAGCTGGTATCTGCAGAAGCCCCGGCCAGAGC CCCCAGTCCCTGATCTACAAGGTGTCCAACAGATTCAGCGGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTATTGTGGCCAGGGCA CCCAGTACCCCTTCACCTTTGGCAGCGGCACCAAGGTGGAATCAAGGACAAAACCCATACCGACATCCAGAT GACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCAGGCCAGCCAGAA CATCTACGTGTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAAGGCCAGC AACCTGCACACCGGCGTGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGCT CCCTGCAGCCCGAGGACATTGCCACCTACTACTGCCAGCAGGGCCAGACCTACCCCTACACCTTTGGCCAGG GCACCAAGCTGGAATCAAGGATAAGACCCACACCCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCACC TAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGC CAAAGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACA GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGT ACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
	2	258	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG GACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCGGCTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCACTACGGCCTGGATTGGAATTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTAGC GACAAAACCCATACCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGAAAG CAGCTGGAATGGGTGGCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAG GGCCGGTTACCATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTGCGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGAACC CTCGTGACCGTGTCTAGTGATAAGACCCACACCGCCAGCACAAAGGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTT

			GCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGA CCGTGTCCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCC TGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCC AGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAG CCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTA CGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGT GGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAA GGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTAC CCTGCCCCCTAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCC AGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTG GACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTG TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	3	259	CAGGTTTCAGCTGCTGCAGTCTGGCGCCGAACCTGTGACAGCTGGCGTGTCCGTGAAGATCAGCTGTACAGGCA GCGGCTACAGCTTCACCAACTACGCCGTGCACTGGGTCAAGCAGAGCCACGTGAAGTCCCTGGAATGGATCG GCGTGATCAGCCCCTACTACGGCGACACCACCTACAACCAGAAGTTCACCGGCAAGGCCACCATGACCGTGG ACAAGTCTAGCAGCACCGCCTACATGGAAGTGGCCAGACTGACCAGCGAGGACAGCGCCATCTACTTTTGCGC CAGAAGATTCGAGGGCTTCTACTACAGCATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCAGCGTGACAGTTTCTTCTGCG TCGACCAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGACAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCCTG GGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGGC GTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAGC AGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGG GTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTGTTCT CTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGAT GTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGACAACGCCAAGACC

			AAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCA AGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTATACCCTGCCCCCTTGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACC AGGTGTCCCTGTGGTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCC AGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCTGTACTCCAAGCT GACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAA CCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	4	260	GACGTGGTCATGATCCAGACACCTCTGAGCCTGCCTGTGTCTCTGGGAGATCAGGCCAGCATCAGCTGCAGAC CTAGCCAGTCTCTGGTGCACAGCAACGGCAACACCTACCTGAACTGGTATCTGCAGAGGCCCGGACAGAGCC CCAAGCTGCTGATCTACAAGGTGTCCAAGCGGTTAGCGGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTGG CACCGACTTCACCCTGAAGATTAGCAGAGTGGAAGCCGAGGACCTGGGCGTGTACCTGTGTTCTCAGAGCACA CACGTGCCCTGACCTTTGGCAGCGGAACCCAGCTGGAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTT ATCTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCTGCTGAACAATTCTACC CCCGCGAGGCCAAAGTGCAAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACC GAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGC GAGTGT
IgG4 FALA contra CD38hhy1195 / CD28sup x CD3med _ENLQ DKHT	1	261	GACATCGTGATGACCCAGACCCCCCTGAGCCTGAGCGTGACACCTGGACAGCCTGCCAGCATCAGCTGCAAG AGCAGCCAGAGCCTGGTGCACGAGAACCTGCAGACCTACCTGAGCTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGAGC CCCCAGTCCCTGATCTACAAGGTGTCCAACAGATTCAGCGGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTATTGTGGCCAGGGCA CCCAGTACCCCTTCACCTTTGGCAGCGGCACCAAGGTGGAATCAAGGACAAAACCCATACCGACATCCAGAT GACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCAGGCCAGCCAGAA CATCTACGTGTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAAGGCCAGC AACCTGCACACCGGCGTGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGCT

BP Núm. 8			CCCTGCAGCCCGAGGACATTGCCACCTACTACTGCCAGCAGGGCCAGACCTACCCCTACACCTTTGGCCAGG GCACCAAGCTGGAAATCAAGGATAAGACCCACACCCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCACC TAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCTGCTGAACAATTCTACCCCCGCGAGGC CAAAGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACA GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGT ACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
	2	262	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG GACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCGGCTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCACTACGGCCTGGATTGGAAGTTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTAGC GACAAAACCCATACCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGAAAG CAGCTGGAATGGGTGGCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAG GGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTCTGGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCCCTCGATTACTGGGGCCAGGGAACC CTCGTGACCGTGTCTAGTGATAAGACCCACACCGCCAGCACAAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCCTT GCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGA CCGTGTCCTGGAAGTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCC TGTAATCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCC AGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTGTTCCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAG CCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCAGAGTGCAGTTCAATTGGTA CGTGGACGGCGTGGAAGTGACAAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGT GGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAA

			GGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTAC CCTGCCCCCTAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCC AGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTG GACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTG TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	3	263	CAGGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGACTGAGCTGTGCCGC CAGCGGCTTACCTTCAGCAGCTACGGCATGTACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GGCCGTGATTTGGTACGACGGCAGCAACAAGTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCG GGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACAGCCGTGTATCACTG CGCCAGAGATCCCGGCCTGCGGTACTTTGACGGCGGCATGGATGTGTGGGGCCAGGGCACAACCGTGACCGT GTCATCTGCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGACAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACA GCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAAGTCTGGCGCTCTG ACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACA GTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCC TCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGG TGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACG CCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC AGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCTCCATCGAGAAAA CCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTATACCCTGCCCCCTTGCCAGGAAGAGATGA CCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCAGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAG CAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTAC TCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTCAAGTGTCTCCGTGATGCACGAGGCC CTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	4	264	GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCCAGCTTTCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGA

			GCCAGCCAGGGCATCAGCAGCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCCGGCAAGGCCCCCAAAGTCTGCTGATC TTTGCCCGCCAGCACACTGCACAGCGGCGTGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGAGTTCACC CTGACAATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCTGAACAGCTTCCCCTACA CCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCACCTAG CGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAA AGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACAGCA AGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACG CCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
IgG4 FALA contra CD38hhy1370 / CD28sup x CD3med _ENLQ DKHT BP Núm. 9	1	265	GACATCGTGATGACCCAGACCCCCCTGAGCCTGAGCGTGACACCTGGACAGCCTGCCAGCATCAGCTGCAAG AGCAGCCAGAGCCTGGTGCACGAGAACCTGCAGACCTACCTGAGCTGGTATCTGCAGAAGCCCCGGCCAGAGC CCCCAGTCCCTGATCTACAAGGTGTCCAACAGATTCAGCGGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTAATTGTGGCCAGGGCA CCCAGTACCCCTTCACCTTTGGCAGCGGCACCAAGGTGGAAATCAAGGACAAAACCCATACCGACATCCAGAT GACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCAGGCCAGCCAGAA CATCTACGTGTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAAGGCCAGC AACCTGCACACCGGCGTGCCCGAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGCT CCCTGCAGCCCGAGGACATTGCCACCTACTACTGCCAGCAGGGCCAGACCTACCCCTACACCTTTGGCCAGG GCACCAAGCTGGAAATCAAGGATAAGACCCACACCCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCACC TAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGC CAAAGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACA GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGT ACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
	2	266	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG

			GACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAAGTGGAGCCGGCTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCCTACTACGGCCTGGATTGGAAGTTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTAGC GACAAAACCCATACCCAGGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTTGAAAG CAGCTGGAATGGGTGGCCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAG GGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTGCGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGAACC CTCGTGACCGTGTCTAGTGATAAGACCCACACCGCCAGCACAAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCCTT GCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGA CCGTGTCCTGGAAGTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCC TGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCC AGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTGTTCCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAG CCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCAGAGTGCAGTTCAATTGGTA CGTGGACGGCGTGGAAGTGACACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGT GGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAA GGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTAC CCTGCCCCCTAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCC AGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTG GACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTG TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	3	267	CAGGTGCAGCTGGTGGAAAGCGGCGGAGGCGTGGTGCAGCCTGGCAGGTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGC CAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGGAATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAAGGACTGGAATGGGT GGCCGTGATTTGGTACGACGGCAGCAACAAGTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTACCATCAGCGG CGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTG

			CGCCAGAATGTTTCAGAGGCGCCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACACTCGTGACCGTGTCTAGTGCGTCGAC CAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCCTGGGCTG CCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAAGTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCA CACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCAG CCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGA ATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCCTCCGTGTTCTGTTC CCCCAAAGGCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCC CAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCC AGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAAC GGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCA AGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTATACCCTGCCCCCTTGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGT CCCTGTGGTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCAGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCG AGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCTGTACTCCAAGCTGACCGT GGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTA CACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	4	268	GCCATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGA GCCAGCCAGGGCATCCGGAACGACCTGGGCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATC TACGCCGCTAGCTCTCTGCAGTCCGGCGTGCCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACC CTGACAATCTCTGGCCTGCAGCCCGAGGACAGCGCCACCTACTACTGTCTGCAAGACTACATCTACTACCCCA CCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCACCTAG CGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAA AGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACAGCA AGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACG CCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
IgG4 FALA	1	269	GACATCGTGATGACCCAGACCCCCCTGAGCCTGAGCGTGACACCTGGACAGCCTGCCAGCATCAGCTGCAAG

contra CD38hu5739 / CD28sup x CD3med _ENLQ DKTHT			AGCAGCCAGAGCCTGGTGCACGAGAACCTGCAGACCTACCTGAGCTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGAGC CCCCAGTCCCTGATCTACAAGGTGTCCAACAGATTCAGCGGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTATTGTGGCCAGGGCA CCCAGTACCCCTTCACCTTTGGCAGCGGCACCAAGGTGGAATCAAGGACAAAACCCATACCGACATCCAGAT GACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCAGGCCAGCCAGAA CATCTACGTGTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAAGGCCAGC AACCTGCACACCGGCGTGCCCGAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGCT CCCTGCAGCCCGAGGACATTGCCACCTACTACTGCCAGCAGGGCCAGACCTACCCCTACACCTTTGGCCAGG GCACCAAGCTGGAAATCAAGGATAAGACCCACACCCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCACC TAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCTGCTGAACAATTCTACCCCCGCGAGGC CAAAGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACA GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGT ACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
	2	270	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG GACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCGGCTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCCTACGGCCTGGATTGGAAGTTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTAGC GACAAAACCCATACCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGAAAG CAGCTGGAATGGGTGGCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAG GGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTCTGGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGAACC CTCGTGACCGTGTCTAGTGATAAGACCCACACCGCCAGCACAAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTT GCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGA

			CCGTGTCCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCC TGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCC AGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAG CCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTA CGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGT GGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAA GGGCTGCCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTAC CCTGCCCCCTAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCC AGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAATAAGACACCCCCCTGTGCTG GACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTG TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	3	271	CAGGTTTCAAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCT CTGGCTACGCCTTCACCACCTACCTGGTGGAAATGGATCAGACAGAGGCCTGGACAGGGCCTCGAATGGATGG GCGTGATCAATCCTGGCAGCGGCAGCACCAATTACGCCAGAAATTCAGGGCAGAGTGACCATGACCGTGG ACAGAAGCAGCACACCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGACTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGTG CCAGATACGCCTACGGCTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTTACCGTTAGCTCTGCGTCGACCAAGGGCCCAT CGGTGTTCCCTCTGGCCCCCTGCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGG ACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAAGTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGC CGTGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAA GACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAAATCTAAGTACGG CCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCC CAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCC CGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACA GTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTA

			CAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCC CCGCGAGCCTCAAGTGTATACCCTGCCCCCTTGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGT CTCGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACAACACTAC AAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCC GGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTGAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGT CCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	4	272	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTAGA GCCAGCCAGAATGTGGGAACAGCCGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGAGCCCCAAGCAGCTGATC TACAGCGCCAGCAACAGATACACCGGCGTGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTGGCACCGACTTCACCC TGACCATATCTAGCCTGCAGCCTGAGGACCTGGCCACCTACTACTGTCAGCAGTACAGCACATACCCCTTCACC TTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCACCTAGCG ACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCTGCTGAACAATTCTACCCCCGCGAGGCCAAAGT GCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCT GCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
IgG4 FALA contra CD38hu6284 / CD28sup x CD3med _ENLQ DKHTT	1	273	GACATCGTGATGACCCAGACCCCCCTGAGCCTGAGCGTGACACCTGGACAGCCTGCCAGCATCAGCTGCAAG AGCAGCCAGAGCCTGGTGCACGAGAACCTGCAGACCTACCTGAGCTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGAGC CCCCAGTCCCTGATCTACAAGGTGTCCAACAGATTCAGCGGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCAGCGGCTCTG GCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTAATTGTGGCCAGGGCA CCCAGTACCCCTTCACCTTTGGCAGCGGCACCAAGGTGGAAATCAAGGACAAAACCCATACCGACATCCAGAT GACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCAGGCCAGCCAGAA CATCTACGTGTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAAGGCCAGC AACCTGCACACCGGCGTGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGCT CCCTGCAGCCCGAGGACATTGCCACCTACTACTGCCAGCAGGGCCAGACCTACCCCTACACCTTTGGCCAGG GCACCAAGCTGGAAATCAAGGATAAGACCCACACCCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCACC

			TAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGC CAAAGTGCACTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACA GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGT ACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGT
	2	274	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTCGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC AGCGGCTACACCTTTACCAGCTACTACATCCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATC GGCAGCATCTACCCCGGCAACGTGAACACCAACTACGCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGCCACCCTGACCGTG GACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCGGCTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC ACCCGGTCCCACTACGGCCTGGATTGGAAGTTCGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTAGC GACAAAACCCATACCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGA CTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCACCAAGGCCTGGATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCTGGAAAG CAGCTGGAATGGGTGGCCAGATCAAGGACAAGAGCAACAGCTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAG GGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG GACACCGCCGTGTACTACTGTCTGGGGCGTGTACTATGCCCTGAGCCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGAACC CTCGTGACCGTGTCTAGTGATAAGACCCACACCGCCAGCACAAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCTT GCAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGA CCGTGTCCTGGAAGTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCC TGTAATCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCC AGCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTGTTCCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAG CCGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAAGATCCCAGAGTGCAGTTCAATTGGTA CGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGT GGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACACAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAA GGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTGTAC CCTGCCCCCTAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGTGCCGTGAAAGGCTTCTACCCC

			AGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTG GACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTG TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	3	275	CAGGTTTCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCC AGCGGCTACAGCTTCACCAATTACGCCGTGCACTGGGTCCGACAGGCTCCAGGACAAGGACTGGAATGGATG GGCGTGATCAGCCCCTACTACGGCGATACCACATACGCCCAGAAATTCAGGGCAGAGTGACCATGACCGTG GACAAGAGCAGCAGCACCGCCTACATGGAACCTGAGCAGACTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGC GCCAGAAGATTTCGAGGGCTTCTACTACAGCATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTTACAGTCTCTTCTG CGTCGACCAAGGGCCCATCGGTGTTCCCTCTGGCCCCCTTGACGAGCAGAAGCACCAGCGAATCTACAGCCGCCC TGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCG GCGTGACACCTTTCCAGCCGTGCTCCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCA GCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGC GGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCCAGCCCCCTGAAGCTGCCGGCGGACCCTCCGTGT TCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGG ATGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGA CCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAG CAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCTCAAGTGTATACCCTGCCCCCTTGCCAGGAAGAGATGACCAAGAA CCAGGTGTCCCTGTGGTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGG CCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAG CTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCTGGGC
	4	276	GACGTGGTCATGACACAGAGCCCTCTGAGCCTGCCTGTGACACTGGGACAGCCTGCCAGCATCAGCTGTAGA CCTAGCCAGAGCCTGGTGCACAGCAACGGCAACACCTACCTGAACTGGTATCAGCAGAGGCCCGGACAGAGC CCCAAGCTGCTGATCTACAAGGTGTCCAAGCGGTTTCAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTG

			GCACCGACTTCACCCTGAAGATTAGCAGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGTAGCCAGTCTAC CCACGTGCCACTGACCTTTGGCGGCGGAACAAAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTT CATCTTCCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCTGTGTCCTGCTGAACAACCTTCTAC CCCCGCGAGGCCAAAGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGAC CGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAA GCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGG CGAGTGT
--	--	--	--

EJEMPLOS

Los ejemplos que siguen son ilustrativos de modalidades específicas de la divulgación y de los diversos usos de las mismas. Se exponen únicamente con fines explicativos, y no se debe interpretar que sean limitantes del alcance de la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1: Desarrollo de anticuerpos contra HER2/CD28xCD3 triespecíficos y sitios de unión anti-CD3 variantes

La inmuno-oncología es un enfoque terapéutico emergente y prometedor para la gestión de la enfermedad en el cáncer. El sistema inmunológico es la primera línea de defensa contra el desarrollo y la progresión del cáncer. En la actualidad existe una gran evidencia de que las células T son capaces de controlar el crecimiento tumoral y prolongar la supervivencia de los pacientes con cáncer en las fases iniciales y tardías de la enfermedad. Sin embargo, las células T específicas de tumores pueden estar limitadas de varias formas evitando que controlen la enfermedad.

Con el fin de eliminar las limitaciones en las células T inducidas por tumores no controlados, se desarrollaron nuevos anticuerpos en el formato de anticuerpo triespecífico representado en la **FIG. 1A** para activar específicamente las células T para que se acoplen a las células cancerosas que expresan HER2. Estos nuevos anticuerpos triespecíficos son capaces de unirse a tres dianas: HER2, CD3 y CD28. Los sitios de unión anti-HER2 y anti-CD3 se optimizaron adicionalmente para lograr una unión de alta afinidad y una reducción de las posibles responsabilidades de fabricación.

La amplificación y expresión en exceso de HER2 se puede encontrar en subtipos moleculares de cáncer de mama, y también en carcinomas gástricos, ováricos, pulmonares y de próstata. La activación óptima de las células T requiere dos

factores: (1) Reconocimiento de antígenos y (2) Coestimulación. Utilizando las proteínas de unión triespecíficas para HER2/CD28xCD3 triespecíficas descritas en la presente memoria, la Señal 1 es proporcionada por un sitio de unión anti-CD3 agonista, y la señal 2 es proporcionada por un sitio de unión anti-CD28 agonista (véase, p. ej., la **FIG. 1D**). Se cree que los anticuerpos triespecíficos descritos en los Ejemplos posteriores reclutan células T al tumor a través de HER2 y activan las células T acopladas mediante la unión a CD3 y CD28. La activación resultante induce el potencial de destrucción de las células inmunitarias contra las células tumorales cercanas.

Materiales y Métodos

Producción y caracterización de anticuerpos

Se produjeron variantes de anticuerpos triespecíficos mediante transfección transitoria de plásmidos de expresión a células Expi293. Cinco días después de la transfección, se recogió el sobrenadante de las células transfectadas, se cuantificó y se normalizó mediante absorbancia a 280 nm en Nano Drop. La unión del sobrenadante a los correspondientes antígenos se determinó mediante ELISA y la absorbancia del Ab tri WT contra HER2 parental se estableció en 1,0. Las multiplicidades de cambio de otras variantes se calcularon dividiendo la absorbancia correspondiente a la del Ab parental.

Se purificaron variantes de anticuerpos triespecíficos utilizando purificación por afinidad con proteína A seguida de purificación por SEC. La unión de los anticuerpos purificados a los correspondientes antígenos se determinó mediante ELISA. Las CE50 se determinaron basándose en la curva de unión generada por Graphpad Prism7.

Resultados

Se produjeron variantes de Ab triespecíficas con varias mutaciones en los brazos de unión con el fin de mitigar las posibles responsabilidades de fabricación, p. ej., sitios de desamidación. Se realizó un ensayo ELISA de unión para evaluar la unión de los anticuerpos triespecíficos indicados a cada una de las tres dianas: HER2, CD3 y CD28. En la **Fig. 1B**, los anticuerpos triespecíficos contra HER2/CD3xCD28 con las variantes anti-HER2 o anti-CD3 indicadas se compararon con Ab triespecíficos parentales. La introducción de algunos conjuntos de mutaciones (p. ej., 32/33 QQ y 33/35QQ) en el dominio VL del sitio de unión anti-CD3 condujo a una drástica reducción de la unión a CD3, mientras que mutaciones 32/35 QQ conservaron una unión cercana a la de tipo salvaje. Los análisis de péptidos mediante MS mostraron que los sitios de unión con las mutaciones DNAQ en CDR-L1 (SEQ ID

NO: 63) todavía estaban sujetos a una desamidación superior a 15%, mientras que ENLQ (SEQ ID NO: 281), ENLF (SEQ ID NO: 282), y ENLR (SEQ ID NO: 283) condujeron a menos de 5% de desamidación. Es importante destacar que estas variantes también conservaron la unión a CD3.

- 5 Además, las curvas de unión para los anticuerpos indicados que se unen a HER2, CD28 y CD3 humanos se proporcionan en la **FIG. 1C**. Los valores de CE50 de las variantes de anticuerpos trispecíficos seleccionados se proporcionan en la Tabla E.

Tabla E. Se realizó un ensayo ELISA de unión sobre anticuerpos triespecíficos purificados para determinar sus afinidades de unión para HER2, CD3 humano, y CD28 humano.

Anticuerpo triespecífico	Afinidad de unión (ELISA)(nM) CE50		
	HER2	CD3 Humano	CD28 Humano
IgG4 FALA contra HER2 (WT-trastuzumab) / CD28supxCD3med (32/35 QQ (LC); conectores DKTHT en HC/LC)	162,3	566,4	1321
IgG4 FALA contra HER2 (30R/55Q/102E +LC-WT-trastuzumab) / CD28supxCD3med (32/35 QQ (LC); conectores DKTHT en HC/LC)	93,66	364,8	871,9
IgG4 FALA contra HER2-30R/55Q/102E/ CD28supxCD3med (32/33/35QSQ) DKTHT conector	83,89	3222	1024
IgG4 FALA contra HER2 (30R/55Q/102E+LC-WT-trastuzumab) / CD28supxCD3med (DNAQ (LC); conectores DKTHT en HC/LC)	111,2	725,7	1053
IgG4 FALA contra HER2 (30R/55Q/102E +LC-WT-trastuzumab) / CD28supxCD3med (32/35QQ (LC); conector L1)	111,5	412,5	1345
IgG4 FALA contra HER230R/55Q/102E/ CD28supxCD3med (32/33/3435 ENLR (LC); conectores DKTHT en HC/LC)	123,9	81,53	878,8
IgG4 FALA contra HER2 (30R/56A/102S +LC-WT-trastuzumab) / CD28supxCD3med (32/35QQ185E)	516,0	5494	3631
IgG4 FALA contra HER2-30R/55Q/102E+LC-30Q/ CD28supxCD3med (32/35QQ) 185S conector L1	1540	10616	2036
IgG4 FALA contra HER2-30R/55Q/102E/ CD28supxCD3med (32/33/35QSQ) 185S conector	467,0	19382	1814

L1			
IgG4 FALA contra HER2-30R/55Q/102E/ CD28supxCD3med (32/33/35QSQ) 185E conector L1	478,6	19756	1739
IgG4 FALA contra HER2/ CD28supxCD3med conectores DKTHT en HC/LC)	228,9	671,2	752
IgG4 FALA contra HER2/ CD28supxCD3med (32/33/3435 ENLF (LC); conectores DKTHT en HC/LC)	195,9	773,3	1466
IgG4 FALA contra HER2/ CD28supxCD3med (32/33/3435 ENLQ (LC); conectores DKTHT en HC/LC)	212,1	10558	2405
IgG4 FALA contra HER2/ CD28supxCD3med (32/33/3435 ENLR (LC); conectores DKTHT en HC/LC)	166,2	381,9	1051
IgG4 FALA anti-Her2/CD3/3CD28	176,1	516,2	870,6

Sin desear vincularse a ninguna teoría, como se muestra en la **FIG. 1D**, se cree que los anticuerpos triespecíficos contra HER2/CD3/CD28 reclutan células T hacia las células cancerosas a través de los brazos anti-HER2 y anti-CD3/CD28.

- 5 Adicionalmente, se cree que las células T acopladas son activadas por los brazos anti-CD28/CD3. Se cree que la destrucción de las células cancerosas, sin desear vincularse a ninguna teoría, se produce a través de mecanismos mediados por células T (p. ej., perforina, granzima). Sin desear vincularse a ninguna teoría, se contempla que mecanismos similares pueden permitir destruir otros tipos de tumores
- 10 sustituyendo los sitios de unión a antígeno que reconozcan otras proteínas diana tumorales.

Ejemplo 2: Desarrollo de anticuerpos contra CD38/CD3xCD28 triespecíficos

Se desarrollaron anticuerpos contra CD38/CD3xCD28 triespecíficos y se caracterizaron por su unión a los polipéptidos CD38, CD3 y CD28.

Generación de anticuerpos triespecíficos contra CD38/CD28xCD3

Se utilizó un panel de anticuerpos anti-CD38, anti-CD3, y anti-CD28, así como dominios Fc de IgG4 humana para generar anticuerpos triespecíficos contra CD38/CD28xCD3 en el formato de anticuerpo triespecífico representado en la **FIG.**

5 **2A.**

Se produjeron proteínas de unión triespecíficas mediante transfección transitoria de 4 plásmidos de expresión a células Expi293 utilizando el kit de transfección ExpiFectamine™ 293 (Thermo Fisher Scientific) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Brevemente, se diluyó 25% (p/p) de cada plásmido en Opti-

10 MEM, se mezcló con el reactivo ExpiFectamine prediluido durante 20-30 minutos a temperatura ambiente (RT) y se añadió a las células Expi293 ($2,5 \times 10^6$ células/ml). A menudo se utilizó una optimización de la transfección para determinar la mejor proporción de plásmidos con el fin de producir la proteína de unión tri-específica con buen rendimiento y pureza.

15 De cuatro a cinco días después de la transfección, el sobrenadante de las células transfectadas se recogió y se filtró a través de una unidad de filtro de $0,45 \mu\text{m}$ (Nalgene). La proteína de unión triespecífica en el sobrenadante se purificó utilizando un procedimiento de 3 etapas. En primer lugar, se utilizó purificación por afinidad con Proteína A, y el Ab unido se eluyó utilizando “Tampón de Elución de IgG” (Thermo

20 Fisher Scientific). En segundo lugar, el producto se sometió a diálisis frente a PBS (pH 7,4) durante la noche con 2 cambios de tampón PBS. Cualquier precipitado se aclaró mediante filtración a través de una unidad de filtro de $0,45 \mu\text{m}$ (Nalgene) antes de la siguiente etapa. En tercer lugar, se empleó la purificación mediante cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) (Hiload 16/600 Superdex 200pg, o

25 Hiload 26/600 Superdex 200pg, GE Healthcare) para eliminar agregados y diferentes especies en la preparación. Las fracciones se analizaron en SDS-PAGE reducida y no reducida para identificar las fracciones que contenían la proteína de unión triespecífica monomérica antes de combinarlas. El anticuerpo purificado se puede dividir en alícuotas y almacenar a -80°C a largo plazo.

30 *Ensayo de unión ELISA*

Las afinidades de unión a cada antígeno diana por los acopladores de células T CD38/CD28xCD3 se midieron mediante ELISA. En resumen, cada antígeno se empleó para recubrir la Immuno Placa (Thermo Fisher Scientific) de 96 pocillos durante la noche a 4°C utilizando 200 ng/pocillo en PBS (pH 7,4) de cada antígeno.

35 La placa recubierta se bloqueó utilizando leche desnatada al 5% + BSA al 2% en PBS durante una hora a RT, seguido de lavado con PBS + Tween 20 al 0,25% tres

veces (Aqua Max 400, Molecular Devices). Se prepararon diluciones seriadas de anticuerpos (Ab triespecíficos y de control) y se añadieron a las placas de ELISA (100 µl/pocillo por duplicado), se incubaron a temperatura ambiente (RT) durante una hora, seguido de lavado 5 veces con PBS + Tween 20 al 0,25%. Después del lavado, se añadió el anti-Fab humano secundario conjugado con HRP (1:5000, núm. de cat. 109-035-097, Jackson ImmunoResearch Inc) a cada pocillo y se incubó a RT durante 30 minutos. Después de lavar 5 veces con PBS + Tween 20 al 0,25%, se añadieron a cada pocillo 100 µl de sustrato para peroxidasa de micropocillos TMB (KPL, Gaithersburg, MD, EE.UU.). La reacción se terminó añadiendo 50 µl de H₂SO₄ 1 M, y se midió la DO450 utilizando SpectraMax M5 (Molecular Devices) y se analizó utilizando el soporte lógico SoftMax Pro6.3 (Molecular Devices). Los datos finales se transfirieron al soporte lógico GraphPad Prism (GraphPad Software, CA, EE. UU.) y se representaron gráficamente. La CE50 se calculó utilizando el mismo soporte lógico.

Medición de la unión de anticuerpos triespecíficos utilizando SPR

Se utilizaron antígenos CD38-His humanos (Cambridge Biologics, Cambridge, MA) para el análisis cinético completo. La caracterización cinética de los anticuerpos purificados se realizó mediante tecnología SPR en un BIACORE 3000 (GE Healthcare). Se utilizó un ensayo de captura que utiliza la captura de anticuerpos específicos de IgG1 humana y la orientación de los anticuerpos investigados. Para la captura de construcciones de proteínas que contienen Fc, se utilizó el kit de captura de anticuerpos humanos (GE Healthcare). Para la captura del antígeno etiquetado con His, se utilizó el kit de captura de anticuerpos anti-His (GE Healthcare). El anticuerpo de captura se inmovilizó mediante grupos amina primaria (11000 UR) en un chip CM5 de grado de investigación (GE Life Sciences) utilizando procedimientos convencionales. El anticuerpo analizado se capturó a una velocidad de flujo de 10 µl/min con un valor de UR ajustado que daría como resultado una señal de unión de analito máxima de típicamente 30 UR. Se midieron las cinéticas de unión frente a los anticuerpos triespecíficos. El tampón de ensayo HBS EP (HEPES 10 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, EDTA 3 mM, y tensioactivo P20 al 0,005%) se utilizó a una velocidad de flujo de 30 µl/min. Las superficies de los chips se regeneraron con la solución de regeneración del respectivo kit de captura. Los parámetros cinéticos se analizaron y calcularon en el paquete del programa de evaluación BIA v4.1 utilizando una celda de flujo sin anticuerpo capturado como referencia y el modelo de unión de Langmuir 1:1 con transferencia de masa.

Ensayo de unión competitiva de daratumumab

Para el ensayo de unión competitiva de Daratumumab, Daratumumab fue acoplado mediante amina a la superficie activa del chip CM5. La superficie de referencia se dejó en blanco y se utilizó para restar cualquier unión no específica de las moléculas inyectadas. Se inyectó CD38-His recombinante (Sino Biological, Parte Núm. 10818-H08H) sobre la superficie de Daratumumab seguido de la inyección de anticuerpos de prueba. Si un anticuerpo monoespecífico anti-CD38 reconocía un epítipo en CD38 que era diferente al de Daratumumab, la inyección del anticuerpo daba como resultado un aumento de la señal de SPR. Si un anticuerpo reconocía un epítipo solapante como Daratumumab, la inyección del anticuerpo no aumentaba la señal de SPR.

Resultados

Las afinidades de unión de los anticuerpos triespecíficos IgG4 FALA contra CD38/CD28sup x CD3med _ENLQ DKTHT seleccionados con dominios de unión anti-CD38 alternativos para CD38 humano se determinaron mediante SPR. La constante de velocidad de asociación (K_{on}), la constante velocidad de disociación (K_{off}) y la K_D de los anticuerpos triespecíficos seleccionados se proporcionan en la Tabla A. Los anticuerpos triespecíficos seleccionados mostraron varios grados de afinidades contra el antígeno humano CD38.

Tabla A. Características de unión de anticuerpos triespecíficos IgG4 FALA contra CD38/CD28sup x CD3med _ENLQ DKTHT seleccionados con dominios de unión anti-CD38 alternativos para CD38 humano determinadas por SPR.

Dominio de unión anti-CD38	k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$)	k_{off} (s^{-1})	K_D (M)
CD38V _{H1}	5,55E+05	1,58E-03	2,85E-09
CD38hhy992	1,35E+06	1,75E-04	1,29E-10
CD38hyb6284	7,85E+05	5,12E-04	6,52E-10
CD38hyb5739	9,80E+05	5,46E-03	5,57E-09
CD38hhy1195	1,27E+06	1,80E-02	1,42E-08
CD38hhy1370	3,76E+05	3,29E-04	8,76E-10

Las afinidades de unión de los anticuerpos triespecíficos IgG4 FALA contra CD38/CD28sup x CD3med _ENLQ DKTHT seleccionados con dominios de unión anti-CD38 alternativos para CD3 humano, CD28 humano, CD38 humano y CD38 de

mono cinomolgo se determinaron, a continuación, mediante ELISA como se describe anteriormente. Como se muestra en las **FIG. 2B-2E**, los anticuerpos triespecíficos IgG4 FALA contra CD38/CD28sup x CD3med _ENLQ DKTHT seleccionados con dominios de unión anti-CD38 alternativos mostraron varias afinidades para CD38 humano (**FIG. 2B**) y de mono cinomolgo (**FIG. 2C**), pero afinidad similar con CD3 (**FIG. 2D**) y CD28 (**FIG. 2E**) humanos. A continuación, se calcularon los valores de CE50 GraphPad Prism 7.02 utilizando un modelo de pendiente variable con una curva logística de cuatro parámetros. Los valores de CE50 de los anticuerpos triespecíficos seleccionados para CD3 humano, CD28 humano, CD38 humano y CD38 de mono cinomolgo se proporcionan en la Tabla B. El anticuerpo de control era un control de isotipo IgG4 humano.

Tabla B. Valores de CE50 de anticuerpos triespecíficos IgG4 FALA contra CD38/CD28sup x CD3med _ENLQ DKTHT seleccionados con dominios de unión anti-CD38 alternativos para CD3 humano, CD28 humano, CD38 humano y CD38 de mono cinomolgo.

Dominio de unión anti-CD38	CE50 (pM)			
	hCD38	CD38 de Cino	hCD3	hCD28
CD38V _{H1}	7244	2128	6742	725
CD38hhy992	229	912	33593	809
CD38hyb6284	253	290	8222	711
CD38hyb5739	984	1628	10791	825
CD38hhy1195	102537	37701	7631	697
CD38hhy1370	587	553	24968	1257

Se llevó a cabo un ensayo de competición mediante SPR para determinar si los anticuerpos anti-CD38 hhy6284, hhy992, hhy5379, o hhy1195 (sometidos a prueba en formato de anticuerpo monoespecífico) competían con Daratumumab por la unión a CD38. Después de la inyección de CD38 sobre Daratumumab (inmovilizado sobre el chip sensor para SPR), los anticuerpos de prueba (o Daratumumab) se inyectaron sobre el complejo Daratumumab/CD38. Como se muestra en la **FIG. 3**, la inyección de Hyb6264, hhy992, Hyb5379, y Hhy1195 aumentó la señal de SPR, lo que indica que estos anticuerpos reconocieron los

epítopos en CD38 que son diferentes del epítipo que reconoce Daratumumab. Como era de esperar, la inyección de Daratumumab libre (un control de unión competitivo) no aumentó la señal de SPR.

La unión de anticuerpos anti-CD38 a polipéptidos CD38 humanos o de cinomolgo se resume en la Tabla B2.

Tabla B2. Resumen de las características de unión anti-CD38 a CD38 humano o de cinomolgo.

Nombre	ELISA CD38 hu CE50 nM	ELISA CD38 cino CE50 nM	FACS CD38 hu CE50 nM	FACS CD38 cino CE50 nM	SPR CD38 hu KD M	SPR CD38 cino KD M
AntiCD38_hyb_5739	0,12	0,09	0,3	0,5		
AntiCD38_hyb_6284	0,11	0,13	0,4	0,7		
AntiCD38_hhy_992	0,09	0,08	100	288	3,65E-10	6,12E-09
AntiCD38_hhy_1195	1,4	0,86	38	15	4,00E-08	2,60E-08

También se sometieron a prueba anticuerpos anti-CD38 para determinar la unión competitiva a daratumumab en el ensayo SPR. Para el ensayo de unión competitiva de daratumumab, el daratumumab fue acoplado mediante amina a la superficie activa del chip CM5. La superficie de referencia se dejó en blanco y se utilizó para restar cualquier unión no específica de las moléculas inyectadas. Se inyectó CD38-His recombinante (Sino Biological, Parte Núm. 10818-H08H) sobre la superficie de daratumumab seguido de la inyección de anticuerpos de prueba. Si un anticuerpo reconoce un epítipo en CD38 que es diferente al de daratumumab, la inyección del anticuerpo da como resultado un aumento de la señal de SPR. Si un anticuerpo reconoce un epítipo solapante como daratumumab, la inyección del anticuerpo no aumentará la señal de SPR. De acuerdo con los resultados de estos ensayos, los anticuerpos sometidos a prueba hhy992, hyb6284, hhy1195 y hhy1370 no competían con daratumumab.

Ejemplo 3: Los anticuerpos contra CD38/CD3xCD28 triespecíficos promueven la lisis de células tumorales de mieloma múltiple y linfoma humanos.

Se emplea un ensayo de lisis celular *in vitro* para determinar si los anticuerpos contra CD38/CD3xCD28 triespecíficos tenían actividad celular antitumoral utilizando células de mieloma múltiple y linfoma humanos.

Materiales y Métodos

Ensayo de destrucción in vitro contra células tumorales utilizando células T humanas

Las células tumorales diana se marcaron con el colorante de membrana PKH-26 (Sigma) y se cultivaron conjuntamente durante 24 horas con PBMC humanas o células T CD8 enriquecidas como células efectoras a una razón E:T de 10:1 (E:T = 3:1 utilizando células T CD8 enriquecidas) en presencia de las concentraciones indicadas de anticuerpos de control relevantes o tri-específicos. Se aislaron células mononucleares de sangre periférica de donantes humanos normales mediante separación en Ficoll y se enriquecieron células T CD8+ o pan-T autólogas utilizando kits de Miltenyi Biotec (San Diego, CA). El grado de lisis celular en las células diana se determinó mediante tinción con un Kit de Tinción de Células Muertas con Violeta Fijable LIVE/DEAD™ (Life Technologies) y se midió mediante el número de células muertas en la población de células diana marcadas analizando las muestras en un aparato LSRFortessa (BD Biosciences) seguido de análisis utilizando el soporte lógico Flowjo (Treestar).

Ensayo de destrucción in vitro contra células tumorales utilizando células T humanas en presencia de Daratumumab

Se preincubaron Daratumumab o anticuerpos de control de isotipo 5 nM con células tumorales diana marcadas con PKH-26 (10^5 células/pocillo) durante 30 minutos, seguido de la adición de TCE triespecíficas a las concentraciones indicadas y PBMC humanas (E:T = 10:1). Veinticuatro horas después, se determinó el grado de lisis celular en las células diana mediante tinción con un Kit de Tinción de Células Muertas con Violeta Fijable LIVE/DEAD™ (Life Technologies) y se midió mediante el número de células muertas en la población de células diana marcadas analizando las muestras en un aparato LSRFortessa (BD Biosciences) seguido de análisis utilizando el soporte lógico Flowjo (Treestar).

Resultados

La actividad destructora de células *in vitro* de anticuerpos triespecíficos IgG4 FALA contra CD38/CD28sup x CD3med _ENLQ DKTHT con dominios de unión anti-CD38 alternativos se determinó utilizando una línea celular de mieloma múltiple humano NCI-H929 que expresa tanto CD38 como CD28. El ensayo se llevó a cabo en presencia de Daratumumab o anticuerpos de control de isotipo (presentes durante el período de ensayo) 5 nM. Como se muestra en las **FIG. 4A-4B**, todos los anticuerpos triespecíficos sometidos a prueba condujeron a la lisis celular de una manera dependiente de la concentración en presencia y ausencia de Daratumumab.

A continuación, se calcularon los valores de CE50 en presencia y ausencia de Daratumumab (**Tabla C**). Daratumumab redujo las actividades de destrucción celular de los anticuerpos triespecíficos IgG4 FALA contra CD38/CD28sup x CD3med _ENLQ DKTHT con los dominios de unión anti-CD38 CD38V_{H1} o CD38hhy1370, mientras que los anticuerpos triespecíficos con los dominios de unión anti-CD38 CD38hyb5739, CD38hyb6284 o anti CD38hhy1195 mostraron reducciones entre 3 y 8 veces en la actividad destructora de células en presencia de Daratumumab (**Tabla C**).

Tabla C. Actividad de destrucción *in vitro* contra la línea celular de mieloma múltiple humano NCI-H929 (CD38+/CD28+) por anticuerpos triespecíficos IgG4 FALA contra CD38/CD28sup x CD3med _ENLQ DKTHT con dominios de unión anti-CD38 alternativos en presencia de Daratumumab.

	Dominios de unión anti-CD38					
CE50 (pM)	CD38V _{H1}	CD38hhy992	CD38hyb5739	CD38hyb6284	CD38hhy1195	CD38hhy1370
Con Dara	29,82	125,8	9,115	33,65	89,27	255,4
Con IgG1 humana	1,063	13,43	2,736	4,37	16,97	9,599

Además, se emplea un ensayo de lisis celular *in vitro* para medir la actividad de destrucción celular de anticuerpos triespecíficos IgG4 FALA contra CD38/CD28sup x CD3med _ENLQ DKTHT seleccionados con dominios de unión anti-CD38 alternativos utilizando una línea celular de linfoma humano OCI-LY19 que expresa CD38 pero no CD28. El ensayo se llevó a cabo en presencia de Daratumumab 5 nM o anticuerpos de control de isotipo que estaban presentes en el período de ensayo. Como se muestra en las **FIG. 5A-5B**, todos los triespecíficos sometidos a prueba condujeron a la lisis celular de una manera dependiente de la concentración en presencia y ausencia de Daratumumab. A continuación, se calcularon los valores de CE50 en presencia y ausencia de Daratumumab (**Tabla D**).

La actividad de destrucción celular de anticuerpos triespecíficos IgG4 FALA contra CD38/CD28sup x CD3med _ENLQ DKTHT con el dominio de unión anti-CD38 de CD38V_{H1} se redujo aproximadamente 24 veces con Daratumumab, mientras que las anticuerpos triespecíficas con los dominios de unión anti-CD38 CD38hhy992, CD38hyb5739, CD38hyb6284, CD38hhy1195, o CD38hhy1370 también exhibieron reducciones en la actividad de destrucción de células en presencia de Daratumumab (Tabla D).

Tabla D. Actividad de destrucción *in vitro* frente a la línea celular de linfoma humano OCI-LY19 (CD38+/CD28-) por anticuerpos triespecíficos IgG4 FALA contra CD38/CD28sup x CD3med _ENLQ DKTHT seleccionados con dominios de unión anti-CD38 alternativos en presencia de Daratumumab.

	Dominios de unión anti-CD38					
CE50 (pM)	CD38V _{H1}	CD38hhy992	CD38hyb5739	CD38hyb6284	CD38hhy1195	CD38hhy1370
Con Dara	135,9	133,3	219,1	81,05	715,2	209,8
Con IgG1 humana	5,662	57,32	60,97	42,07	296,4	58,54

Ejemplo 4: Los anticuerpos triespecíficos contra CD38/CD28xCD3 promueven la respuesta inmunitaria específica de CMV

Como parte de la inmunidad adaptativa, la inmunidad de las células T juega un papel crucial en el control de la infección viral y el cáncer, posiblemente eliminando las células infectadas y las células malignas lo que da como resultado la eliminación de la infección viral o la cura del cáncer. En enfermedades infecciosas crónicas, tales como la infección viral por herpes (HSV, CMV, EBV, etc.), VIH, y VHB los virus establecen su persistencia en seres humanos por diversos mecanismos que incluyen inmunosupresión, agotamiento de las células T y establecimiento de latencia. Sin embargo, la infección viral generalmente induce inmunidad específica frente al antígeno viral, incluidas las células T CD8 específicas del antígeno que pueden

reconocer fácilmente las células infectadas para controlar o destruir a través de procesos de destrucción mediados por liberación de citocinas o células T citotóxicas (CTL). Así, la activación y/o amplificación de células T específicas de antígeno viral *in vivo* y/o *ex vivo* proporcionan estrategias terapéuticas frente a infecciones virales crónicas.

Se desarrollaron y evaluaron anticuerpos triespecíficos anti-CD38/CD28xCD3 para determinar su potencial en la activación de células T, y promover la proliferación y/o la amplificación células T específicas de antígeno. Estos Ab triespecíficos pueden expandir eficazmente las poblaciones efectoras y memoria CD4 y CD8, incluyendo células T CD8 de memoria central y de memoria efectora específicas de antígeno *in vitro*. Específicamente, se demostró la expansión *in vitro* de las células T CD8 de memoria central y de memoria efectora específicas de CMV y EBV. Los anticuerpos triespecíficos anti-CD38/CD28xCD3 descritos en la presente memoria exhibieron propiedades novedosas al acoplar CD3/CD28/CD38, proporcionando vías de señalización para estimular y expandir las células T, lo que puede ofrecer una estrategia eficaz para tratar enfermedades infecciosas crónicas tales como infecciones por HSV, CMV, EBV, VIH-1 y VHB.

En este Ejemplo, se determinó la capacidad de los anticuerpos triespecíficos contra CD38/CD28xCD3 para promover la activación y expansión de células T específicas de CMV.

Materiales y Métodos

Medición de la proliferación de células T in vitro

Se aislaron células T de donantes de PBMC humanos mediante selección negativa utilizando un Magnetic Pan-T Cell Isolaton Kit (Miltenyi Biotec GmbH, Alemania). Los anticuerpos se aplicaron como recubrimiento sobre placas de cultivo celular de 96 pocillos preparando los anticuerpos en PBS estéril y dispensando 50 µl en cada pocillo (350 ng/pocillo). A continuación, las placas se incubaron a 37°C durante al menos 2 horas y, a continuación, se lavaron con PBS estéril. Las células T intactas se añadieron a las placas recubiertas de anticuerpo (5×10^5 células/ml) y se incubaron a 37°C durante varios días. Las células se pasaron con un nuevo medio de cultivo celular sobre placas recién recubiertas con anticuerpo de nueva aportación el día 4. En ciertos experimentos con 7 días de incubación, solo se añadió medio de nueva aportación sin cambiar a una placa recubierta con anticuerpo de nueva aportación. Las células se recogieron en puntos de tiempo específicos y se calculó el número de células utilizando cuentas de recuento CountBright™.

Ensayo de proliferación de células T in vitro y determinación de subconjuntos

de células T

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica de sangre de donantes humanos sanos recogida por Research Blood Components, LLC (Boston, MA). Las PBMC se añadieron a placas recubiertas de anticuerpo (350 ng/pocillo) (5 x 10⁵ células/mL), como se describió anteriormente, y se incubaron a 37°C durante 3 y 7 días. Las células se recolectaron en puntos de tiempo específicos y se analizaron mediante citometría de flujo para determinar los subconjuntos de células T: sin tratamiento previo (CCR7+ CD45RO-), Tcm (CCR7+ CD45RO+), Tem (CCR7- CD45RO+), Treg (CD4+ Foxp3+ CD25hi). Se detectaron células T CD8 + específicas de CMV pp65 y específicas de EBV BMLF utilizando pentámero conjugado con fluorescencia restringido al péptido HLA/viral de los donantes de PBMC (A*02: 01/NLVPMVATV, SEQ ID NO: 284), (A*02: 01/GLCTLVAML, SEQ ID NO: 285), respectivamente (ProImmune, Oxford, Reino Unido). Las PBMC se obtuvieron de HemaCare (Van Nuys, CA) para donantes con infección conocida por CMV o EBV. Las PMBC de donantes negativos para el tipo de HLA restrictivo se emplearon como control negativo. La tinción se realizó según el protocolo del fabricante.

Cuantificación de Células T específicas de CMV

Como se indicó anteriormente, se aislaron Células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de sangre de donantes humanos infectados con CMV conocidos y se añadieron a placas que contenían el anticuerpo triespecífico o el anticuerpo de control. Las placas se incubaron a 37°C. Las células se recogieron en puntos de tiempo específicos y se analizaron mediante citometría de flujo.

Resultados

Se sometieron a prueba anticuerpos triespecíficos IgG4 FALA contra CD38/CD28sup x CD3med_ENLQ DKTHT con dominios de unión anti-CD38 alternativos ΔV_{H1} CD38 (control), CD38V_{H1}, CD38hhy992, CD38hyb5739, CD38hyb6284, CD38hhy1195, y CD38hhy1370 como se describió anteriormente utilizando PBMC aisladas de donante D humano infectado con CMV (**FIG. 6A-6J**) y donante E humano infectado con CMV (**FIG. 7A-7J**). Todos los Ab triespecíficos contra CD38 sometidos a prueba activaron y promovieron la proliferación de células T específicas de CMV, lo que llevó a aumentos de células T CD8+ específicas de CMV (células/pocillo) con diferentes potencias y cinéticas de respuesta a la dosis durante el experimento de 7 días (Donante D con CMV, **FIG. 6A-6B**; donante E de CMV, **FIG. 7A-7B**). Además, todos los Ab triespecíficos contra CD38 sometidos a prueba promovieron la amplificación (células/pocillo) de células T CD8+ de memoria

central (Tcm) (donante D de CMV, **FIG. 6C-6D**; donante E de CMV, específica de CMV) y de memoria efectora (Tem) (Donante D de CMV, **FIG 6E-6F**; Donante E de CMV, **FIG. 7E-7F**) específicas de CMV, las cuales se amplificaron de manera espectacular en 7 días. Las **FIG. 6G-6J** (Donante D de CMV) y las **FIG. 7G-7J** (Donante E de CMV) proporcionan cursos de tiempo que muestran el porcentaje de células Tcm y Tem específicas de CMV los días 0, 3 y 7 de los experimentos de 7 días descritos anteriormente.

En conjunto, estos datos indican que los anticuerpos triespecíficos contra CD38/CD28xCD3 promueven la activación y expansión de células T específicas de CMV, tales como células T CD8+ específicas de CMV, células T CD8+ de memoria efectora (Tem) específicas de CMV, y células T CD8+ de memoria central (Tcm) específicas de CMV.

Ejemplo 5: Las anticuerpos triespecíficos contra CD38/CD28xCD3 promueven la respuesta inmunitaria específica de EBV

A continuación, se determinó la capacidad de los anticuerpos triespecíficos contra CD38/CD28xCD3 para promover la activación y expansión de las células T específicas del virus de Epstein-Barr (EBV).

Materiales y Métodos

Cuantificación de Células T específicas de EBV

Como se indicó anteriormente, las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se aislaron de la sangre de donantes humanos infectados con EBV conocidos y se añadieron a placas que contenían anticuerpo triespecífico o anticuerpo de control. Las placas se incubaron a 37°C durante hasta 11 días. Las células se recogieron en puntos de tiempo específicos y se analizaron mediante citometría de flujo.

Resultados

Los anticuerpos triespecíficos IgG4 FALA contra CD38/CD28sup x CD3med _ENLQ DKTHT con dominios de unión anti-CD38 alternativos $\Delta V_{H1}CD38$ (control), CD38V_{H1}, CD38hhy992, CD38hyb5739, CD38hyb6284, CD38hhy1195, y CD38hhy1370 también se sometieron a prueba como se ha descrito anteriormente utilizando PBMC aisladas del donante C infectado con EBV (**FIG. 8A-8J**) y del donante D infectado con EBV (**FIG. 9A-12**). Todos los Ab triespecíficos contra CD38 sometidos a prueba activaron las células T y promovieron la proliferación de células T específicas de EBV, lo que llevó a aumentos en las células T CD8+ específicas de EBV (células/pocillo) con diferentes potencias y cinéticas de respuesta a la dosis a lo

largo del experimento de 7 días (Donante C de EBV, **FIG. 8A-8B**; Donante D de EBV, **FIG. 9A-9B**). Además, todos los Ab triespecíficos contra CD38 sometidos a prueba promovieron la amplificación (células/pocillo) de células T CD8+ de memoria central (Tcm) (donante C de EBV, **FIG. 8C-8D**; donante D de EBV, **FIG. 9C-9D**) y de memoria efectora (Tem) (donante C de EBV, **FIG. 8E-8F**; donante D de EBV, **FIG. 9E-9F**) específicas de EBV, que se amplificaron de forma espectacular en 7 días. Las **FIG. 8G-8J** (Donante C de EBV) y **FIG. 9G-12** (donante D de EBV) proporcionan cursos de tiempo que muestran el porcentaje de células Tcm y Tem específicas de EBV los días 0, 3 y 7 de los experimentos de 7 días descritos anteriormente.

Tomados en conjunto, estos datos indican que los anticuerpos triespecíficos contra CD38/CD28xCD3 promueven la activación y expansión de células T específicas de EBV, tales como células T CD8+ específicas de EBV, células T CD8+ de memoria efectora (Tem) específicas de EBV, y células T CD8+ de memoria central (Tcm) específicas de EBV.

Ejemplo 6: Efectos antitumorales del anticuerpo triespecífico contra Her2/CD28 x CD3 en ratones portadores de tumores

En este ejemplo, se sometió a prueba el anticuerpo triespecífico contra Her2/CD28 x CD3 para determinar los efectos antitumorales en un modelo de ratón Nod scid gamma (NSG) que portaba tumor ZR-75-1 en el que se habían injertado células T expandidas in vitro.

Materiales y Métodos

Los ratones NSG se dividieron en 5 grupos de 10 ratones cada uno. El día 0, se implantaron células de cáncer de mama humano ZR-75-1 en la almohadilla de grasa mamaria con matrigel al 50% en cada ratón a razón de 5 millones de células/ratón. Durante los Días 17/18, se inició la expansión de las células T CD3+ humanas. La aleatorización de los ratones se produjo el Día 24 cuando los tumores tenían aproximadamente 150 mm³. El Día 25, a todos los ratones se les injertaron células T CD3+ humanas expandidas in vitro a 10 millones de células en 300 µl/ratón (1QW, 1 inyección IP).

A partir del Día 25, un grupo de ratones recibió dosis de vehículo solo (sacarosa al 8% p/v, polisorbato 80 al 0,05% p/v, histidina 10 mM, pH 5,5), mientras que los otros 4 grupos recibieron anticuerpo triespecífico contra Her2/CD28 x CD3, ambos a 10 ml/kg. A los grupos que recibieron anticuerpo triespecífico se les administró una dosis de 100, 10, 1, o 0,1 µg/kg. Se administró anticuerpo o vehículo 1QW por vía intravenosa en 2 dosis (p. ej., Días 25 y 32). Se recogió sangre y tejido

tumoral los Días 38 o 39.

Resultados

Se comparó el anticuerpo triespecífico contra Her2/CD28 x CD3 (proteína de unión núm. 2 de la Tabla 1, correspondiente a SEQ ID NO: 104-107) con el control
5 del vehículo para determinar sus efectos sobre el crecimiento del tumor de mama humano en el modelo de ratón NSG al que se habían injertado las células T humanas expandidas in vitro descritas anteriormente. El tratamiento con anticuerpo triespecífico contra Her2/CD28 x CD3 a la dosis más alta (100 ug/kg) condujo a la inhibición más significativa del crecimiento tumoral y la regresión, aunque la dosis de
10 10 ug/kg también mostró efectos antitumorales (**FIG. 13A y 13D**). No se observó una pérdida de peso corporal significativa (**FIG. 13B**). Los volúmenes de tumores individuales a lo largo del tiempo de cada grupo de tratamiento con anticuerpos triespecíficos se proporcionan en la **FIG. 13C**.

A continuación, se examinó el efecto del tratamiento con anticuerpos
15 triespecíficos sobre subconjuntos de células inmunitarias individuales. Se midieron las poblaciones de células CD45+ humanas, CD8+ humanas y CD4+ humanas mediante citometría de flujo, así como células CD45+ de ratón (**FIG. 14A-14C**). La dosis más alta (100 µg/kg) de anticuerpo triespecífico condujo al agotamiento de las células CD4+ humanas, y este efecto fue dependiente de la dosis (**FIG. 14B y 14C**).
20 Los recuentos de células CD8+ humanas no se vieron afectados en gran medida por la administración de anticuerpos triespecíficos.

El efecto del tratamiento con anticuerpos triespecíficos sobre los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) también se evaluó mediante tinción inmunohistoquímica (IHC) para CD45, CD4 y CD8 humanos. Utilizando la tinción H&E, los tumores de los
25 grupos de dosis baja (1 ug/kg o 0,1 ug/kg de anticuerpo triespecífico) tenían generalmente un tamaño comparable al del grupo de control de vehículo. Como se muestra en las **FIG. 15A-15C**, los TIL humanos aumentaron en el grupo que recibió la dosis baja de anticuerpo triespecífico contra Her2/CD28 x CD3, pero los TIL humanos fueron escasos en el grupo de dosis alta. Las imágenes de IHC también se
30 examinaron cuantitativamente (**FIG. 16A-16C**). Estos resultados indicaron reducciones significativas en las células CD45+ y CD8+ en los grupos de dosis de anticuerpos triespecíficos más altas (100 ug/kg y 10 ug/kg).

En comparación con el control de vehículo, los tumores de los grupos de tratamiento con anticuerpos triespecíficos de dosis alta (100 ug/kg o 10 ug/kg) se
35 caracterizaron por TIL escasos. Se observaron cantidades de moderadas a grandes de TIL humanos CD45+, CD4+ o CD8+ en los grupos de tratamiento con anticuerpos

triespecíficos de 1 ug/kg y 0,1 ug/kg. Estos TIL estaban presentes principalmente en los bordes del tumor, pero ocasionalmente se extendían más profundamente al núcleo del tumor.

En conclusión, estos resultados demuestran que el tratamiento de ratones NSG con tumor de mama ZR-75-1 a los que se habían injertado células T activadas in vitro utilizando 2 dosis intravenosas de anticuerpo triespecífico de acoplamiento a células T dirigido a HER2 a 100 ug/kg o 10 ug/kg dio como resultado reducciones significativas en el volumen del tumor y, concomitantemente, una disminución significativa de los TIL. A la dosis de anticuerpo triespecífico de 1 µg/kg, hubo una tendencia marginal e inconsistente de aumento de TIL en comparación con el control de vehículo.

Ejemplo 7: Efecto de secuencias de dominio de unión a antígeno anti-HER2 y anti-CD3 en anticuerpo triespecífico contra Her2/CD28 x CD3 sobre la destrucción de células cancerosas

Este Ejemplo describe el efecto de secuencias de dominio variable anti-Her2 y anti-CD3 sobre la destrucción de células diana. En este Ejemplo, se comparó un anticuerpo triespecífico contra Her2/CD28 x CD3 ("control") con dominio de unión al antígeno trastuzumab de tipo salvaje y un dominio de unión al antígeno anti-CD3 sin mutaciones 32/35 QQ en el dominio VL (véase el Ejemplo 1) con los anticuerpos triespecíficos contra Her2/CD28 x CD3 núm. 1-6 de la Tabla 1, correspondientes a SEQ ID NO: 100-103, 104-107, 286-289, 290-293, 294-297, y 298-301, respectivamente.

Materiales y Métodos

Se aislaron células T CD8+ de PBMC humanas de un donante sano utilizando un kit de aislamiento de cuentas magnéticas (Miltenyi Biotec). Las células T se utilizaron como células efectoras contra líneas celulares de cáncer de mama que expresaban varios niveles de HER2 a una razón 3:1 (Efector:Diana). Las células se incubaron con anticuerpo triespecífico experimental o de control durante 2 días antes de la adquisición mediante citometría de flujo utilizando colorante de viabilidad (Invitrogen) y tinción de células diana PKH26 (Sigma). Se calculó la CE50 media para la lisis de células diana a partir de 2-3 donantes de PBMC para cada Ab triespecífico.

Resultados

Todos los anticuerpos triespecíficos se caracterizaron por lisis celular in vitro de tres líneas celulares diana de cáncer de mama HER2+: HCC1954, BT20, y MDA-MB-231. Se encontró que las células de cáncer de mama HCC1954 expresaban altos

niveles de HER2, según lo evaluado por citometría de flujo (hasta ~ 150.000 receptores/célula), IHC (3+), o el ensayo de expresión de HER2 HercepTest (3+) (**FIG. 17A**). Se encontró que las células BT20 de cáncer de mama expresan niveles intermedios de HER2, según lo evaluado por citometría de flujo (~ 60.000 receptores/célula), IHC (1+), o el ensayo de expresión de HER2 HercepTest (1+) (**FIG. 17C**). Se encontró que las células de cáncer de mama MDA-MD-231 expresan niveles bajos de HER2, según lo evaluado por citometría de flujo (~ 9.000 receptores/célula), IHC (0+), o el ensayo de expresión de HER2 HercepTest (0) (**FIG. 17E**). Los resultados de los ensayos de destrucción de células dirigidos a HCC1954, BT20 o MDA-MB-231 se muestran en las **FIG. 17B, 17D, y 17F**, respectivamente, que comparan proteína de unión núm. 2 vs control o proteínas de unión núm. 1 y núm. 5 frente al control. Los resultados demostraron que los anticuerpos triespecíficos contra Her2/CD28 x CD3 que tenían mutaciones 30R/55Q/102E en el brazo anti-HER2 y mutaciones 32/35 QQ en el dominio VL del brazo anti-CD3 mostraron una mejor destrucción de las células diana contra las tres líneas celulares, particularmente a concentraciones más bajas de anticuerpos.

Se determinó la CE50 (pM) media para la destrucción celular *in vitro* para todos los anticuerpos triespecíficos dirigidos a las tres líneas celulares de cáncer de mama mencionadas anteriormente (HCC1954, BT20, y MDA-MB-231), así como a las líneas celulares de cáncer gástrico OE19 (expresión de HER2 alta) y GSU (expresión de HER2 intermedia). En general, los anticuerpos triespecíficos contra Her2/CD28 x CD3 que tenían mutaciones en el brazo anti-HER2 y en el dominio VL del brazo anti-CD3 mostraron una CE50 más baja (y por lo tanto una destrucción celular superior) contra las tres líneas celulares de cáncer de mama (**FIG. 18A**) y ambas líneas celulares de cáncer gástrico (**FIG. 18B**). Estos resultados demuestran que, mientras que todos los anticuerpos triespecíficos son capaces de inducir la destrucción celular de las células HER2+, los anticuerpos triespecíficos mutados mostraron de modo sistemático una eficacia mejorada de destrucción celular contra múltiples tipos de células diana.