COMPUESTOS CITOTÓXICOS Y CONJUGADOS DE LOS MISMOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud de patente reclama el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de EE. UU. No. 63/397.776, presentada el 12 de agosto de 2022, y de la solicitud EP No. 22202077,8, presentada el 18 de octubre de 2022, cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

REFERENCIA A UN LISTADO ELECTRÓNICO DE SECUENCIAS

El contenido del listado electrónico de secuencias (761682007600SEQLIST.xml; Tamaño: 966.947 bytes; y Fecha de creación: 9 de agosto de 2023) se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

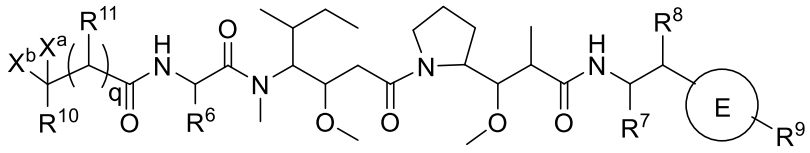
Se han investigado diversos ligandos para la administración selectiva de agentes citotóxicos a células tumorales, incluyendo oligopéptidos, anticuerpos y otras proteínas. Aunque se han evaluado varias clases de fármacos para su administración dirigida mediante estos ligandos, sólo unas pocas clases de fármacos han demostrado ser suficientemente activas como conjugados ligando-fármaco, al tiempo que tienen un perfil de toxicidad adecuado y otras propiedades farmacológicas, para justificar su desarrollo clínico. Por lo tanto, hay una necesidad de agentes citotóxicos adicionales con un perfil de toxicidad mejorado y otras propiedades farmacológicas.

Las técnicas y procedimientos descritos o referenciados en el presente documento son generalmente bien entendidos y comúnmente empleados utilizando la metodología convencional por los expertos en la materia, tales como, por ejemplo, las metodologías ampliamente utilizadas descritas en Sambrook *et al. Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 4a edición (2012) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor N.Y.; Current Protocols In Molecular Biology (F. M. Ausubel, *et al. eds*. (2003)); la serie METHODS IN ENZYMOLOGY (Academic Press, Inc.); PCR 2: A Practical Approach (M. J. MacPherson, B. D. Hames y G. R. Taylor *eds.* (1995)); Greenfield, *ed.* (2013) Antibodies, A Laboratory Manual, 2ª edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait, *ed*. 1984); Methods in Molecular Biology, Humana Press; Cell Biology: A Laboratory Notebook (J. E. Cellis, *ed.* 1998) Academic Press; Animal Cell Culture (R. I. Freshney), *ed*. 1987);

Introduction to Cell and Tissue Culture (J. P. Mather y P. E. Roberts, 1998) Plenum Press; Cell and Tissue Culture Laboratory Procedures (A. Doyle, J. B. Griffiths y D. G. Newell, eds, 1993-8) J. Wiley and Sons; Handbook of Experimental Immunology (D. M. Weir y C. C. Blackwell, *eds*.); Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J. M. Miller y M. P. Calos, *eds*. 1987); PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis *et al. eds*. 1994); Current Protocols in Immunology (J. E. Coligan *et al. eds*. 1991); Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999); Immunobiology (C. A. Janeway y P. Travers, 1997); Antibodies (P. Finch, 1997); Antibodies: A Practical Approach (D. Catty. *ed.* IRL Press, 1988-1989); Monoclonal Antibodies: A Practical Approach (P. Shepherd y C. Dean, *eds*. Oxford University Press, 2000); Using Antibodies: A Laboratory Manual (E. Harlow y D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); The Antibodies (M. Zanetti y J. D. Capra, *eds.* Harwood Academic Publishers, 1995); Cancer: Principles and Practice of Oncology (V. T. DeVita *et al. eds*. J.B. Lippincott Company, 1993); y sus versiones actualizadas. Cada una de las referencias anteriores en este párrafo se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

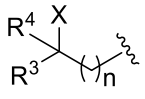
BREVE RESUMEN DE LA INVENCIÓN

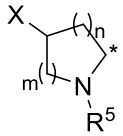
En el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (I):



(I)

una sal del mismo, en donde

X^b es $-NR^1R^2$; y X^a es  ; o

X^a y X^b se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar  , en donde el asterisco denota el átomo de carbono de la Fórmula (I) que lleva los grupos X^a y X^b;

R^1,R^2, R^3, R^4,R^a, R^b, R^5 y R^{10} son cada uno independientemente H o alquilo de C_1-C_4;

X es H, OH, -C(O)NR^aR^b, -$S(O)_2R^a$, -S(O)-R^a -$S(O)_2NR^aR^b$, -$NHS(O)_2R^a$, o -$NHC(O)R^a$;

R^6 es alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH;

R^7 es H, alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o dos restos OH, o heteroarilo de 5-6 miembros;

E es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

R^8, R^9 y R^{11} son cada uno independientemente H u OH;

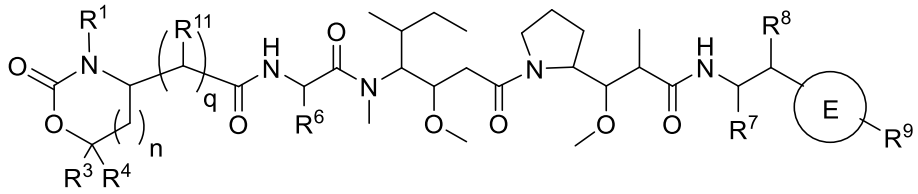
n es 0, 1, 2 ó 3;

m es 1, 2, 3 ó 4; y

q es 0 o 1,

en donde cuando X es H, al menos dos de R^7, R^8, R^9 y R^{11} comprenden un resto OH.

También se proporciona en el presente documento un compuesto de Fórmula (II):



(II)

una sal del mismo, en donde

R^1, R^3 y R^4 son independientemente H o alquilo de C_1-C_4;

R^6 es alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH;

R^7 es H, alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o dos restos OH, o heteroarilo de 5-6 miembros;

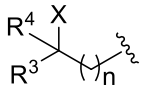
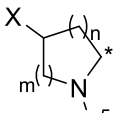
E es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

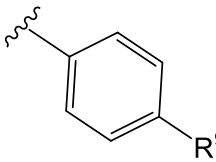
R^8, R^9 y R^{11} son cada uno independientemente H u OH;

n es 0, 1 ó 2; y

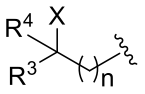
q es 0 o 1.

En algunas modalidades de las Fórmulas (I) y (II), q es 0. En algunas modalidades, q es 1. En algunas modalidades, R^{11} es H. En algunas modalidades, R^{11} es OH.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), X es OH. En algunas modalidades, X es -$C(O)NR^aR^b$, -$S(O)_2R^a$, -S(O)-R^a -$S(O)_2NR^aR^b$, -$NHS(O)_2R^a$, o -$NHC(O)R^a$. En algunas modalidades, X^b es -NR^1R^2 y X^a es  . En algunas modalidades, R^3 es H. En algunas modalidades, R^4 es H. En algunas modalidades, n es 0 o 1. En algunas modalidades, X^a y X^b se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar  , en donde el asterisco denota el átomo de carbono de la Fórmula (I) que lleva los grupos X^a y X^b. En algunas modalidades, m es 2 o 3.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) o (II), R^1 es H. En algunas modalidades, R^1 es alquilo de C_1-C_4. En algunas modalidades, R^1 es metilo. En algunas modalidades, R^2 es metilo. En algunas modalidades, R^{10} es H. En algunas modalidades, R^{10} es metilo. En algunas modalidades, R^6 es alquilo de C_1-C_4 no sustituido. En algunas modalidades, R^6 es isopropilo. En algunas modalidades, R^6 es alquilo de C_1-C_4 sustituido con OH. En algunas modalidades, R^7 alquilo de C_1-C_4 sustituido con OH. En algunas modalidades, R^7 es -CH_2OH. En algunas modalidades, R^7 es H. En algunas modalidades, R^7 es alquilo de C_1-C_4 no sustituido. En algunas modalidades, R^7 es metilo. En algunas modalidades, R^7 es un heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, R^8 es H. En algunas modalidades, R^8 es OH. En algunas modalidades, E es fenilo. En algunas modalidades, E-R^9 es  , en donde la línea ondulada indica el punto de unión de E al resto del compuesto. En algunas modalidades, E es un heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, R^9 es H. En algunas modalidades, R^9 es OH.

En algunas modalidades de la Fórmula (I),

X^a es  ;

X^b es $-NR^1R^2$;

R^1 es H o metilo;

R^2 es metilo;

X es OH;

R^3 y R^4 son H;

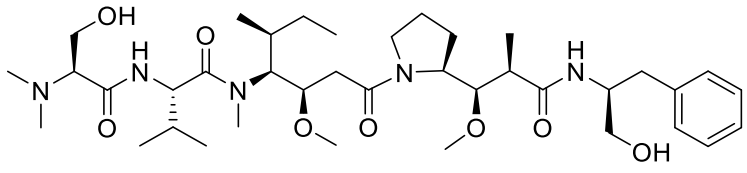
R^6 es isopropilo;

R^7 es $-CH_2OH$;

R^8 es H;

E es fenilo; y

R^9 es H.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), el compuesto es  o una sal del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Tabla 1.

También se proporciona en el presente documento un compuesto Fármaco-Enlazador de la siguiente fórmula:

Q-D,

una sal del mismo, en donde

Q es una unidad enlazadora seleccionada del grupo que consiste en:

(i) Z'-A-RL-,

(ii) Z'-A-RL-Y-,

(iii) Z'-A-S*-RL-,

(iv) Z'-A-S*-RL-Y-,

(v) Z'-A-B(S*)-RL-,

(vi) Z'-A-B(S*)-RL-Y-,

(vii) Z'-A-,

(viii) Z'-A-S*-W-,

(ix) Z'-A-B(S*)-W-,

(x) Z'-A-S*-W-RL-, y

(xi) Z'-A-B(S*)-W-RL-;

Z' es un precursor de la Unidad Ensanchadora;

A es un enlace o una Unidad Conectora;

B es una unidad de conexión en paralelo;

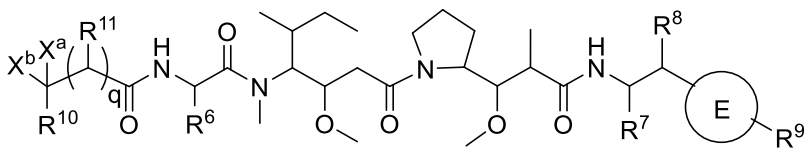
S* es un agente de partición;

RL es un enlazador liberable;

W es una Unidad de Aminoácidos;

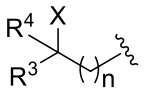
Y es una Unidad Espaciadora; y

D es una Unidad Farmacéutica de Fórmula (I'):

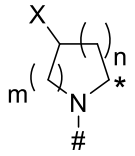


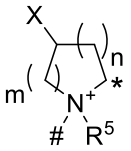
(I')

en donde

X^b es $-NR^{2}-^{\#}$ o $-N^+R^1R^{5}-^{\#}$, en donde # indica el punto de unión a Q, y X^a es 

; o

X^a y X^b se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar 

o 

, en donde el asterisco denota el átomo de carbono de la Fórmula (I) que lleva los grupos X^a y X^b, y el # denota el punto de unión a Q;

R^1 y R^5 son independientemente alquilo de C_1-C_4;

X es H, OH, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$ $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, o $-NHC(O)R^a$;

R^2, R^3, R^4, R^{10}, R^a y R^b son cada uno independientemente H o alquilo de C_1-C_4;

R^6 es alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH;

R^7 es H, alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o dos restos OH, o heteroarilo de 5-6 miembros;

E es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

R^8, R^9 y R^{11} son cada uno independientemente H u OH;

n es 0, 1, 2 ó 3;

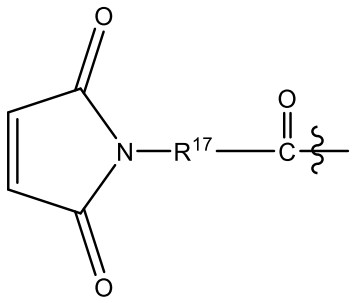
m es 1, 2, 3 ó 4;

q es 0 o 1; y

en donde cuando X es H, al menos dos de R^7, R^8, R^9 y R^{11} comprenden un resto OH.

En algunas modalidades, la unidad enlazadora Q es de fórmula (i), (ii), (iii), (iv), (x) o (xi). En algunas modalidades, la unidad enlazadora Q es de fórmula (v), (vi), (ix) o (xi). En algunas modalidades, la unidad enlazadora Q es de fórmula (viii), (ix), (x) o (xi).

En algunas modalidades, la unidad ensanchadora Z' es



en donde

R^{17} es $–CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_k–$, -alqueno de C_1-C_{10}-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-, -carbociclo de C_3-C_8-, -O-(alquileno de C_1-C_8)-, -arileno-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-, -heterociclo de C_3-C_8-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-, -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-, -alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -carbociclo de C_3-C_8-C(=O)-, -O-(alquileno de C_1-C_8)-C(=O)-, -arileno-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-C(=O)-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-C(=O)-,-(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -heterociclo de C_3-C_8-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-C(=O)-, -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-NH-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-NH-, -carbociclo de C_3-C_8-NH-, -O-(alquileno de C_1-C_8)-NH-, -arileno-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-NH-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-NH-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-NH-, -heterociclo de C_3-C_8-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-NH-, -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-S-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-S -, -carbociclo de C_3-C_8-S -, -O-(alquileno de C_1-C_8)-S -, -arileno-S-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-S-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-S-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-S-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-S-, -heterociclo de C_3-C_8-S-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-S-, or -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-S-;

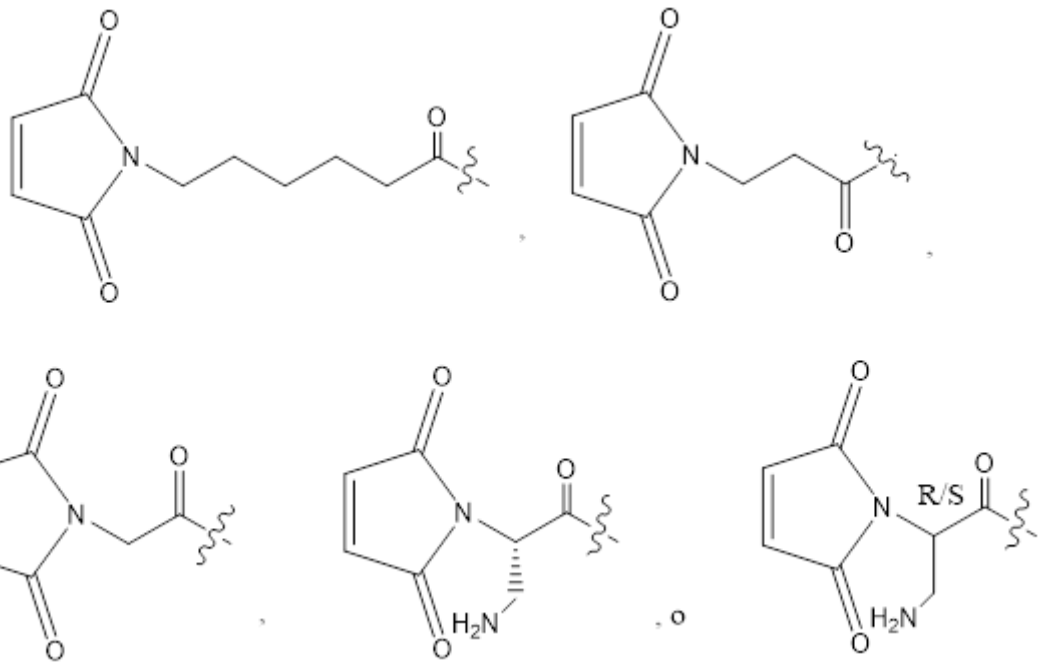
el subíndice k es un número entero que varía de 1 a 36;

R^{17} está opcionalmente sustituido por una Unidad Básica (BU por sus siglas en inglés) tal como un resto de aminoalquilo, por ejemplo $–(CH_2)_xNH_2$, $–(CH_2)_xNHR^a$, y $–(CH_2)_xNR^a{}_2$, en donde x es un número entero de 1-4 y cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-6} y haloalquilo de C_{1-6}, o dos grupos R^a se combinan con

el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo; y

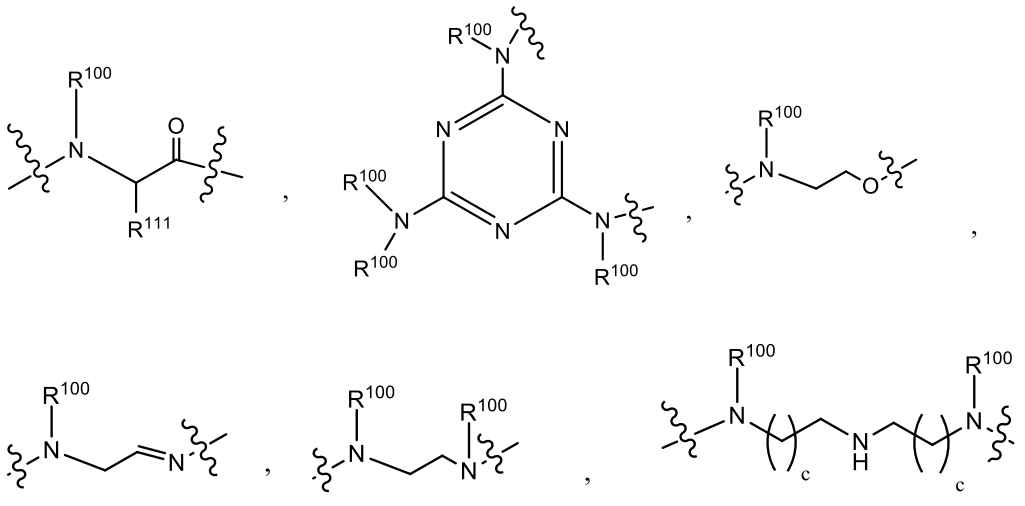
la línea ondulada indica el punto de unión covalente con el resto del compuesto Fármaco-Enlazador.

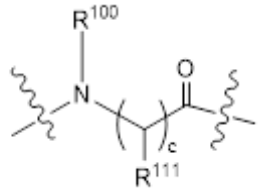
En algunas modalidades, la unidad ensanchadora Z' es



en donde las líneas onduladas indican el punto de unión covalente al resto del compuesto Fármaco-Enlazador.

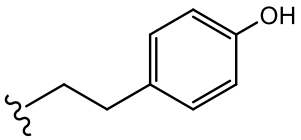
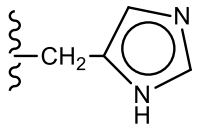
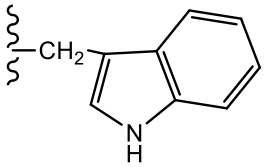
En algunas modalidades, la unidad conectora A es



o 

en donde

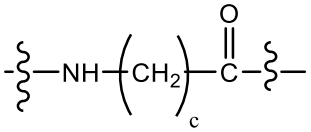
cada R^{100} se selecciona independientemente de hidrógeno o -alquilo de C_1-C_3;

R^{111} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, *p*-hidroxibencilo, metilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_3NHCOCH_3$, $-(CH_2)_3NHCHO$, $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_4NHCOCH_3$, $-(CH_2)_4NHCHO$, $-(CH_2)_3NHCONH_2$, $-(CH_2)_4NHCONH_2$, $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, 2-piridilmetil-, 3-piridilmetil-, 4-piridilmetil-,  ,  , and  ;

cada subíndice c es un número entero seleccionado independientemente de 1 y 10; y

las líneas onduladas indican la unión de la Unidad Conectora al resto del compuesto Fármaco-Enlazador.

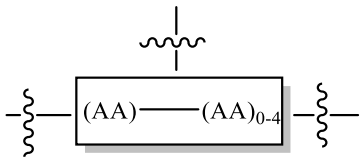
En algunas modalidades, la unidad conectora A es

 ;

c es un número entero que varía de 1 a 6; y

las líneas onduladas indican el sitio de unión al resto del compuesto Fármaco-Enlazador o sal del mismo.

En algunas modalidades, A es un enlace.

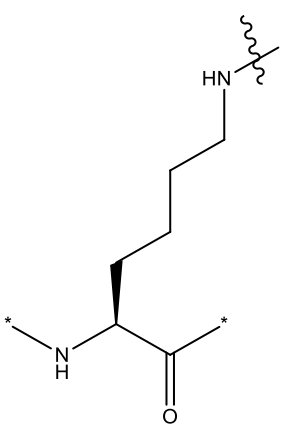
En algunas modalidades, B es 

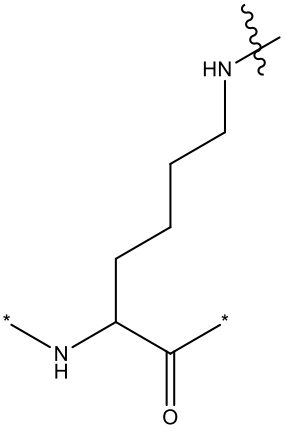
;

cada AA es independientemente un aminoácido proteinogénico o no proteinogénico; y

las líneas onduladas indican puntos de unión al resto del compuesto Fármaco-Enlazador o sal del mismo.

En algunas modalidades, B es un aminoácido. En algunas modalidades, B es



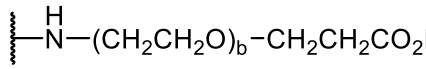
o


;

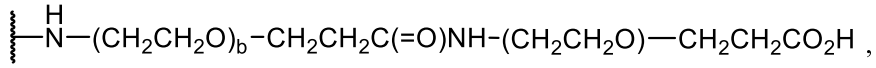
la línea ondulada indica el punto de unión al Agente de Partición S*; y

los asteriscos indican los puntos de unión al resto de la estructura Fármaco-Enlazador.

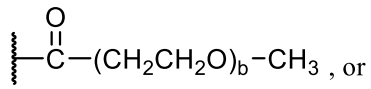
En algunas modalidades, el agente de partición S^* es una unidad de polietilenglicol (PEG), una unidad de ciclodextrina, una poliamida, un péptido hidrofílico, un polisacárido o un dendrímero. En algunas modalidades, el agente de partición S^* es una unidad de PEG que comprende de 4 a 72 (CH_2CH_2O) subunidades. En algunas modalidades, la unidad de PEG es



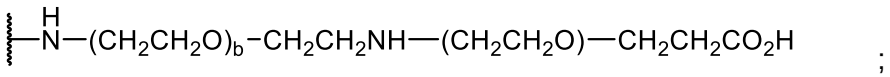
,



,



, or



;

b se selecciona del grupo que consiste de 4 a 36; y

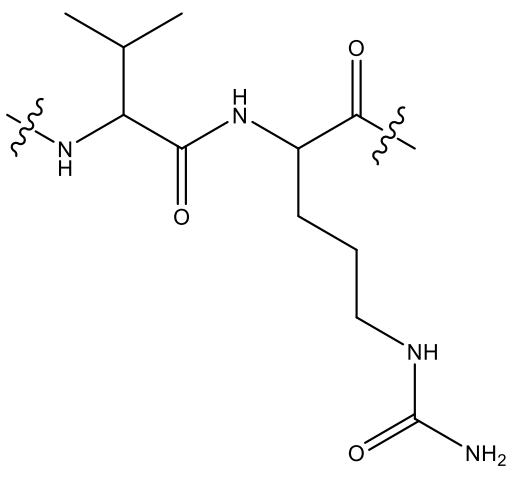
las líneas onduladas indican el sitio de unión al resto del compuesto Fármaco-Enlazador o sal del mismo.

En algunas modalidades, el enlazador liberable RL es

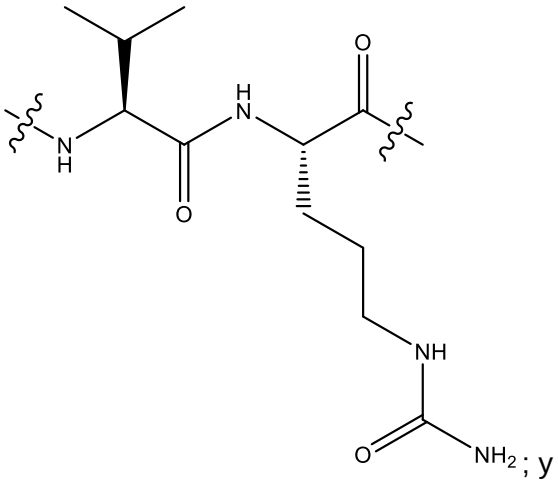
$–(AA)_{1-12}–$; y

cada AA es independientemente un aminoácido proteinogénico o no proteinogénico.

En algunas modalidades, el enlazador liberable RL es $-AA_1-AA_2-$ o $-AA_1-AA_2-AA_3-$, en donde AA_1 está unido a la unidad ensanchadora Z' o a la unidad conectora A. En algunas modalidades, el enlazador liberable RL es



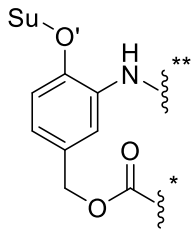
o



; y

la línea ondulada adyacente al grupo -NH- indica la unión a la unidad ensanchadora Z' o a la unidad conectora A y la línea ondulada adyacente al grupo -C(=O)- indica la unión a la unidad espaciadora Y o a la unidad de fármaco D.

En algunas modalidades, el enlazador liberable RL es un glucósido. En algunas modalidades, el enlazador liberable RL es



en donde

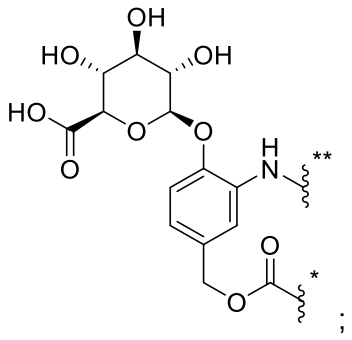
Su es una forma hexosa un monosacárido;

O' representa el átomo de oxígeno de un enlace glicosídico que es capaz de ser escindido por una glicosidasa;

la línea ondulada marcada con un único asterisco (*) indica el sitio de unión covalente a D; y

la línea ondulada marcada con un doble asterisco (**) indica el sitio de unión covalente al resto de Q.

En algunas modalidades, el enlazador liberable RL es

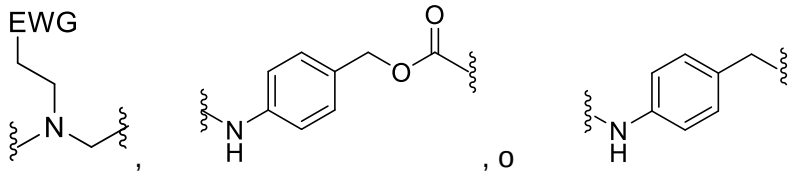


;

la línea ondulada marcada con un único asterisco (*) indica el sitio de unión covalente a D; y

la línea ondulada marcada con un doble asterisco (**) indica el sitio de unión covalente al resto de Q.

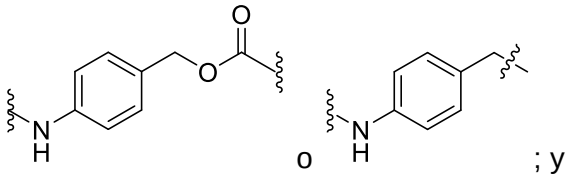
En algunas modalidades, la unidad espaciadora Y es



en donde EWG es un grupo que atrae electrones; y

las líneas onduladas indican el sitio de unión al resto del compuesto Fármaco-Enlazador o sal del mismo.

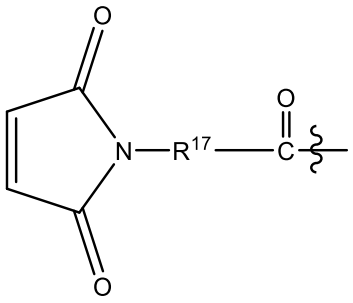
En algunas modalidades, la unidad espaciadora Y es



; y

las líneas onduladas indican el sitio de unión al resto del compuesto Fármaco-Enlazador o sal del mismo.

En algunas modalidades,

Z' es 

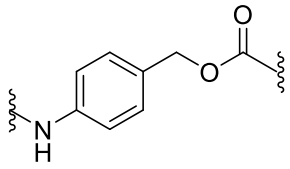
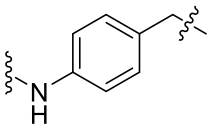
;

R^{17} es alquileno de C_1-C_{10};

A es un enlace;

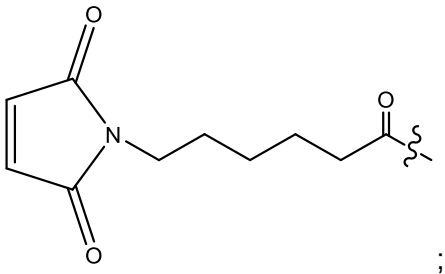
RL es –AA_1-AA_2–;

AA_1 y AA_2 son cada uno independientemente un aminoácido proteinogénico;

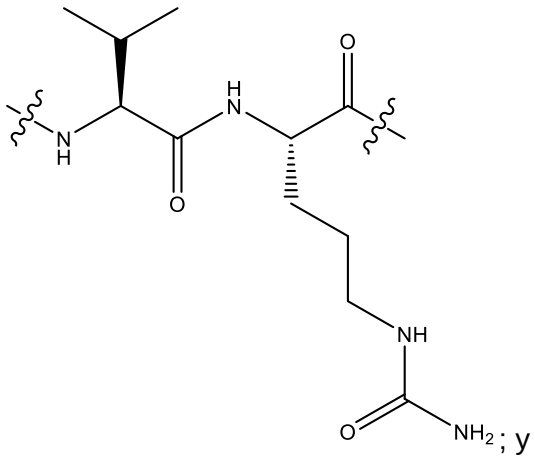
Y es  o  ; y

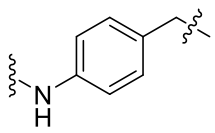
las líneas onduladas indican el sitio de unión al resto del compuesto Fármaco-Enlazador o sal del mismo.

En algunas modalidades,

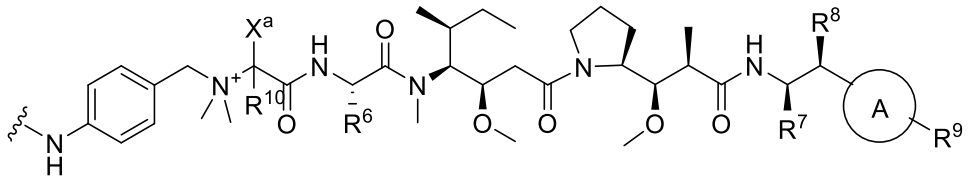
Z' es  ;

A es un enlace;

RL es  ; y

Y es  .

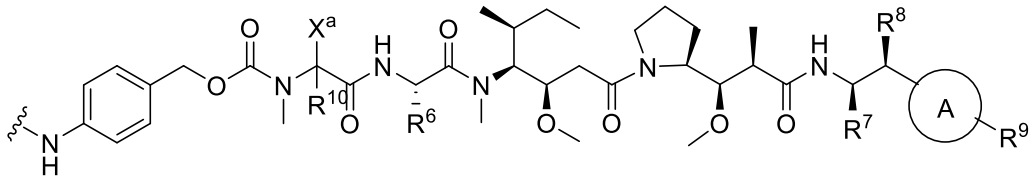
En algunas modalidades, Y-D es



; y

la línea ondulada indica el sitio de unión al resto del compuesto Fármaco-Enlazador o sal del mismo.

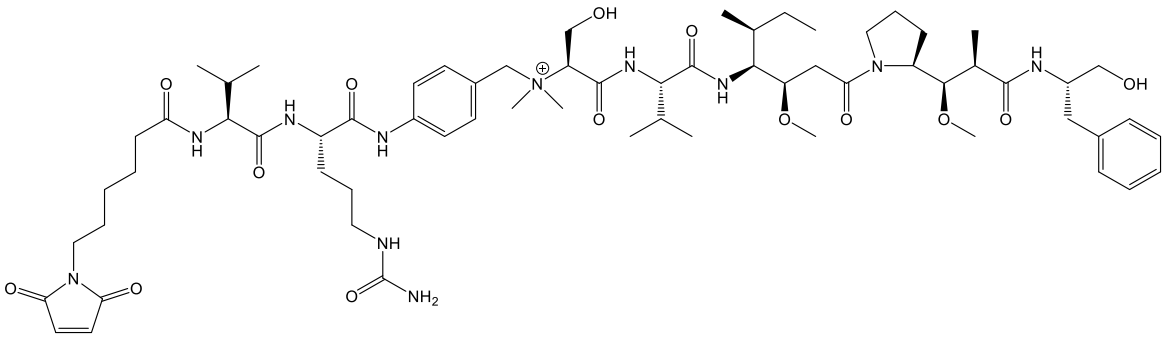
En algunas modalidades, Y-D es



; y

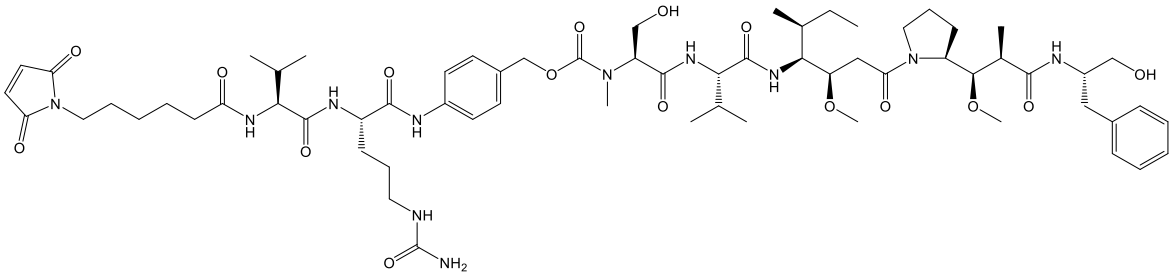
la línea ondulada indica el sitio de unión al resto del compuesto Fármaco-Enlazador o sal del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto es

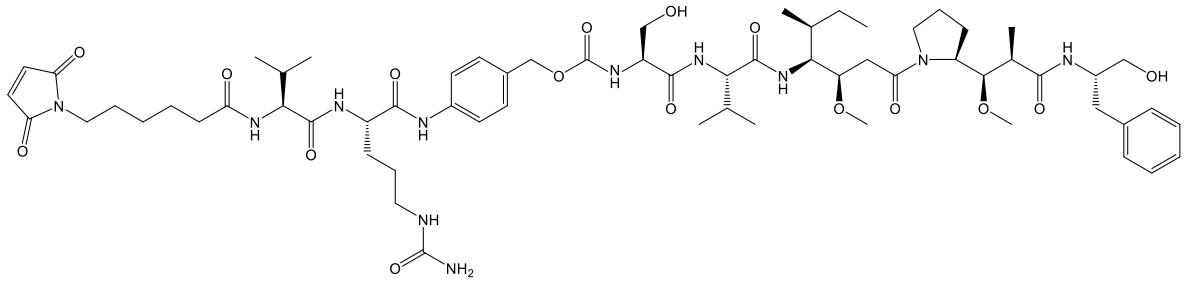


una sal del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto es



o



una sal del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto Fármaco-Enlazador es un compuesto de la Tabla 2.

También se proporciona en el presente documento un compuesto conjugado ligando-fármaco de la fórmula:

$L-(Q-D)_p$

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

L es una unidad de ligando;

Q es una unidad enlazadora seleccionada del grupo que consiste en:

(i) Z'-A-RL-,

(ii) Z'-A-RL-Y-,

(iii) Z'-A-S*-RL-,

(iv) Z'-A-S*-RL-Y-,

(v) Z'-A-B(S*)-RL-,

(vi) Z'-A-B(S*)-RL-Y-,

(vii) Z'-A-,

(viii) Z'-A-S*-W-,

(ix) Z'-A-B(S*)-W-,

(x) Z'-A-S*-W-RL-, y

(xi) Z'-A-B(S*)-W-RL-;

Z' es un precursor de la Unidad Ensanchadora;

A es un enlace o una Unidad Conectora;

B es una unidad de conexión en paralelo;

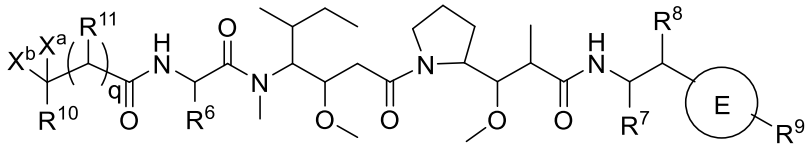
S^* es un agente de partición;

RL es un enlazador liberable;

W es una unidad de aminoácido;

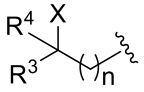
Y es una Unidad Espaciadora; y

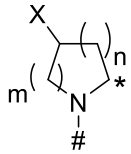
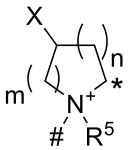
D es una Unidad Farmacéutica de Fórmula (I'):



(I')

en donde

X^b es $-NR^{2-\#}$ o $-N^+R^1R^{5-\#}$, en donde # indica el punto de unión a Q, y X^a es  ; o

X^a y X^b se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar  o  , en donde el asterisco denota el átomo de carbono de la Fórmula (I) que lleva los grupos X^a y X^b, y el # denota el punto de unión a Q;

R^1 y R^5 son independientemente alquilo de C_1-C_4;

X es H, OH, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$ $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, o

-NHC(O)R^a;

R^2, R^3, R^4, R^{10}, R^a y R^b son cada uno independientemente H o alquilo de C_1-C_4;

R^6 es alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH;

R^7 es H, alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o dos restos OH, o heteroarilo de 5-6 miembros;

E es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

R^8, R^9 y R^{11} son cada uno independientemente H u OH;

n es 0, 1, 2 ó 3;

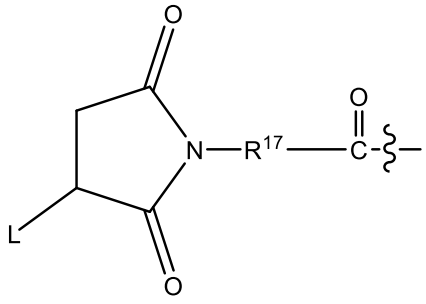
m es 1, 2, 3 ó 4;

q es 0 o 1; y

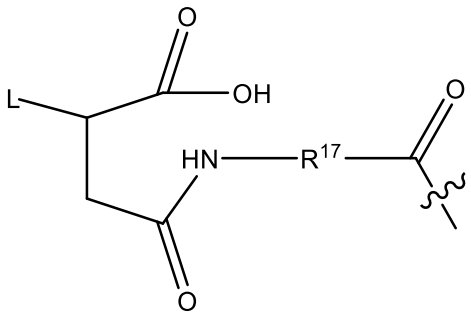
en donde cuando X es H, al menos dos de R^7, R^8, R^9 y R^{11} comprenden un resto OH.

En algunas modalidades, la unidad enlazadora Q es de fórmula (i), (ii), (iii), (iv), (x) o (xi). En algunas modalidades, la unidad enlazadora Q es de fórmula (v), (vi), (ix) o (xi). En algunas modalidades, la unidad enlazadora Q es de fórmula (viii), (ix), (x) o (xi).

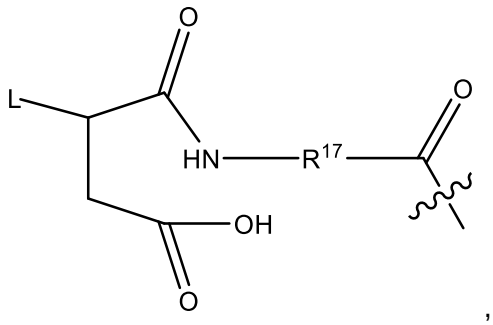
En algunas modalidades, la unidad de ligando L y la unidad ensanchadora Z juntas son



,



, o



,

en donde

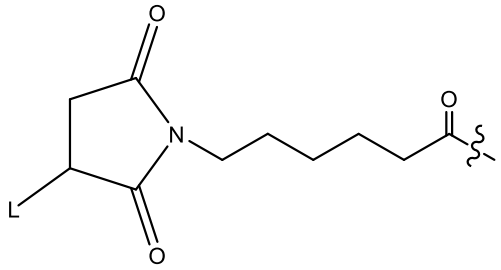
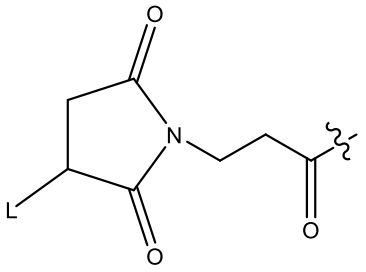
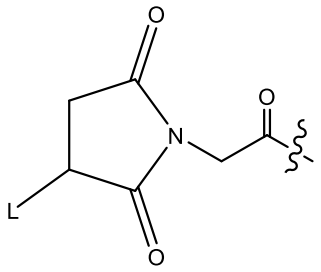
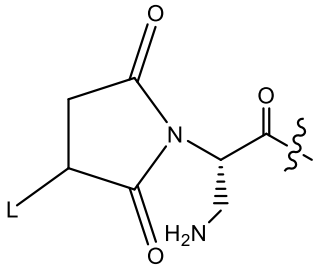
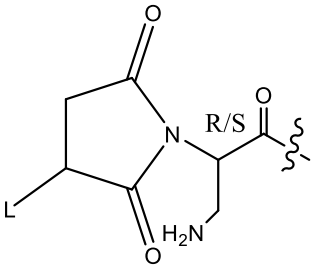
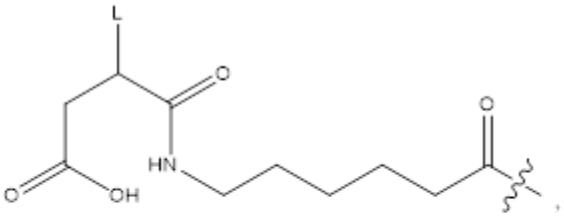
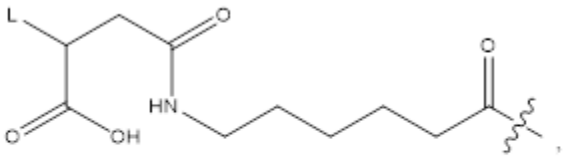
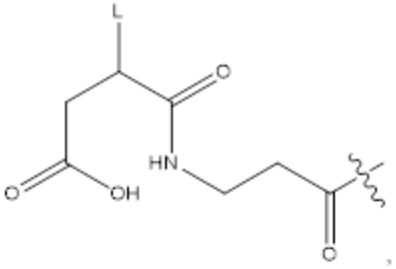
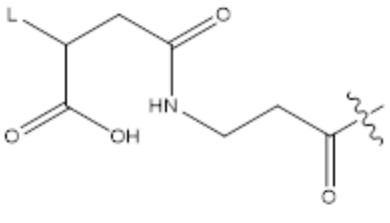
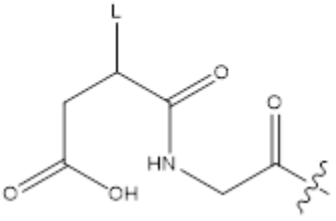
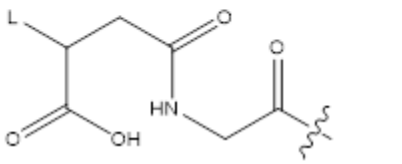
R^{17} es $–CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_k–$, -alqueno de C_1-C_{10}-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-, -carbociclo de C_3-C_8-, -O-(alquileno de C_1-C_8)-, -arileno-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-, -heterociclo de C_3-C_8-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-, -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-, -alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -carbociclo de C_3-C_8-C(=O)-, -O-(alquileno de C_1-C_8)-C(=O)-, -arileno-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-C(=O)-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-C(=O)-,-(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -heterociclo de C_3-C_8-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-C(=O)-, -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-NH-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-NH-, -carbociclo de C_3-C_8-NH-, -O-(alquileno de C_1-C_8)-NH-, -arileno-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-NH-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-NH-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-NH-, -heterociclo de C_3-C_8-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-NH-, -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-S-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-S -, -carbociclo de C_3-C_8-S -, -O-(alquileno de C_1-C_8)-S -, -arileno-S-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-S-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-S-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-S-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-S-, -heterociclo de C_3-C_8-S-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-S-, or -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-S-;

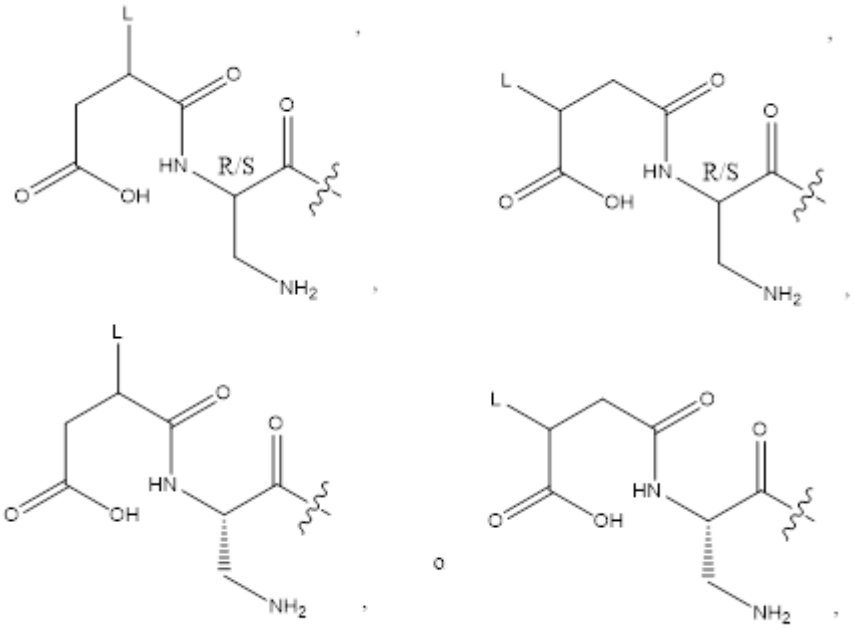
el subíndice k es un número entero que varía de 1 a 36;

R^{17} está opcionalmente sustituido por una Unidad Básica (BU por sus siglas en inglés) tal como un resto de aminoalquilo, por ejemplo $–(CH_2)_xNH_2$, $–(CH_2)_xNHR^a$, y $–(CH_2)_xNR^a{}_2$, en donde x es un número entero de 1-4 y cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-6} y haloalquilo de C_{1-6}, o dos grupos R^a se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo; y

la línea ondulada indica el punto de unión covalente al resto del compuesto conjugado ligando-fármaco.

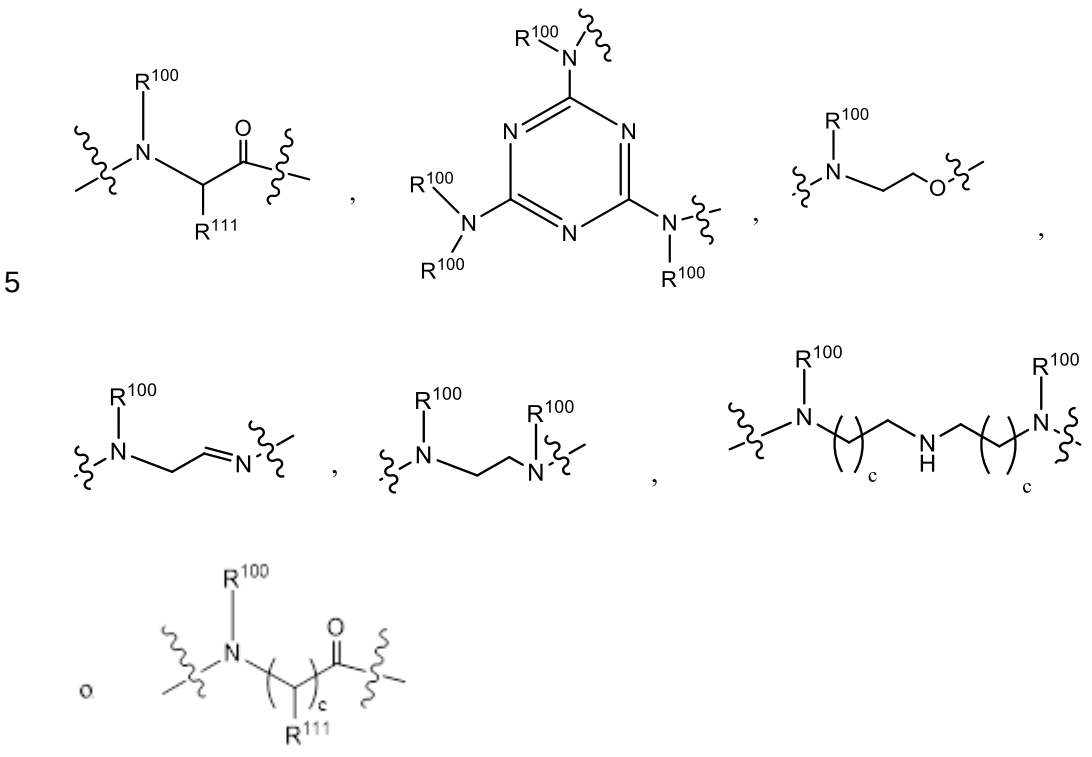
En algunas modalidades, la unidad de ligando L y la unidad ensanchadora Z juntas son


,

,

,

,

,

,

,

,

,





en donde las líneas onduladas indican el punto de unión covalente al resto del compuesto conjugado ligando-fármaco.

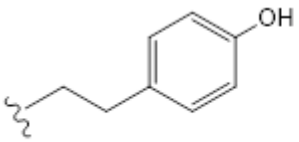
En algunas modalidades, la unidad conectora A es

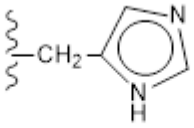


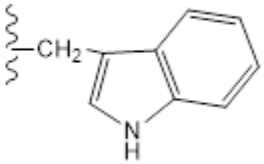
en donde

cada R^{100} se selecciona independientemente de hidrógeno o -alquilo de C_1-C_3;

R^{111} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, *p*-hidroxibencilo, metilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_3NHCOCH_3$, $-(CH_2)_3NHCHO$, $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_4NHCOCH_3$, $-(CH_2)_4NHCHO$, $-(CH_2)_3NHCONH_2$, $-(CH_2)_4NHCONH_2$, $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, 2-piridilmetil-, 3-piridilmetil-, 4-piridilmetil-,



,


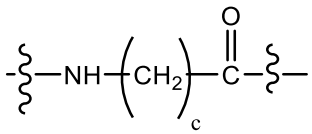
y


;

cada subíndice c es un número entero seleccionado independientemente de 1 y 10; y

las líneas onduladas indican la unión de la Unidad Conectora al resto del compuesto conjugado ligando-fármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, la unidad conectora A es

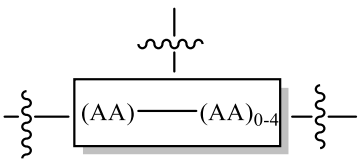


;

c es un número entero que varía de 1 a 6; y

las líneas onduladas indican el sitio de unión al resto del compuesto conjugado ligando-fármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, A es un enlace.

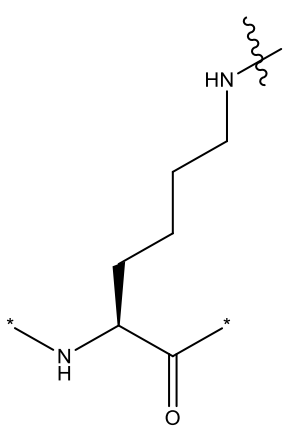
En algunas modalidades, B es 

;

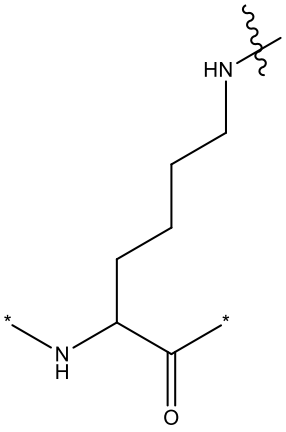
cada AA es independientemente un aminoácido proteinogénico o no proteinogénico; y

las líneas onduladas indican puntos de unión al resto del compuesto conjugado ligando-fármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, B es un aminoácido. En algunas modalidades, B es



o

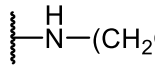


;

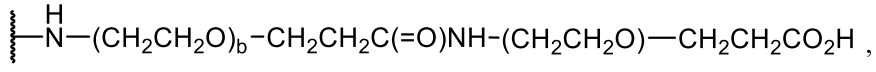
la línea ondulada indica el punto de unión al Agente de Partición S*; y

los asteriscos indican puntos de unión al resto del compuesto conjugado ligando-fármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

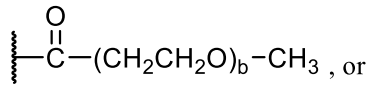
En algunas modalidades, el agente de partición S^* es una unidad de polietilenglicol (PEG), una unidad de ciclodextrina, una poliamida, un péptido hidrofílico, un polisacárido o un dendrímero. En algunas modalidades, el agente separador S^* es una unidad de PEG que comprende de 4 a 72 (CH_2CH_2O) subunidades. En algunas modalidades, la unidad de PEG es



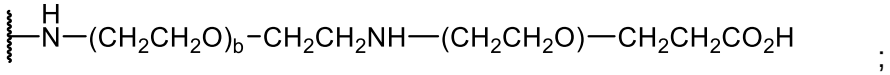
,



,



, or



;

b se selecciona del grupo que consiste de 4 a 36; y

las líneas onduladas indican el sitio de unión al resto del compuesto conjugado ligando-fármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

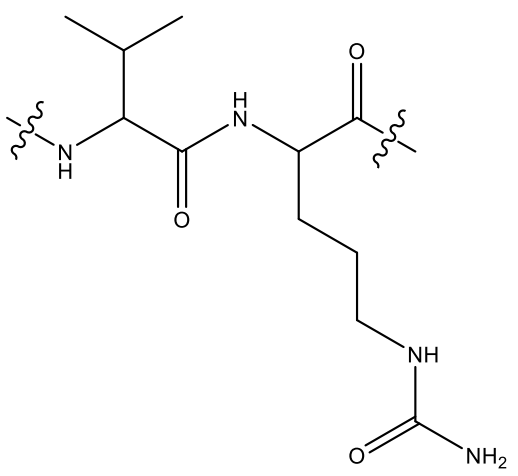
En algunas modalidades, el enlazador liberable RL es

$–(AA)_{1\text{-}12}–$; y

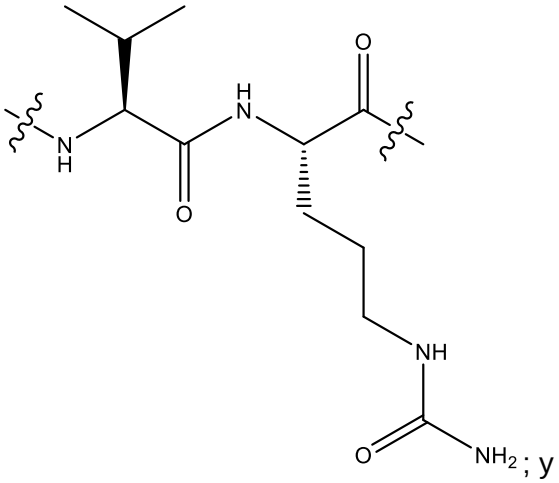
cada AA es independientemente un aminoácido proteinogénico o no proteinogénico.

En algunas modalidades, el enlazador liberable RL es $\text{-}AA_1\text{-}AA_2\text{-}$ o $–AA_1\text{-}AA_2\text{-}AA_3–$, en donde AA_1 está unida a la unidad ensanchadora Z o a la unidad conectora A.

En algunas modalidades, el enlazador liberable RL es



o

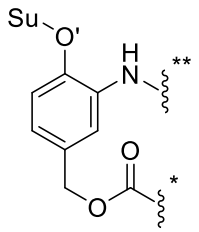


; y

la línea ondulada adyacente al grupo -NH- indica la unión a la Unidad Ensanchadora Z o a la Unidad Conectora A y la línea ondulada adyacente al grupo -C(=O)- indica la unión a la Unidad Espaciadora Y o a la Unidad de Fármaco D.

En algunas modalidades, el enlazador liberable RL es un glucósido.

En algunas modalidades, el enlazador liberable RL es



en donde

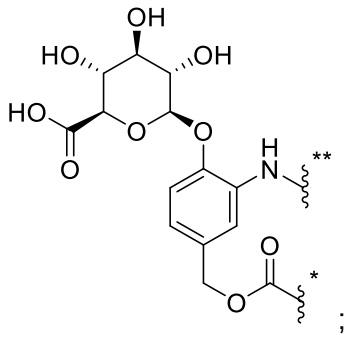
Su es una forma hexosa un monosacárido;

O' representa el átomo de oxígeno de un enlace glicosídico que es capaz de ser escindido por una glicosidasa;

la línea ondulada marcada con un único asterisco (*) indica el sitio de unión covalente a D; y

la línea ondulada marcada con un doble asterisco (**) indica el sitio de unión covalente al resto de Q.

En algunas modalidades, el enlazador liberable RL es

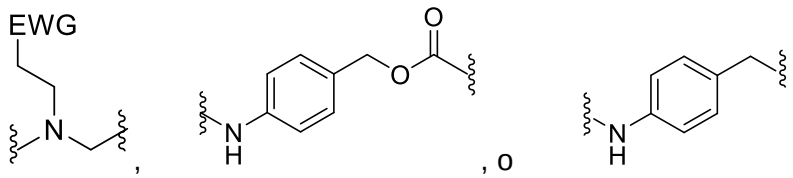


;

la línea ondulada marcada con un único asterisco (*) indica el sitio de unión covalente a D; y

la línea ondulada marcada con un doble asterisco (**) indica el sitio de unión covalente al resto de Q.

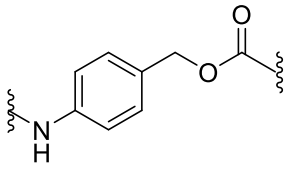
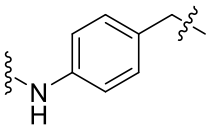
En algunas modalidades, la unidad espaciadora Y es



en donde EWG es un grupo que atrae electrones; y

las líneas onduladas indican el sitio de unión al resto del compuesto conjugado ligando-fármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, la unidad espaciadora Y es

 o  ; y

las líneas onduladas indican el sitio de unión al resto del compuesto conjugado ligando-fármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

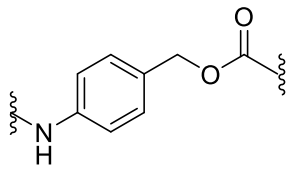
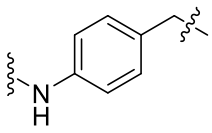
En algunas modalidades,

R^{17} es alquileno de C_1-C_{10};

A es un enlace;

RL es $–AA_1$-$AA_2–$;

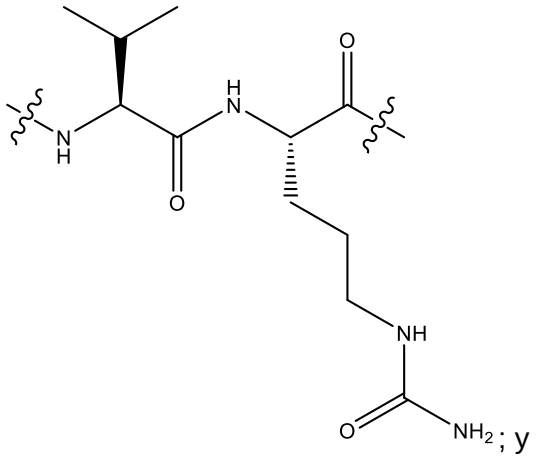
AA_1 y AA_2 son cada uno independientemente un aminoácido proteinogénico;

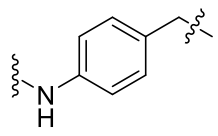
Y es  o  ; y

las líneas onduladas indican el sitio de unión al resto del compuesto conjugado ligando-fármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

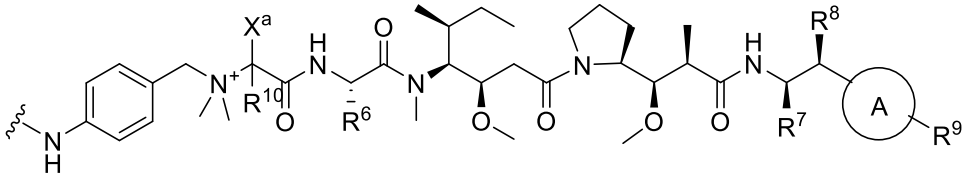
En algunas modalidades,

A es un enlace;

RL es  ; y

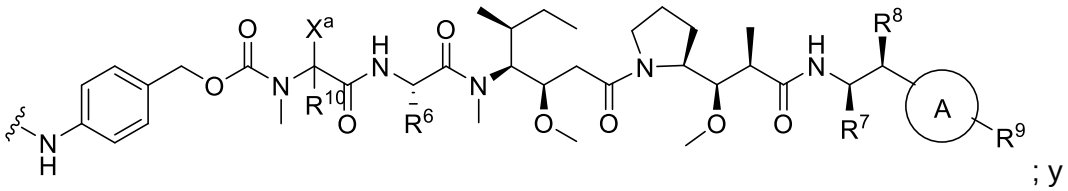
Y es  .

En algunas modalidades, Y-D es

 ; y

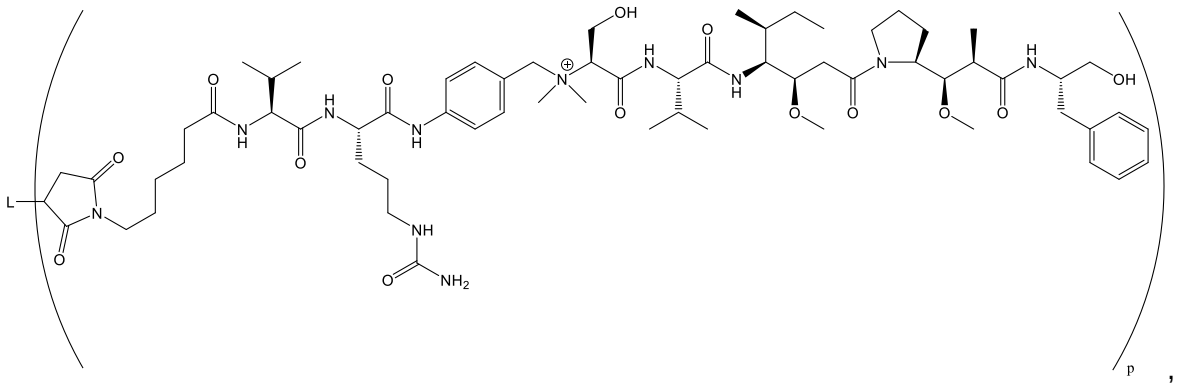
la línea ondulada indica el sitio de unión al resto del compuesto conjugado ligando-fármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

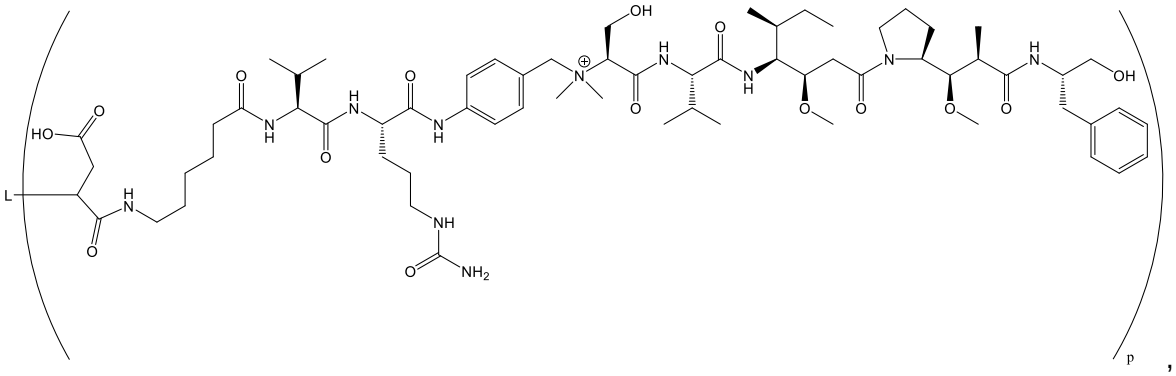
En algunas modalidades, Y-D es

 ; y

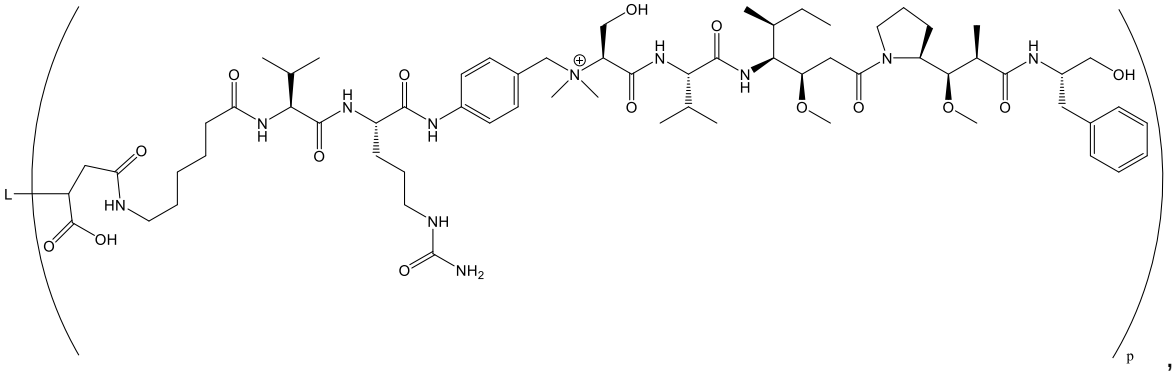
la línea ondulada indica el sitio de unión al resto del compuesto conjugado ligando-fármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto es

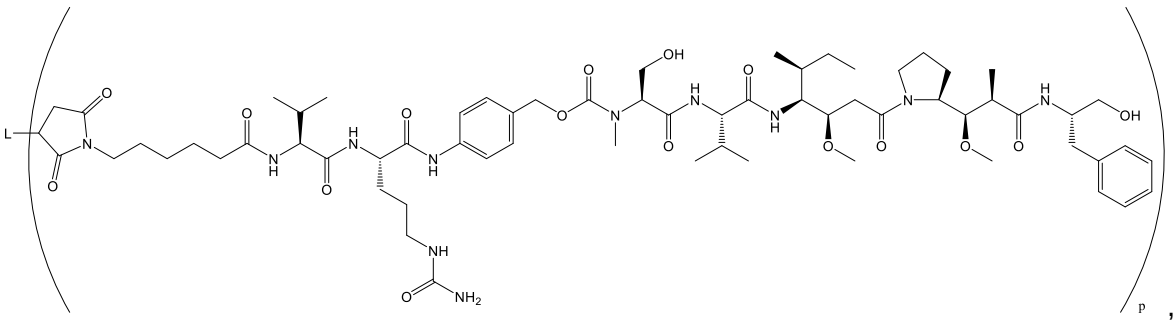
 ,



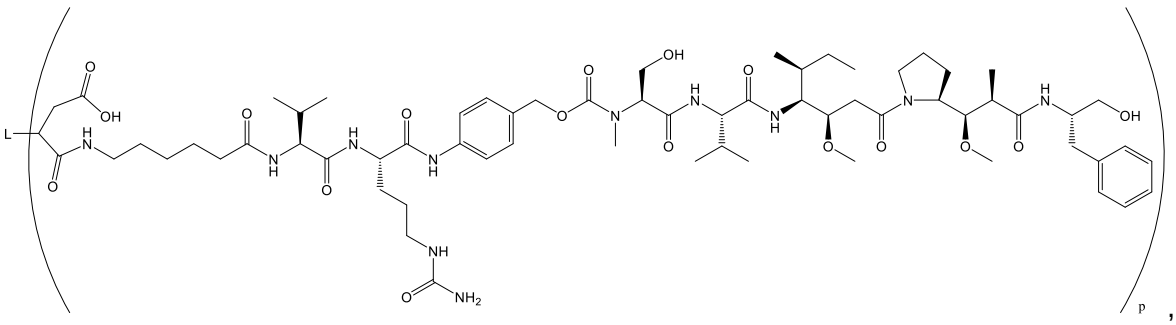
p ,



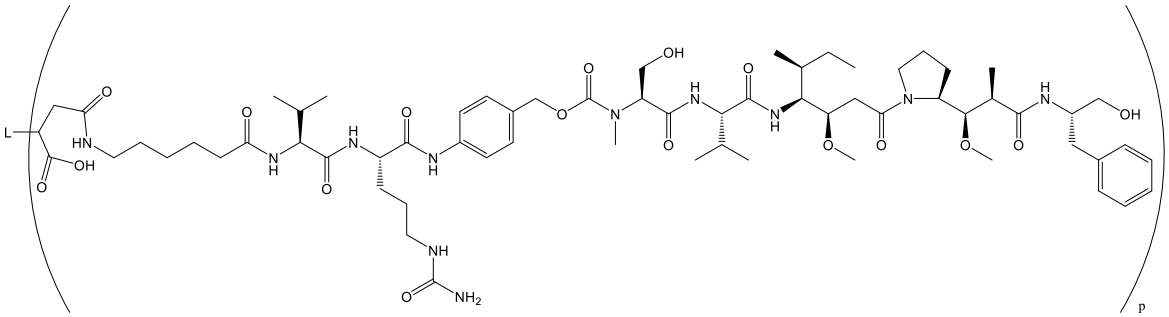
p ,



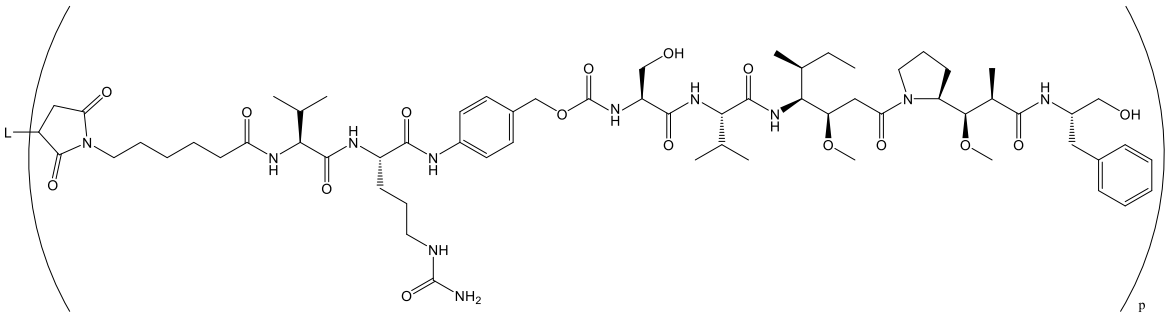
p ,



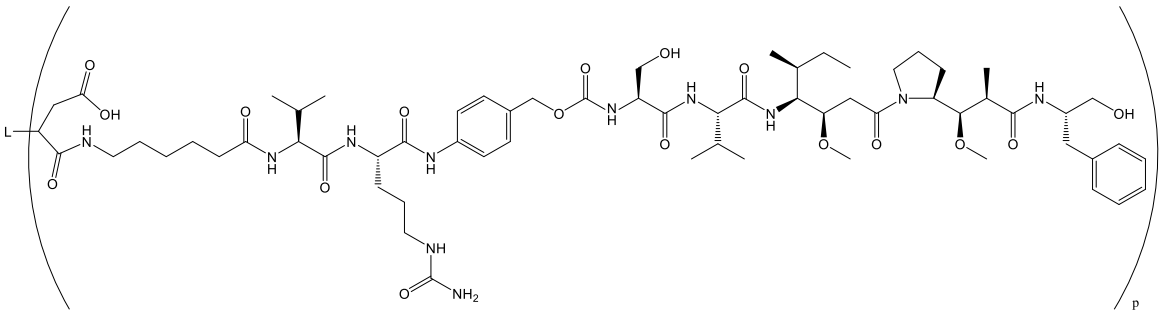
p ,



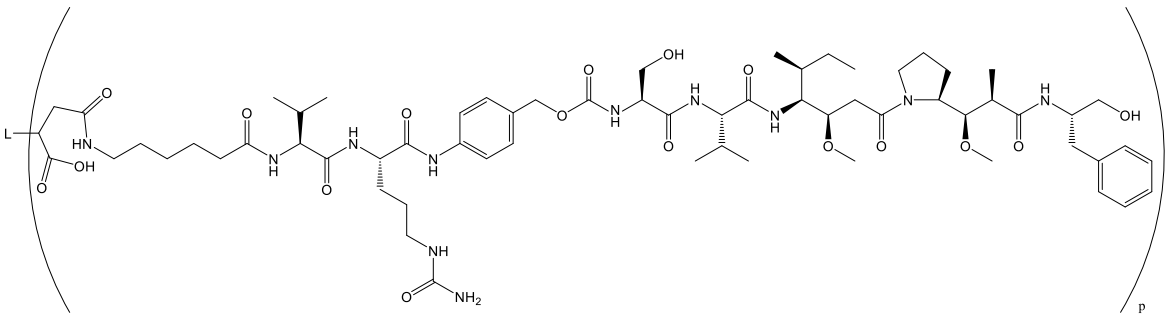
,



,



o



, o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, el compuesto conjugado ligando-fármaco es un compuesto de la Tabla 3.

En algunas modalidades, p es un número entero que varía de 2 a 6. En algunas modalidades, p es 4.

También se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que

comprende un compuesto conjugado ligando-fármaco como se describe en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición comprende una pluralidad de compuestos conjugados ligando-fármaco con una carga media de fármaco de 2 a 8. En algunas modalidades, la carga media de fármaco es de aproximadamente 4. En algunas modalidades, la carga media de fármaco es de 3,5 a 4,5.

También se proporciona en el presente documento un método para tratar el cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto conjugado ligando-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 66-96, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesite. En algunas modalidades, el sujeto tolera mejor el tratamiento con el compuesto de conjugado ligando-fármaco que el tratamiento con otro compuesto de conjugado ligando-fármaco en dosis terapéuticamente eficaces. En algunas modalidades, el otro compuesto conjugado ligando-fármaco comprende una unidad de fármaco monometil auristatina E o monometil auristatina F.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

FIGURA 1. Ilustra los datos de volumen tumoral medio *in vivo* de varios ADC Ag1 en el modelo de xenoinjerto de melanoma A2058.

FIGURA 2. Ilustra los datos de volumen tumoral medio *in vivo* para varios ADC h2A2 en el modelo de xenoinjerto de cáncer de faringe Detroit562.

FIGURA 3. Ilustra los datos del volumen tumoral medio *in vivo* para varios ADC cAC10 en el modelo de xenoinjerto de linfoma de Hodgkin mezclado con Karpas/KarpasBVR.

FIGURA 4. Ilustra los datos de volumen tumoral medio *in vivo* de varios ADC cAC10 en el modelo de xenoinjerto de linfoma de Hodgkin de Karpas.

FIGURA 5. Ilustra los datos de volumen tumoral medio *in vivo* de varios ADC cAC10 en el modelo de xenoinjerto de linfoma de Hodgkin de Karpas.

FIGURA 6. Resume los niveles plasmáticos de neutrófilos en el día 5 y en el día 8 tras la administración de ADC no vinculantes a ratas.

FIGURA 7. Resume los niveles de reticulocitos en los días 5 y 8 tras la administración de ADC no vinculantes a ratas.

FIGURA 8. Resume los niveles de plaquetas en el día 5 y en el día 8 tras la

administración de ADC no vinculantes a ratas.

FIGURA 9. Resume los niveles de aspartato transaminasa (AST) en el día 8 tras la administración de ADC no vinculantes a ratas.

FIGURA 10. Ilustra la eficacia de una variedad de ADC hCR011 y un ADC de control no vinculantes, medida en el modelo de xenoinjerto de melanoma WM2664.

FIGURA 11. Ilustra la eficacia de una variedad de ADC hCR011 y ADC de control no vinculantes medida en el modelo de xenoinjerto de melanoma SKMEL5.

FIGURA 12. Ilustra la eficacia de las ADC no vinculantes, Ag2 y hCR011 medida en el modelo de xenoinjerto de melanoma PDX_1.

FIGURA 13. Ilustra la eficacia de las ADC no vinculantes, Ag2 y hCR011 medida en el modelo de xenoinjerto de melanoma PDX_4.

FIGURA 14. Ilustra la eficacia de las ADC no vinculantes, Ag2 y hCR011 medida en el modelo de xenoinjerto PDX_3 NSCLC.

FIGURA 15. Ilustra la eficacia de las ADC no vinculantes, Ag2 y hCR011 medida en el modelo de xenoinjerto PDX_2 NSCLC.

FIGURA 16. Resume la actividad antitumoral de 6 ADC hCR011 utilizando AUC,3.

FIGURA 17. Resume los niveles plasmáticos de neutrófilos en la línea base, el día 4, el día 15 y el día 29 tras la administración de ADC hCR011 a monos cynomologous.

FIGURA 18. Resume los niveles de reticulocitos en la línea base, el día 4, el día 15 y el día 29 tras la administración de ADC hCR011 a monos cynomologous.

FIGURA 19. Resume los niveles de plaquetas en la línea base, el día 4, el día 15 y el día 29 tras la administración de ADC hCR011 a monos cynomologous.

FIGURA 20. Resume los niveles de aspartato transaminasa en la línea base y el día 8 tras la administración de ADC hCR011 a monos cynomologous.

FIGURA 21. Muestra los recuentos de neutrófilos a partir de muestras de sangre tomadas antes de la dosis y después de la dosis en el Día 8.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Una clase de fármacos de interés para su uso en conjugados ligando-fármaco son las auristatinas. Se ha demostrado que las auristatinas son cargas útiles eficaces en algunos conjugados ligando-fármaco (LDC por sus siglas en inglés), pero se cree que su hidrofobicidad puede contribuir a la toxicidad fuera de la diana debido al aumento de la permeabilidad y a la elevada actividad bystander de la auristatina libre. Además, las cargas útiles hidrófobas, tales como las auristatinas, pueden aumentar la hidrofobicidad de la LDC, dando lugar a una rápida eliminación de la LDC del cuerpo de un sujeto. Por lo tanto, hay una necesidad de conjugados de aurisoténicos diseñados para tener una permeabilidad celular, farmacocinética y perfil de toxicidad optimizados.

Sin estar limitado por una teoría, se cree que los grupos hidrófilos de los compuestos de auristatina proporcionados en el presente documento influyen en las propiedades de los compuestos y de los conjugados resultantes *(por ejemplo*, conjugados ligando-fármaco). Se cree que los grupos hidrófilos aumentan la eficacia de los conjugados resultantes de dos maneras. Los conjugados que comprenden un grupo hidrofílico de auristatina pueden mejorar la exposición del tumor a la Unidad de Fármaco debido a la disminución del aclaramiento plasmático, y pueden demostrar simultáneamente una toxicidad reducida fuera de la diana debido a la disminución de la permeabilidad celular del fármaco libre después de que se libere del conjugado.

I. Definiciones

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y frases utilizados en el presente documento tienen el significado que se indica a continuación. Cuando se utilizan nombres comerciales en el presente documento, el nombre comercial incluye la formulación del producto, el medicamento genérico y el ingrediente o ingredientes farmacéuticos activos del producto de nombre comercial, a menos que el contexto indique lo contrario.

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado comúnmente entendido por un experto en la materia a la que se refiere esta divulgación. Por ejemplo, el Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2ª ed. 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 5ª ed. 2013, Academic Press; y el Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, 2ª ed. 2006, Oxford University Press, proporcionan a un experto un diccionario general de muchos de los términos utilizados en esta divulgación.

A menos que el contexto requiera lo contrario o se indique expresamente, los términos en singular incluirán los plurales y los términos en plural incluirán los singulares.

Se entiende que los aspectos y las modalidades de la invención descritos en el presente documento incluyen "que comprenden", "que consisten en" y/o "que consisten esencialmente en" aspectos y modalidades.

Tal como se utilizan en el presente documento, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" deben entenderse referidas a "uno o más" de cualquier componente recitado o enumerado, a menos que se indique lo contrario.

El término "aproximadamente" se refiere a un valor o composición que se encuentra dentro de un intervalo de error aceptable para el valor o composición en particular, según lo determinado por un experto en la materia, que dependerá en parte de cómo se mide o determina el valor o composición, *es decir*, de las limitaciones del sistema de medición. Como se entiende por un experto en la materia, la referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) modalidades que se dirigen a ese valor o parámetro per se. Por ejemplo, la descripción referida a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X".

Tal como se describe en el presente documento, debe entenderse que cualquier intervalo de concentración, intervalo de porcentaje, intervalo de relación o intervalo de número entero incluye el valor de cualquier número entero dentro del intervalo mencionado y, cuando proceda, fracciones del mismo (tal como la décima y la centésima parte de un número entero), a menos que se indique lo contrario.

Cuando se utiliza un nombre comercial en el presente documento, la referencia al nombre comercial también se refiere a la formulación del producto, al fármaco genérico y al ingrediente o ingredientes farmacéuticos activos del producto de nombre comercial, a menos que el contexto indique lo contrario.

El término "y/o", cuando se utiliza en el presente documento, debe entenderse como la divulgación específica de cada una de las dos características o componentes especificados, con o sin la otra. Por lo tanto, el término "y/o" utilizado en una frase como "A y/o B" en el presente documento se pretende que incluye "A y B", "A o B", "A" (solo) y "B" (solo). Asimismo, el término "y/o" utilizado en una frase tal como "A, B, y/o C" pretende abarcar cada uno de los siguientes aspectos: A, B, y C; A, B, o C; A o C; A o B; B o C; A y C; A y B; B y C; A (solo); B

(solo); y C (solo).

El término "anticuerpo", tal como se usa en el presente documento, se utiliza en el sentido más amplio y abarca específicamente los anticuerpos monoclonales intactos, los anticuerpos policlonales, los anticuerpos monoespecíficos, los anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, los anticuerpos biespecíficos) y los fragmentos de anticuerpos (es decir, los fragmentos de unión a antígeno) que conservan, al menos en parte, una o más de las actividades biológicas deseadas del anticuerpo de longitud completa, por ejemplo, la afinidad por su antígeno afín. La forma nativa de un anticuerpo es un tetrámero y consiste en dos pares idénticos de cadenas de inmunoglobulina, cada par tiene una cadena ligera y una cadena pesada. En cada par, las regiones variables de las cadenas ligera y pesada (V_L y V_H) juntas son las principales responsables de la unión a un antígeno. Los dominios variables de las cadenas ligera y pesada consisten en una región marco interrumpida por tres regiones hipervariables, también denominadas "regiones determinantes de la complementariedad" o "CDR (por sus siglas en inglés)" En algunos aspectos, las regiones constantes son reconocidas por e interactúan con el sistema inmunitario (véase, por ejemplo, Janeway *et al.* 2001, *Immunol. Biology, 5th Ed*. Garland Publishing, Nueva York). Los anticuerpos en el presente documento son de cualquier tipo (por ejemplo, IgG, IgE, IgM, IgD e IgA), clase (por ejemplo, IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1 e IgA_2) o subclase. En algunos aspectos, el anticuerpo se deriva de una especie adecuada. En algunas modalidades, el anticuerpo es de origen humano o murino. En algunos aspectos, el anticuerpo es humano, humanizado o quimérico. Un anticuerpo puede ser humano, humanizado, quimérico y/o madurado por afinidad, así como un anticuerpo de otras especies, por ejemplo, ratón y conejo, *etc.* El término "anticuerpo" incluye, por ejemplo, un producto polipeptídico de las células B dentro de la clase de polipéptidos inmunoglobulina que es capaz de unirse a un antígeno molecular específico y está compuesto por dos pares idénticos de cadenas polipeptídicas, en donde cada par tiene una cadena pesada (aproximadamente 50-70 kDa) y una cadena ligera (aproximadamente 25 kDa), cada porción aminoterminal de cada cadena incluye una región variable de aproximadamente 100 a aproximadamente 130 o más aminoácidos, y cada porción carboxi-terminal de cada cadena incluye una región constante. Véase, por ejemplo, Antibody Engineering (Borrebaeck ed. 2ª ed. 1995); y Kuby, Immunology (3ª ed. 1997). El término "anticuerpo" también incluye, pero no se limita a, anticuerpos sintéticos, anticuerpos producidos recombinantemente, anticuerpos camelizados, intracuerpos, anticuerpos antiidiotípicos (anti-Id) y fragmentos funcionales (por ejemplo, fragmentos de unión a antígeno) de cualquiera de los anteriores, que se refiere a una porción de un polipéptido de cadena pesada y/o ligera de anticuerpo que retiene parte o toda la actividad de unión del

anticuerpo del que se derivó el fragmento. Ejemplos no limitantes de fragmentos funcionales (p. ej. fragmentos de unión a antígeno) incluyen Fv de cadena única (scFv por sus siglas en inglés) (p. ej. que incluyen monoespecíficos, biespecíficos, etc.), fragmentos Fab, fragmentos F(ab'), fragmentos $F(ab)_2$, fragmentos $F(ab')_2$, Fv ligados a disulfuro (dsFv por sus siglas en inglés), fragmentos Fd, fragmentos Fv, diabodies, triabodies, tetrabodies y minibodies. En particular, los anticuerpos proporcionados en el presente documento incluyen moléculas de inmunoglobulina y porciones inmunológicamente activas de moléculas de inmunoglobulina, por ejemplo, dominios de unión a antígeno o moléculas que contienen un sitio de unión a antígeno que se une a un antígeno (por ejemplo, uno o más CDR de un anticuerpo). Tales fragmentos de anticuerpos pueden encontrarse, por ejemplo, en Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual (1989); Mol. Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference (Myers ed. 1995); Huston *et al.* 1993, Cell Biophysics 22:189-224; Plückthun y Skerra, 1989, Meth. Enzymol. 178:497-515; y Day, Advanced Immunochemistry (2ª ed. 1990). Los anticuerpos proporcionados en el presente documento pueden ser de cualquier clase (por ejemplo, IgG, IgE, IgM, IgD e IgA) o de cualquier subclase (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2) de molécula de inmunoglobulina.

El término "anticuerpo monoclonal", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un anticuerpo obtenido a partir de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales que componen la población son idénticos excepto por posibles mutaciones naturales que están presentes, en algunos aspectos, en cantidades menores. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos, ya que se dirigen contra un único sitio antigénico. El modificador "monoclonal" indica el carácter del anticuerpo como siendo obtenido de una población sustancialmente homogénea de anticuerpos y no debe interpretarse como que requiere la producción del anticuerpo por un método particular.

Un "anticuerpo intacto" es aquel que comprende una región variable de unión al antígeno, así como un dominio constante de cadena ligera (C_L) y dominios constantes de cadena pesada, C_H1, C_H2, C_H3, y C_H4, según corresponda a la clase de anticuerpo. En algunos aspectos, los dominios constantes son dominios constantes de secuencia nativa (por ejemplo, dominios constantes de secuencia nativa humana) y en otros aspectos son variantes de secuencia de aminoácidos de los mismos.

Un "fragmento de anticuerpo" comprende una porción de un anticuerpo intacto, que comprende la región variable o de unión al antígeno del mismo. Los ejemplos de fragmentos

de anticuerpos incluyen fragmentos Fab, Fab', $F(ab')_2$ y Fv, diabodies, triabodies, tetrabodies, anticuerpos lineales, moléculas de anticuerpo de cadena única, scFv, scFv-Fc, fragmentos de anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmento(s) de anticuerpo, un fragmento(s) producido(s) por una biblioteca de expresión Fab, o fragmentos de unión a epítopos de cualquiera de los anteriores que se unen inmunoespecíficamente a un antígeno diana (por ejemplo, un antígeno de células cancerosas, un antígeno vírico o un antígeno microbiano).

Un "fragmento de unión a antígeno" (o simplemente "fragmento") o "dominio de unión a antígeno" de una proteína de unión a antígeno (por ejemplo, un anticuerpo), tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a uno o más fragmentos de una proteína de unión a antígeno (por ejemplo, un anticuerpo), independientemente de cómo se hayan obtenido o sintetizado, que conservan la capacidad de unirse específicamente al antígeno unido por la proteína de unión a antígeno completa. Ejemplos de fragmentos de anticuerpos incluyen, pero no se limitan a, Fv; Fab; Fab'; Fab'-SH; $F(ab')_2$; diabodies; anticuerpos lineales; moléculas de anticuerpo de cadena única (por ejemplo, scFv); y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos. Un fragmento "Fv" incluye un dímero no unido covalentemente de un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera. Un fragmento "Fab" incluye, el dominio constante de la cadena ligera y el primer dominio constante (C_{H1}) de la cadena pesada, además de los dominios variables de las cadenas pesada y ligera del fragmento Fv. Un fragmento "$F(ab')_2$" incluye dos fragmentos Fab unidos, cerca de la región bisagra, por enlaces disulfuro.

Un "antígeno" es una entidad a la que se une específicamente un anticuerpo.

Los términos "unión específica" y "se une específicamente" significan que el anticuerpo o derivado de anticuerpo se unirá, de forma altamente selectiva, con su epítopo correspondiente de un antígeno diana y no con la multitud de otros antígenos. Típicamente, el anticuerpo o derivado de anticuerpo se une con una afinidad de al menos aproximadamente $1x10^{-7}$ M, y preferiblemente de 10^{-8} M a 10^{-9} M, 10^{-10} M, 10^{-11} M, o 10^{-12} M y se une al antígeno predeterminado con una afinidad que es al menos dos veces mayor que su afinidad de unión a un antígeno no específico (por ejemplo, BSA, caseína) distinto del antígeno predeterminado o un antígeno estrechamente relacionado.

Los términos "inhibe" o "inhibición de" significan que reduce en una cantidad medible o que impide por completo.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un

conjugado eficaz para tratar una enfermedad o trastorno en un mamífero. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del conjugado puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir*(es decir,* ralentizar hasta cierto punto y preferiblemente detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, hasta cierto punto, el crecimiento tumoral; y/o aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados al cáncer. En algunos aspectos, el fármaco inhibe el crecimiento y/o mata la célula cancerosa existente. En algunos aspectos, el fármaco es citostático y/o citotóxico. En el caso de la terapia contra el cáncer, la eficacia se mide con herramientas comúnmente disponibles. En algunos aspectos, la eficacia se mide evaluando el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TTP por sus siglas en inglés) y/o determinando la tasa de respuesta (RR por sus siglas en inglés).

Tal como se utilizan en el presente documento, el "Porcentaje (%) de identidad de secuencia de aminoácidos" y "homología" con respecto a una secuencia de péptido, polipéptido o proteína de unión a antígeno (por ejemplo, anticuerpo) se definen como el porcentaje de residuos de aminoácidos en una secuencia candidata que son idénticos a los residuos de aminoácidos en la secuencia específica de péptido o polipéptido, después de alinear las secuencias e introducir huecos, si es necesario, para lograr el máximo porcentaje de identidad de secuencia, y sin considerar ninguna sustitución conservadora como parte de la identidad de secuencia. La alineación con el fin de determinar el porcentaje de identidad de secuencia de aminoácidos puede lograrse de varias maneras que están dentro de la habilidad en el arte, por ejemplo, utilizando software informático disponible públicamente como BLAST, BLAST-2, ALIGN o MEGALIGN™ (DNASTAR). Los expertos en la materia pueden determinar los parámetros adecuados para medir la alineación, incluidos los algoritmos necesarios para lograr la máxima alineación en toda la longitud de las secuencias comparadas. Por ejemplo, el % de identidad de secuencia de una determinada secuencia de aminoácidos A a, con, o frente a una determinada secuencia de aminoácidos B (que puede expresarse alternativamente como una determinada secuencia de aminoácidos A que tiene o comprende un determinado % de identidad de secuencia a, con, o frente a una determinada secuencia de aminoácidos B) se calcula del siguiente modo:

100 veces la fracción X/Y

donde X es el número de residuos de aminoácidos marcados como coincidencias idénticas por la secuencia en el alineamiento de A y B de dicho programa, y donde Y es el

número total de residuos de aminoácidos en B. A menos que se indique específicamente lo contrario, todos los valores de % de identidad de secuencia de aminoácidos utilizados en el presente documento se calculan de acuerdo con esta fórmula utilizando el programa informático ALIGN-2. Se apreciará que cuando la longitud de la secuencia de aminoácidos A no sea igual a la longitud de la secuencia de aminoácidos B, el % de identidad de secuencia de A con respecto a B no será igual al % de identidad de secuencia de B con respecto a A.

El término "sustancial" o "sustancialmente" se refiere a una mayoría, es decir, >50 % de una población, de una mezcla o de una muestra, preferiblemente más del 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de una población.

El término "actividad citotóxica" se refiere a un efecto de destrucción celular de un fármaco o compuesto de conjugado ligando-fármaco o un metabolito intracelular de un compuesto de conjugado ligando-fármaco. En algunos aspectos, la actividad citotóxica se expresa como el valor IC_{50}, que es la concentración (molar o en masa) por unidad de volumen a la que sobrevive la mitad de las células.

El término "actividad citostática" se refiere a un efecto antiproliferativo de un fármaco o compuesto de conjugado ligando-fármaco o un metabolito intracelular de un compuesto de conjugado ligando-fármaco.

El término "agente citotóxico", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una sustancia que tiene actividad citotóxica y provoca la destrucción de las células. El término pretende incluir agentes quimioterapéuticos y toxinas, tales como toxinas de moléculas pequeñas o toxinas enzimáticamente activas de origen bacteriano, fúngico, vegetal o animal, incluidos sus análogos sintéticos y derivados.

El término "agente citostático", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una sustancia que inhibe una función de las células, incluido el crecimiento o la multiplicación celular. Los agentes citostáticos incluyen inhibidores tales como inhibidores de proteínas, por ejemplo, inhibidores enzimáticos. Los agentes citostáticos tienen actividad citostática.

Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren a o describen la condición o trastorno fisiológico en mamíferos que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o varias células cancerosas.

El término "inmunoglobulina" se refiere a una clase de glicoproteínas estructuralmente

relacionadas que constan de dos pares de cadenas polipeptídicas, un par de cadenas ligeras (L) de bajo peso molecular y un par de cadenas pesadas (H), las cuatro interconectadas por enlaces disulfuro. La estructura de las inmunoglobulinas está bien caracterizada. Véase, por ejemplo, Fundamental Immunology (Paul, W. ed. 7ª ed. Raven Press, N .Y.). Raven Press, N .Y. (2013)). Brevemente, cada cadena pesada comprende típicamente una región variable de cadena pesada (abreviada en el presente documento como V_H o VH) y una región constante de cadena pesada (C_H o CH). La región constante de cadena pesada comprende normalmente tres dominios, C_H1, C_H2, y C_H3. Las cadenas pesadas están generalmente interconectadas mediante enlaces disulfuro en la llamada "región bisagra" Cada cadena ligera comprende típicamente una región variable de cadena ligera (abreviada en el presente documento como V_L o VL) y una región constante de cadena ligera (C_L o CL). La región constante de la cadena ligera comprende normalmente un dominio, C_L. El CL puede ser de isotipo κ (kappa) o λ (lambda). Los términos "dominio constante" y "región constante" se utilizan indistintamente en el presente documento. Una inmunoglobulina puede derivar de cualquiera de los isotipos comúnmente conocidos, incluyendo, pero no limitándose a IgA, IgA secretora, IgG e IgM. Las subclases de IgG también son bien conocidas por los expertos en la materia e incluyen, pero no se limitan a, las IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 humanas. "Isotipo" se refiere a la clase o subclase de anticuerpos (por ejemplo, IgM o IgG1) que se codifica por los genes de la región constante de la cadena pesada.

El término "región hipervariable" o "HVR", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a cada una de las regiones de un dominio variable de anticuerpo que son hipervariables en secuencia. Los HVR pueden formar bucles estructuralmente definidos ("bucles hipervariables"). Generalmente, los anticuerpos nativos de cuatro cadenas comprenden seis HVR; tres en la VH (H1, H2, H3), y tres en la VL (L1, L2, L3). En los anticuerpos nativos, H3 y L3 presentan la mayor diversidad de los seis HVR, y se cree que H3 en particular desempeña un papel único a la hora de conferir una especificidad fina a los anticuerpos. Véase, por ejemplo, Xu et al. Immunity 13:37-45 (2000); Johnson y Wu, en Methods in Molecular Biology 248:1 -25 (Lo, ed. Human Press, Totowa, NJ, 2003). De hecho, los anticuerpos naturales de camélidos que consisten únicamente de una cadena pesada son funcionales y estables en ausencia de cadena ligera. Véase, por ejemplo, Hamers-Casterman et al. Nature 363:446-448 (1993); Sheriff et al. Nature Struct. Biol. 3:733-736 (1996).

Los HVR comprenden generalmente residuos de aminoácidos de los bucles hipervariables y/o de las "regiones determinantes complementarias" (CDR), siendo las CDR las de mayor variabilidad de secuencia y/o implicadas en el reconocimiento de antígenos. Se

conocen en la técnica diversos esquemas para definir los límites de un CDR determinado. Por ejemplo, las Regiones Determinantes de la Complementariedad (CDR) de Kabat se basan en la variabilidad de la secuencia y son las más utilizadas (Kabat et at. Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)). Chothia se refiere en cambio a la ubicación de los bucles estructurales (Chothia y Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)). Los CDR de AbM representan un compromiso entre los CDR de Kabat y los bucles estructurales de Chothia y son utilizados por el software de modelado de anticuerpos AbM de Oxford Molecular. Los CDR "de contacto" se basan en un análisis de las estructuras cristalinas complejas disponibles. En las referencias siguientes se proporcionan detalles adicionales sobre los esquemas anteriores, así como otras convenciones de numeración: Al-Lazikani et al. (1997) J. Mol. Biol. 273: 927-948 (esquema de numeración "Chothia"); MacCallum et al. (1996) J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), (esquema de numeración "Contact"); Lefranc M-P. et al. (2003) Dev. Comp. Immunol. 27:55-77 (esquema de numeración "IMGT"); y Honegger A. & Pluckthun A. (2001) J. Mol/ Biol. 309:657-70, (esquema de numeración AHo).

En algunas modalidades, las regiones HVR y las secuencias asociadas son las mismas que las regiones CDR y las secuencias asociadas basadas en una de las convenciones de numeración anteriores. Como tal, los residuos de HVR y/o CDR ejemplares se resumen en la Tabla D1 a continuación.

Tabla D1: Resumen de los diferentes esquemas de numeración de los CDR.

Bucle	IMGT	Kabat	AbM	Chothia	Contact
CDR-H1	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35
CDR-H2	56-65	50-65	50-58	52-56	47-58
CDR-H3	105-117	95-102	95-102	95-102	93-101
CDR-L1	27-38	24-34	24-34	24-34	30-36

CDR-L2	56-65	50-56	50-56	50-56	46-55
CDR-L3	105-117	89-97	89-97	89-97	89-96

En algunas modalidades, los HVR pueden comprender HVR extendidos como se indica a continuación: 24-36 o 24-34 (L1), 46-56 o 50-56 (L2) y 89-97 o 89-96 (L3) en la VL y 26-35 (H1), 50-65 o 49-65 (H2) y 93-102, 94-102, o 95-102 (H3) en la VH. Los residuos del dominio variable se numeran de acuerdo con Kabat et al, supra, para cada una de estas definiciones.

A menos que se especifique lo contrario, debe entenderse que los términos "CDR" y "región determinante complementaria" de un anticuerpo dado o de una región del mismo, tal como una región variable, así como CDR individuales (por ejemplo, "CDR-H1, CDR-H2") del anticuerpo o de la región del mismo, abarcan la región determinante complementaria definida por cualquiera de los esquemas conocidos descritos en el presente documento anteriormente. En algunos casos, se especifica el esquema de identificación de un CDR particular o CDR, tal como el CDR definido por el método IMGT, Kabat, AbM, Chothia o Contact. En otros casos, se indica la secuencia particular de aminoácidos de una CDR.

Así, en algunas modalidades, la proteína de unión a antígeno comprende CDR y/o HVR según lo definido por el sistema IMGT. En otras modalidades, la proteína de unión a antígeno comprende CDR o HVR según la definición del sistema Kabat. En otras modalidades, la proteína de unión a antígeno comprende CDR o HVR según lo definido por el sistema AbM. En otras modalidades, la proteína de unión a antígeno comprende CDR o HVR según lo definido por el sistema Chothia. En otras modalidades, la proteína de unión a antígeno comprende CDR o HVR según lo definido por el sistema IMGT.

El término "región variable" o "dominio variable" se refiere al dominio de una proteína de unión a antígeno (por ejemplo, un anticuerpo) de cadena pesada o ligera que interviene en la unión de la proteína de unión a antígeno (por ejemplo, el anticuerpo) al antígeno. Las regiones o dominios variables de la cadena pesada y la cadena ligera (VH y VL, respectivamente) de una proteína de unión a antígeno, tal como un anticuerpo, pueden subdividirse a su vez en regiones de hipervariabilidad (o regiones hipervariables, que pueden ser hipervariables en secuencia y/o forma de bucles estructuralmente definidos), tal como las regiones hipervariables (HVR por sus siglas en inglés) o las regiones determinantes de la

complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco (FR por sus siglas en inglés). En general, hay tres HVR (HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3) o CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) en cada región variable de cadena pesada, y tres HVR (HVR-L1, HVR-L2, HVR-L3) o CDR en (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3) en cada región variable de cadena ligera. "Regiones marco" y "FR" son conocidas en la técnica para referirse a las porciones no-HVR o no-CDR de las regiones variables de las cadenas pesada y ligera. En general, hay cuatro FR en cada región variable de cadena pesada de longitud completa (FR-H1, FR-H2, FR-H3 y FR-H4), y cuatro FR en cada región variable de cadena ligera de longitud completa (FR-L1, FR-L2, FR-L3 y FR-L4). Dentro de cada VH y VL, tres HVR o CDR y cuatro FR se disponen normalmente desde el amino-terminal al carboxi-terminal en el siguiente orden: FR1, HVR1, FR2, HVR2, FR3, HVR3, FR4 en el caso de los HVR, o FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4 en el caso de los CDR (Véase también Chothia y Lesk *J. Mot. Biol*. 195, 901-917 (1987)). Un solo dominio VH o VL puede ser suficiente para conferir especificidad de unión al antígeno. Además, los anticuerpos que se unen a un antígeno concreto pueden aislarse utilizando un dominio VH o VL de un anticuerpo que se une al antígeno para cribar una biblioteca de dominios VL o VH complementarios, respectivamente. Véase, por ejemplo, Portolano et al. J. Immunol. 150:880-887 (1993); Clarkson et al. Nature 352:624-628 (1991).

El término "región variable de cadena pesada" (VH), tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una región que comprende la cadena pesada HVR-H1, FR-H2, HVR-H2, FR-H3 y HVR-H3. Por ejemplo, una región variable de cadena pesada puede comprender CDR-H1, FR-H2, CDR-H2, FR-H3 y CDR-H3 de cadena pesada. En algunas modalidades, una región variable de cadena pesada también comprende al menos una porción de un FR-H1 y/o al menos una porción de un FR-H4.

El término "región constante de cadena pesada", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una región que comprende al menos tres dominios constantes de cadena pesada, C_H1, C_H2, y C_H3. Las regiones constantes de cadena pesada ejemplares no limitantes incluyen γ, δ y α. Las regiones constantes de cadena pesada ejemplares no limitantes también incluyen ε y μ. Cada región constante pesada corresponde a un isotipo de anticuerpo. Por ejemplo, un anticuerpo que comprende una región constante γ es un anticuerpo IgG, un anticuerpo que comprende una región constante δ es un anticuerpo IgD, y un anticuerpo que comprende una región constante α es un anticuerpo IgA. Además, un anticuerpo que comprende una región constante μ es un anticuerpo IgM, y un anticuerpo que comprende una región constante ε es un anticuerpo IgE. Algunos isotipos pueden subdividirse

a su vez en subclases. Por ejemplo, los anticuerpos IgG incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos IgG1 (que comprenden una región constante γ_1), IgG2 (que comprenden una región constante γ_2), IgG3 (que comprenden una región constante γ_3), e IgG4 (que comprenden una región constante γ_4); Los anticuerpos IgA incluyen, pero no se limitan a, los anticuerpos IgA1 (que comprenden una región constante α_1) e IgA2 (que comprenden una región constante α_2); y los anticuerpos IgM incluyen, pero no se limitan a, los anticuerpos IgM1 e IgM2.

El término "cadena pesada" (HC), tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un polipéptido que comprende al menos una región variable de cadena pesada, con o sin una secuencia líder. En algunas modalidades, una cadena pesada comprende al menos una porción de una región constante de cadena pesada. El término "cadena pesada de longitud completa", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un polipéptido que comprende una región variable de cadena pesada y una región constante de cadena pesada, con o sin una secuencia líder.

El término "región variable de cadena ligera" (VL), tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una región que comprende la cadena ligera HVR-L1, FR-L2, HVR-L2, FR-L3 y HVR-L3. En algunas modalidades, la región variable de cadena ligera comprende CDR-L1, FR-L2, CDR-L2, FR-L3 y CDR-L3 de cadena ligera. En algunas modalidades, una región variable de cadena ligera también comprende un FR-L1 y/o un FR-L4.

El término "región constante de cadena ligera", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una región que comprende un dominio constante de cadena ligera, C_L. Las regiones constantes de cadena ligera ejemplares no limitantes incluyen λ y κ.

El término "cadena ligera" (LC), tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un polipéptido que comprende al menos una región variable de cadena ligera, con o sin una secuencia líder. En algunas modalidades, una cadena ligera comprende al menos una porción de una región constante de cadena ligera. El término "cadena ligera de longitud completa", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un polipéptido que comprende una región variable de cadena ligera y una región constante de cadena ligera, con o sin una secuencia líder.

El "sistema de numeración EU" o "índice EU" se utiliza generalmente para referirse a un residuo de la región constante de una cadena pesada de inmunoglobulina (por ejemplo, el índice EU reportado en Kabat et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed.

Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. 1991). El "índice EU según Kabat" se refiere a la numeración de residuos del anticuerpo IgG1 EU humano. A menos que se indique lo contrario en el presente documento, las referencias a números de residuos en el dominio constante de los anticuerpos se refieren a la numeración de residuos según el sistema de numeración EU.

El término "derivado" se refiere a una molécula (por ejemplo, una proteína de unión a antígeno tal como un anticuerpo o un fragmento del mismo) que incluye una modificación química distinta de una inserción, supresión o sustitución de aminoácidos (o ácidos nucleicos). En ciertas modalidades, los derivados comprenden modificaciones covalentes, incluyendo, pero no limitado a, enlaces químicos con polímeros, lípidos u otros restos orgánicos o inorgánicos. En ciertas modalidades, un derivado de una proteína de unión a antígeno particular puede tener una vida media circulante mayor que una proteína de unión a antígeno que no esté modificada químicamente. En ciertas modalidades, un derivado puede tener una capacidad de dirección mejorada para las células, tejidos y/u órganos deseados. En algunas modalidades, un derivado de una proteína de unión a antígeno se modifica covalentemente para incluir uno o más polímeros, incluyendo, pero no limitado a, monometoxi-polietilenglicol, dextrano, celulosa u otros polímeros basados en carbohidratos, poli-(N-vinil pirrolidona)-polietilenglicol, homopolímeros de propilenglicol, un copolímero de óxido de polipropileno/óxido de etileno, polioles polioxietilados (por ejemplo, glicerol) y alcohol polivinílico, así como mezclas de dichos polímeros. Véase, por ejemplo, Pat. US Nos. 4.640.835, 4.496.689, 4.301.144, 4.670.417, 4.791.192 y 4.179.337.

El término "competir" cuando se utiliza en el contexto de proteínas de unión a antígeno (por ejemplo, anticuerpos o fragmentos de los mismos) que compiten por el mismo epítopo significa competencia entre proteínas de unión a antígeno determinada por un ensayo en el que la proteína de unión a antígeno (por ejemplo, un anticuerpo o fragmento del mismo) sometida a prueba (por ejemplo, un anticuerpo de prueba) impide o inhibe (parcial o completamente) la unión específica de una proteína de unión a antígeno de referencia (por ejemplo, un anticuerpo de referencia) a un antígeno común (por ejemplo, gpNMB o un fragmento del mismo). Se pueden utilizar numerosos tipos de ensayos de unión competitiva para determinar si una proteína de unión a antígeno compite con otra, incluidos varios enfoques de biosensores sin etiquetas, tal como el análisis de resonancia de plasmón superficial (SPR por sus siglas en inglés) (véase, por ejemplo, Abdiche*, et al*. 2009, *Anal. Biochem*. 386:172-180; Abdiche, *et al*. 2012, *J. Immunol Methods* 382:101-116; y Abdiche, *et al*. 2014 *PLoS One* 9:e92451. Otros ensayos que pueden utilizarse incluyen:

radioinmunoensayo (RIA por sus siglas en inglés) directo o indirecto en fase sólida, inmunoensayo de enzima (EIA por sus siglas en inglés) directo o indirecto en fase sólida, ensayo de competición en sándwich (véase, por ejemplo, Stahli et al. 1983, *Methods in Enzymology* 9:242-253); EIA directo biotina-avidina en fase sólida (véase, por ejemplo, Kirkland et al. 1986*, J. Immunol*. 137:3614-3619) ensayo de etiquetado directo en fase sólida, ensayo sándwich de etiquetado directo en fase sólida (véase, por ejemplo, Harlow and Lane, 1988, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press); RIA de etiquetado directo en fase sólida utilizando etiqueta I-125 (véase, por ejemplo, Morel *et al*. 1988, *Mol. Immunol*. 25:7-15); EIA directa biotina-avidina en fase sólida (véase, por ejemplo, Cheung, *et al*. 1990, *Virology* 176:546-552); RIA directa etiquetada (Moldenhauer *et al*. 1990, *Scand. J. Immunol*. 32:77-82). Típicamente, la proteína de unión al antígeno de prueba está presente en exceso (por ejemplo, al menos 2x, 5x, 10x, 20x o 100x). Normalmente, cuando una proteína de unión a antígeno competidora está presente en exceso, inhibirá la unión específica de una proteína de unión a antígeno de referencia a un antígeno común en al menos un 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 100 %. En los casos en los que cada proteína de unión a antígeno (por ejemplo, un anticuerpo o fragmento del mismo) inhibe de forma detectable la unión de la otra proteína de unión a antígeno con su epítopo afín, ya sea en la misma, mayor o menor medida, se dice que las proteínas de unión a antígeno "compiten de forma cruzada" entre sí por la unión de su(s) epítopo(s) respectivo(s) o que se "bloquean de forma cruzada" entre sí. Normalmente, estos estudios de competencia cruzada se realizan utilizando las condiciones y métodos descritos anteriormente para los estudios de competencia y el grado de bloqueo es de al menos el 30 %, al menos el 40 % o al menos el 50 % en cada sentido.

Un anticuerpo "madurado por afinidad" se refiere a un anticuerpo con una o más alteraciones en una o más regiones hipervariables (HVR) en comparación con un anticuerpo progenitor que no posee tales alteraciones, resultando tales alteraciones en una mejora de la afinidad del anticuerpo por el antígeno. En algunos ejemplos, un anticuerpo madurado por afinidad se refiere a un anticuerpo con una o más alteraciones en una o más regiones determinantes de la complementariedad (CDR) en comparación con un anticuerpo progenitor que no posee tales alteraciones, resultando tales alteraciones en una mejora de la afinidad del anticuerpo por el antígeno.

Como se utiliza en el presente documento, el término "se une específicamente", "uniendo" o simplemente "se une" u otros términos relacionados en el contexto de la unión de una proteína de unión a antígeno a su antígeno diana significa que la proteína de unión a antígeno muestra esencialmente una unión de fondo a moléculas no diana. Sin embargo, una

proteína de unión a antígeno que se une específicamente a un antígeno diana (por ejemplo, gpNMB) puede dar reacciones cruzadas con la proteína correspondiente (tal como gpNMB) de especies diferentes.

El término "K_D" (M), tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la constante de equilibrio de disociación de una determinada interacción proteína de unión a antígeno-antígeno (por ejemplo, interacción anticuerpo-antígeno). La afinidad, tal y como se utiliza en el presente documento, y K_D están inversamente relacionadas, de forma que una mayor afinidad se refiere a una menor K_D, y una menor afinidad se refiere a una mayor K_D.

Un "conjugado anticuerpo-fármaco" o simplemente "ADC" se refiere a un anticuerpo conjugado con un agente citotóxico o citostático. Un anticuerpo-fármaco-conjugado suele unirse al antígeno diana (por ejemplo, gpNMB) en una superficie celular, seguido de la internalización del anticuerpo-fármaco-conjugado en la célula, donde se libera el fármaco.

Un "efecto citotóxico" se refiere al agotamiento, eliminación y/o muerte de una célula diana.

Un "agente citotóxico" se refiere a un agente que tiene un efecto citotóxico sobre una célula.

Un "efecto citostático" se refiere a la inhibición de la proliferación celular.

Un "agente citostático" se refiere a un agente que tiene un efecto citostático sobre una célula, inhibiendo así el crecimiento y/o la expansión de un subconjunto específico de células. Los agentes citostáticos pueden conjugarse con un anticuerpo o administrarse en combinación con un anticuerpo.

El término "región Fc" se utiliza en el presente documento para definir una región C-terminal de una cadena pesada de inmunoglobulina que contiene al menos una porción de la región constante. El término incluye regiones Fc de secuencia nativa y regiones Fc variantes. En una modalidad, una región Fc de cadena pesada de IgG humana se extiende desde Cys226, o desde Pro230, hasta el carboxilo-terminal de la cadena pesada. Sin embargo, la lisina C-terminal (Lys447) de la región Fc puede o no estar presente. A menos que se especifique lo contrario en el presente documento, la numeración de los residuos de aminoácidos en la región Fc o la región constante es de acuerdo con el sistema de numeración EU, también denominado índice EU, descrito en Kabat et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda,

Maryland, 1991.

Una "región Fc funcional" posee una "función efectora" de una región Fc de secuencia nativa. Las "funciones efectoras" ejemplares incluyen la unión al receptor Fc; la unión a C1q; la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC por sus siglas en inglés); la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC por sus siglas en inglés); la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP por sus siglas en inglés); la regulación a la baja de receptores de la superficie celular (por ejemplo, el receptor de células B; BCR (por sus siglas en inglés)), etc. Estas funciones efectoras generalmente requieren que la región Fc se combine con un dominio de unión (por ejemplo, un dominio variable de anticuerpo) y pueden evaluarse mediante diversos ensayos.

Una "región Fc de secuencia nativa" comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a la secuencia de aminoácidos de una región Fc encontrada en la naturaleza. Las regiones Fc humanas de secuencia nativa incluyen una región Fc IgG1 humana de secuencia nativa (alotipos no A y A); una región Fc IgG2 humana de secuencia nativa; una región Fc IgG3 humana de secuencia nativa; y una región Fc IgG4 humana de secuencia nativa, así como sus variantes naturales.

Una "región Fc variante" comprende una secuencia de aminoácidos que difiere de la de una región Fc de secuencia nativa en virtud de al menos una modificación de aminoácidos.

"Receptor Fc" o "FcR" describe un receptor que se une a la región Fc de un anticuerpo. En algunas modalidades, un FcγR es un FcR humano nativo. En algunas modalidades, un FcR es el que se une a un anticuerpo IgG (un receptor gamma) e incluye receptores de las subclases FcγRI, FcγRII y FcγRIII, incluidas las variantes alélicas y las formas empalmadas alternativamente de dichos receptores. Los receptores FcγRII incluyen FcγRIIA (un "receptor activador") y FcγRIIB (un "receptor inhibidor"), que tienen secuencias de aminoácidos similares que difieren principalmente en sus dominios citoplasmáticos. El receptor activador FcγRIIA contiene un motivo de activación basado en la tirosina del inmunorreceptor (ITAM por sus siglas en inglés) en su dominio citoplasmático. El receptor inhibidor FcγRIIB contiene un motivo de inhibición basado en la tirosina del inmunorreceptor (ITIM por sus siglas en inglés) en su dominio citoplasmático. (véase, por ejemplo, Daeron, *Annu. Rev. Immunol*. 15:203-234 (1997)). Los FcR se revisan, por ejemplo, en Ravetch y Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991); Capel *et al*. *Immunomethods* 4:25-34 (1994); y de Haas *et al*. *J. Lab. Clin. Med*. 126:330-41 (1995). Otros FcR, incluidos los que se identifiquen en el futuro, están abarcados por el término "FcR" en el presente documento. El término "receptor Fc" o "FcR" también

incluye el receptor neonatal, FcRn, que es responsable de la transferencia de IgG maternas al feto (Guyer *et al*. *J. Immunol*. 117:587 (1976) y Kim *et al*. *J. Immunol*. 24:249 (1994)) y la regulación de la homeostasis de las inmunoglobulinas. Se conocen métodos para medir la unión al FcRn (véase, por ejemplo, Ghetie y Ward. *Immunol. Today* 18(12):592-598 (1997); Ghetie *et al*. *Nature Biotechnology*, 15(7):637-640 (1997); Hinton *et al*. *J. Biol. Chem.* 279(8):6213-6216 (2004); WO 2004/92219 (Hinton *et al*.).

Las "funciones efectoras" se refieren a las actividades biológicas atribuibles a la región Fc de un anticuerpo, que varían con el isotipo del anticuerpo. Ejemplos de funciones efectoras de los anticuerpos incluyen: Unión a Clq y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC); unión a receptores Fc; citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC); fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP); regulación a la baja de receptores de la superficie celular (por ejemplo, receptor de células B); y activación de células B. Tales funciones pueden verse afectadas por, por ejemplo, la unión de uno o varios dominios efectores Fc a un receptor Fc en una célula inmunitaria con actividad fagocítica o lítica o por la unión de uno o varios dominios efectores Fc a componentes del sistema del complemento. Típicamente, el efecto o efectos mediados por las células de unión a Fc o los componentes del complemento resultan en la inhibición y/o agotamiento de la célula diana CD33. Las regiones Fc de los anticuerpos pueden reclutar células que expresan receptores Fc (FcR por sus siglas en inglés) y yuxtaponerlas a células diana recubiertas de anticuerpos. Las células que expresan FcR de superficie para IgG, incluidos FcγRIII (CD16), FcγRII (CD32) y FcγRIII (CD64), pueden actuar como células efectoras para la destrucción de células recubiertas de IgG. Estas células efectoras incluyen monocitos, macrófagos, células asesinas naturales (NK por sus siglas en inglés), neutrófilos y eosinófilos. El acoplamiento de FcγR por IgG activa la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) o la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP). La ADCC está mediada por células efectoras $CD16^+$ mediante la secreción de proteínas formadoras de poros de membrana y proteasas, mientras que la fagocitosis está mediada por células efectoras $CD32^+$ y $CD64^+$ (véase, por ejemplo, *Fundamental Immunology*, 4ª ed. Paul ed. Lippincott-Raven, N.Y. 1997, Capítulos 3, 17 y 30; Uchida *et al*. 2004, *J. Exp. Med*. 199:1659-69; Akewanlop *et al*. 2001, *Cancer Res*. 61:4061-65; Watanabe *et al*. 1999, *Breast Cancer Res. Treat*. 53:199-207.

Las "células efectoras humanas" son leucocitos que expresan uno o varios FcR y desempeñan funciones efectoras. En ciertas modalidades, las células expresan al menos FcγRIII y realizan una o varias funciones efectoras ADCC. Ejemplos de leucocitos humanos que median la ADCC incluyen células mononucleares de sangre periférica (PBMC por sus

siglas en inglés), células asesinas naturales (NK), monocitos, células T citotóxicas y neutrófilos. Las células efectoras pueden aislarse de una fuente nativa, por ejemplo, de la sangre.

"Citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos" o "ADCC" se refiere a un mecanismo de citotoxicidad en el que la región Fc de los anticuerpos unidos al antígeno en la superficie celular de las células diana interactúa con los receptores Fc (FcR) presentes en determinadas células efectoras citotóxicas (por ejemplo, células NK, neutrófilos y macrófagos). Esta interacción permite a estas células efectoras citotóxicas destruir posteriormente la célula diana con citotoxinas. Las células primarias mediadoras de ADCC, células NK, sólo expresan FcγRIII, mientras que los monocitos expresan FcγRI, FcγRII y FcγRIII. La expresión de FcR en células hematopoyéticas se resume en la Tabla 3 de la página 464 de Ravetch y Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991). Para evaluar la actividad ADCC de una molécula de interés, un ensayo ADCC *in vitro*, tal como el descrito en las Pat. US Nos. 5.500.362 o 5.821.337 o Pat. US No. 6.737.056 (Presta), se puede realizar. Células efectoras útiles para estos ensayos incluyen PBMC y células NK. La actividad ADCC de la molécula de interés también puede evaluarse *in vivo*, por ejemplo, en un modelo animal tal como el divulgado en Clynes *et al*. *Proc*. *Natl. Acad. Sci. (EE. UU.)* 95:652-656 (1998). Variantes polipeptídicas adicionales con secuencias de aminoácidos de la región Fc alteradas (polipéptidos con una región Fc variante) y actividad ADCC aumentada o disminuida se describen, por ejemplo, en Pat. US No. 7.923.538, y Pat. US No. 7.994.290.

"Citotoxicidad dependiente del complemento" o "CDC" se refiere a la lisis de una célula diana en presencia de complemento. La activación de la vía clásica del complemento se inicia mediante la unión del primer componente del sistema del complemento (C1q) a la región Fc de los anticuerpos (de la subclase apropiada), que están unidos a su antígeno afín en una célula diana. Esta unión activa una serie de reacciones enzimáticas que culminan con la formación de agujeros en la membrana de la célula diana y la posterior muerte celular. La activación del complemento también puede resultar en el depósito de componentes del complemento en la superficie de la célula diana que facilitan la ADCC al unirse a los receptores del complemento (por ejemplo, CR3) en los leucocitos. Para evaluar la activación del complemento, un ensayo CDC, por ejemplo, como se describe en Gazzano-Santoro *et al*. *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996), puede llevarse a cabo. Las variantes polipeptídicas con secuencias de aminoácidos de la región Fc alteradas (polipéptidos tales como un anticuerpo con una región Fc variante) y capacidad de unión a C1q aumentada o disminuida se describen, por ejemplo, en Pat. US No. 6.194.551 B1, Pat. US No. 7.923.538, Pat. US No. 7.994.290 y

WO 1999/51642. Véase también, por ejemplo, Idusogie *et al*. *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000).

El término "fagocitosis celular dependiente de anticuerpos", o simplemente "ADCP", se refiere al proceso por el cual las células recubiertas de anticuerpos son internalizadas, total o parcialmente, por células inmunitarias fagocíticas *(*por ejemplo, macrófagos, neutrófilos y células dendríticas) que se unen a una región Fc de Ig.

Una variante polipeptídica con afinidad de unión al FcR o actividad ADCC "alterada» (por ejemplo, un anticuerpo) es aquella que tiene una actividad de unión al FcR y/o actividad ADCC aumentada o disminuida en comparación con un polipéptido parental o con un polipéptido que comprende una región Fc de secuencia nativa. La variante polipeptídica que "muestra una mayor unión" a un FcR se une al menos a un FcR con mejor afinidad que el polipéptido parental. La variante polipeptídica que "muestra una unión disminuida" a un FcR, se une al menos a un FcR con menor afinidad que un polipéptido parental. En algunas modalidades, tales variantes que muestran una unión disminuida a un FcR pueden poseer poca o ninguna unión apreciable a un FcR, por ejemplo, 0-20 % de unión al FcR en comparación con una región Fc de secuencia nativa de IgG.

El término "sustancialmente similar" o "sustancialmente el mismo", tal como se utiliza en el presente documento, denota un grado suficientemente alto de similitud entre dos o más valores numéricos de tal manera que un experto en la materia consideraría que la diferencia entre los dos o más valores tiene poca o ninguna importancia biológica y/o estadística en el contexto de la característica biológica medida por dicho valor. En algunas modalidades, los dos o más valores sustancialmente similares no difieren en más de aproximadamente cualquiera de 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 % o 50 %.

"Afinidad" se refiere a la fuerza de la suma total de interacciones no covalentes entre un único sitio de unión de una molécula (por ejemplo, un anticuerpo) y su pareja de unión (por ejemplo, un antígeno). La afinidad de una molécula X por su pareja Y puede representarse generalmente por la constante de disociación (k_d). La afinidad puede medirse por métodos comunes conocidos en la técnica, incluidos los descritos en el presente documento.

Una "enfermedad autoinmune", tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a una enfermedad o trastorno que surge y se dirige contra los propios tejidos o proteínas de un individuo.

"Paciente", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un sujeto al que se administra un compuesto conjugado ligando-fármaco de la presente invención. Los pacientes son, pero no se limitan a, un humanos, rata, ratón, cobaya, primate no humano, cerdo, cabra, vaca, caballo, perro, gato, pájaro y ave de corral. Típicamente, el paciente es una rata, ratón, perro, humano o un primate no humano, más típicamente un humano.

Los términos "tratar" o "tratamiento", a menos que el contexto indique lo contrario, se refieren al tratamiento terapéutico y profiláctico en donde el objeto es inhibir o ralentizar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como el desarrollo o la propagación del cáncer. Para propósitos de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, el alivio de los síntomas, la disminución de la extensión de la enfermedad, la estabilización (es decir, no empeoramiento) del estado de la enfermedad, el retraso o la ralentización de la progresión de la enfermedad, la mejora o paliación del estado de la enfermedad y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya padecen la enfermedad o trastorno así como los propensos a padecerlo.

En el contexto del cáncer, el término "tratar" incluye cualquiera o todos de los siguientes: matar células tumorales; inhibir el crecimiento de células tumorales, células cancerosas o de un tumor; inhibir la replicación de células tumorales o células cancerosas, disminuir la carga tumoral global o disminuir el número de células cancerosas, y mejorar uno o más síntomas asociados con la enfermedad.

En el contexto de una enfermedad autoinmune, el término "tratar" incluye una o todas las siguientes: inhibir la replicación de células asociadas con un estado de enfermedad autoinmune, incluidas, pero no limitadas a, las células que producen un anticuerpo autoinmune, disminuir la carga de anticuerpos autoinmunes y mejorar uno o más síntomas de una enfermedad autoinmune.

El término "compuesto", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere y abarca el mismo compuesto químico, ya sea nombrado o representado por su estructura, y su(s) forma(s) salina(s), tanto si se indica explícitamente como si no, a menos que el contexto deje claro que dichas formas salinas deben excluirse. El término "compuesto" abarca además las formas solvatadas del compuesto, en las que el disolvente se asocia de forma no covalente con el compuesto o se asocia reversiblemente de forma covalente con el compuesto, como

cuando un grupo carbonilo del compuesto se hidrata para formar un gem-diol. Las formas solvatadas incluyen las del propio compuesto y su(s) forma(s) salina(s) e incluyen hemisolvatos, monosolvatos, disolvatos, incluidos los hidratos; cuando un compuesto está asociado a dos o más moléculas de disolvente, las dos o más moléculas de disolvente son iguales o diferentes.

En algunos casos, un compuesto de la invención incluirá una referencia explícita a una o más de las formas anteriores, por ejemplo, sales y solvatos, lo que no implica ninguna forma en estado sólido del compuesto; sin embargo, esta referencia es sólo para enfatizar, y no debe interpretarse como excluyente de cualquier otra de las formas identificadas anteriormente. Además, cuando no se hace referencia explícita a una forma de sal y/o solvato de un compuesto o una composición de Conjugado Fármaco Ligando, dicha omisión no debe interpretarse como exclusión de la(s) forma(s) de sal y/o solvato del compuesto o Conjugado, a menos que el contexto deje claro que dichas formas de sal y/o solvato deben excluirse.

La expresión "sal del mismo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una forma de sal de un compuesto (por ejemplo, un fármaco, un compuesto ligando-fármaco o un compuesto conjugado ligando-fármaco). Una forma salina de un compuesto es de una o más formas salinas internas y/o implica la inclusión de otra molécula tal como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión en la forma salina de un compuesto suele ser una fracción orgánica o inorgánica que estabiliza la carga en el compuesto parental. La forma salina de un compuesto tiene uno o más de un átomo cargado en su estructura. En los casos en que múltiples átomos cargados forman parte de la forma salina, están presentes múltiples contra-iones y/o múltiples contra-iones cargados. Por lo tanto, una forma salina de un compuesto suele tener uno o más átomos cargados correspondientes a los de la forma no salina del compuesto y uno o más contraiones. En algunos aspectos, la forma no salina de un compuesto contiene al menos un grupo amino u otro resto básico y, en consecuencia, en presencia de un ácido, se obtiene una sal de adición ácida con el resto básico. En otros aspectos, la forma no salina de un compuesto contiene al menos un grupo ácido carboxílico u otro resto ácido y, en consecuencia, en presencia de una base, se obtiene un carboxilato u otro resto aniónico. Las sales ejemplares incluyen, pero no se limitan a, sulfato, trifluoroacetato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-

naftoato)).

Una sal farmacéuticamente aceptable es una forma salina de un compuesto que es adecuada para la administración a un sujeto como se describe en el presente documento y en algunos aspectos incluye contracationes o contraaniones como se describe por P. H. Stahl y C. G. Wermuth, editores, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002.

Una "Unidad Enlazadora" como se utiliza en el presente documento es un resto bifuncional que conecta o es capaz de conectar una Unidad de Fármaco a una Unidad de Ligando en un compuesto Conjugado Ligando-Fármaco. Las Unidades Enlazadoras de la presente invención comprenden dos o más componentes seleccionados del grupo que consiste en una Unidad Ensanchadora que en algunas modalidades tendrá una Unidad Básica; una Unidad Conectora; una Unidad Conectora Paralela; un Enlazador Liberable; y una Unidad Espaciadora.

"PEG", "unidad de PEG" o "polietilenglicol", tal como se utiliza en el presente documento, es un resto orgánico que comprende subunidades etileno-oxi repetidas y es polidispersa, monodispersa o discreta (es decir, que tiene un número discreto de subunidades etileno-oxi). Los PEG polidispersos son una mezcla heterogénea de tamaños y pesos moleculares, mientras que los PEG monodispersos suelen purificarse a partir de mezclas heterogéneas y, por lo tanto, proporcionan una única longitud de cadena y peso molecular. Las unidades de PEG preferidas son los PEG discretos, compuestos que se sintetizan de forma escalonada y no mediante un proceso de polimerización. Los PEG discretos proporcionan una única molécula con una longitud de cadena definida y especificada.

La unidad de PEG proporcionada en el presente documento comprende una o múltiples cadenas de polietilenglicol, cada una de las cuales comprende una o más subunidades de etilenooxi, unidas covalentemente entre sí. Las cadenas de polietilenglicol están unidas entre sí en cualquier patrón (por ejemplo, en una configuración lineal, ramificada o en forma de estrella). Típicamente, al menos una de las cadenas de polietilenglicol antes de su incorporación en un compuesto conjugado ligando-fármaco se derivitiza en un extremo con un resto de alquilo sustituido con un grupo electrófilo para la unión covalente al nitrógeno carbamato de una unidad de carbamato de metileno (es decir, representa un caso de R). Típicamente, la subunidad terminal de etilenooxi en cada cadena de polietilenglicol que no participa en la unión covalente al resto de la unidad enlazadora se modifica con una unidad de tapón de PEG, típicamente H o un alquilo opcionalmente sustituido tal como $–CH_3$, -

CH_2CH_3 o $-CH_2CH_2CO_2H$. Una unidad de PEG preferida tiene una sola cadena de polietilenglicol con 4 a 24 subunidades $–CH_2CH_2O-$ unidas covalentemente en serie y terminadas en un extremo con una unidad de tapón de PEG.

"Halógeno" , tal como se utiliza en el presente documento , solo o en combinación con otro término, salvo que el contexto indique o implique lo contrario, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo y suele ser -F o -Cl.

A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" por sí mismo o como parte de otro término se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono (p. ej. "alquilo de $-C_1-C_4$", "alquilo de $-C_1-C_8$" o "alquilo de $-C_1-C_{10}$" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 4, de 1 a 8 o de 1 a 10 átomos de carbono, respectivamente). Cuando no se indica el número de átomos de carbono, el grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Los grupos "alquilo de $-C_1-C_8$" representativos de cadena recta incluyen, pero no se limitan a, -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, -n-hexilo, -n-heptilo y -n-octilo; mientras que los alquilos de $-C_3-C_8$ ramificados incluyen, pero no se limitan a, -isopropilo, -*sec*-butilo, -isobutilo, -*ter*-butilo, -isopentilo y -2-metilbutilo.

A menos que se indique lo contrario, "alquileno", por sí mismo o como parte de otro término, se refiere a un radical hidrocarburo saturado, ramificado o de cadena recta o cíclica del número indicado de átomos de carbono, típicamente 1-4, 1-8, o 1-10 átomos de carbono, y que tiene dos centros radicales monovalentes derivados por la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes de un alcano padre. Los radicales alquileno típicos incluyen, pero no se limitan a: metileno ($-CH_2-$), 1,2-etileno ($-CH_2CH_2-$), 1,3-propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-butileno ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), y similares. En aspectos preferidos, un alquileno es un hidrocarburo ramificado o de cadena recta (es decir, no es un hidrocarburo cíclico).

"Alquenilo", tal como se utiliza el término en el presente documento, por sí mismo o como parte de otro término, a menos que se indique lo contrario o esté implícito en el contexto, se refiere a un resto orgánico, sustituyente o grupo que comprende uno o más grupos funcionales de doble enlace (p. ej. un resto -CH=CH-) o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 o más, típicamente 1, 2 o 3 de tales grupos funcionales, más típicamente uno de tales grupos funcionales, y en algunos aspectos puede contener átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos no aromáticos enlazados, es decir, lineales, ramificados, cíclicos o cualquier combinación de los mismos como parte del resto base, a menos que el sustituyente, resto o grupo alquenilo sea un resto vinilo (por ejemplo, un resto $-CH=CH_2$). Un resto, grupo o

sustituyente de alquenilo que tiene múltiples dobles enlaces puede tener los dobles enlaces dispuestos contiguamente (es decir, un resto de 1,3-butadienilo) o no contiguamente con uno o más átomos de carbono saturados intercalados o una combinación de los mismos, siempre que una disposición cíclica contigua de dobles enlaces no forme un sistema cíclico conjugado de 4n + 2 electrones (es decir, no sea aromático).

Un resto, grupo o sustituyente alquenilo contiene al menos un átomo de carbono sp^2 en el que dicho átomo de carbono es divalente y está doblemente enlazado a otro resto orgánico o estructura Markush a la que está asociado, o contiene al menos dos átomos de carbono sp^2 en conjugación entre sí en el que uno de los átomos de carbono sp^2 es monovalente y está enlazado individualmente a otro resto orgánico o estructura Markush a la que está asociado. Típicamente, cuando el alquenilo se utiliza como grupo Markush (es decir, es un sustituyente), el alquenilo está unido individualmente a una fórmula Markush o a otro resto orgánico con el que está asociado a través de un carbono sp^2 de un grupo funcional alqueno del resto de alquenilo. En algunos aspectos, cuando se especifica un resto de alquenilo, la especie abarca las correspondientes a cualquiera de los grupos alquilo o carbociclilo opcionalmente sustituidos, restos o sustituyentes descritos en el presente documento que tienen uno o más dobles enlaces *endo* en los que un átomo de carbono sp^2 del mismo es monovalente y restos monovalentes derivadas de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un carbono sp^2 de un compuesto de alqueno parental. Tales restos monovalentes se ejemplifican sin limitación por vinilo (-CH=CH_2), alilo, 1-metilvinilo, butenilo, iso-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, ciclopentenilo, 1-metil-ciclopentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo y ciclohexenilo. En algunos aspectos, el término alquenilo abarca aquellos y/u otros restos de cadena lineal, cíclica y ramificada que contienen todos los carbonos y que contienen al menos un grupo funcional de doble enlace en el que uno de los átomos de carbono sp^2 es monovalente.

El número de átomos de carbono de un resto de alquenilo se define por el número de átomos de carbono sp^2 del grupo o grupos funcionales de alqueno que lo definen como sustituyente de alquenilo y el número total de átomos de carbono no aromáticos contiguos añadidos a cada uno de estos carbonos sp^2 sin incluir ningún átomo de carbono del otro resto o estructura Markush para el que el resto de alquenilo es un grupo variable y los átomos de carbono de cualquier sustituyente opcional del resto de alquenilo. Dicho número varía entre 1 y 50 o 1 y 30, típicamente 1 y 20 o 1 y 12, más típicamente, 1 y 8, 1 y 6 o 1 y 4 átomos de carbono cuando el grupo funcional de doble enlace está doblemente enlazado a una estructura de Markush (por ejemplo, =CH_2), o varía entre 2 y 50, típicamente 2 y 30, 2 y 20 o

2 y 12, más típicamente 2 y 8, 2 y 6 o 2 y 4 átomos de carbono, cuando el grupo funcional de doble enlace está enlazado sencillamente a la estructura de Markush (por ejemplo, -CH=CH_2). Por ejemplo, alquenilo de C_2-C_8 o alquenilo de C2-C8 significa un resto de alquenilo que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono en los que al menos dos son átomos de carbono sp^2 que se conjugan entre sí y uno de estos átomos de carbono es monovalente, y alquenilo de C_2-C_6 o alquenilo de C2-C6 significa un resto de alquenilo que contiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en los que al menos dos son carbonos sp^2 que se conjugan entre sí con uno de estos átomos de carbono siendo monovalente. En algunos aspectos, un sustituyente o grupo alquenilo es un resto de alquenilo C_2-C_6 o C_2-C_4 que tiene sólo dos carbonos sp^2 que están en conjugación entre sí, siendo uno de estos átomos de carbono monovalente. Típicamente, un sustituyente alquenilo es un resto de alquenilo de C_2-C_6 o C_2-C_4 que tiene sólo dos carbonos sp^2 conjugados entre sí. Cuando no se indica el número de átomos de carbono, un resto de alquenilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono.

El término "alquenileno", tal como se utiliza en el presente documento, por sí mismo o como parte de otro término, a menos que se indique lo contrario o esté implícito en el contexto, se refiere a un resto orgánico, sustituyente o grupo que comprende un o más restos de doble enlace, como se ha descrito anteriormente para el alquenilo, del número indicado de átomos de carbono y tiene dos centros radicales derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono sp^2 o de dos átomos de carbono sp^2 diferentes de un grupo funcional alqueno o de la eliminación de dos átomos de hidrógeno de dos grupos funcionales alqueno separados en un alqueno parental. En algunos aspectos, un resto de alquenileno es el de un radical alquenilo como se describe en el presente documento en el que se ha eliminado un átomo de hidrógeno del mismo átomo de carbono sp^2 o de un átomo de carbono sp^2 diferente de un grupo funcional de doble enlace del radical alquenilo, o de un carbono sp^2 de un resto de doble enlace diferente para proporcionar un diradical. Típicamente, los restos de alquenileno abarcan diradicales que contienen la estructura de -C=C- o –C=C-X^1-C=C- en donde X^1 está ausente o es un alquileno como se define en el presente documento, que es típicamente un alquileno C_1-C_6. El número de átomos de carbono de un resto de alquenileno se define por el número de átomos de carbono sp^2 de su(s) grupo(s) funcional(es) alqueno que lo define como resto de alquenileno y el número total de átomos de carbono no aromáticos contiguos añadidos a cada uno de sus carbonos sp^2 sin incluir ningún átomo de carbono del otro resto o estructura Markush en el que el resto de alquenileno está presente como grupo variable. Dicho número, a menos que se especifique lo contrario, varía entre 2 y 50 o 2 y 30, típicamente entre 2 y 20 o 2 y 12, más típicamente entre 2 y 8, 2 y 6 o 2 y 4 átomos de carbono. Por ejemplo, alquenileno de C_2-C_8 o alquenileno de C2-C8 significa

un resto de alquenileno que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, en el que al menos dos son carbonos sp^2 en los que uno es divalente o ambos son monovalentes, que están en conjugación entre sí y alquenileno de C_2-C_6 o alquenileno de C2-C6 significa un resto de alquenilo que contiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en los que al menos dos son carbonos sp^2, en los que al menos dos son carbonos sp^2 en los que uno es divalente o ambos son monovalentes, que están en conjugación entre sí. En algunos aspectos, un resto de alquenileno es un alquenileno de C_2-C_6 o de C_2-C_4 que tiene dos carbonos sp^2 que están en conjugación entre sí en el que ambos átomos de carbono sp^2 son monovalentes. Cuando no se indica el número de átomos de carbono, un resto de alquenileno tiene de 2 a 8 átomos de carbono.

"Alquinilo", tal como se utiliza el término en el presente documento, por sí mismo o como parte de otro término, a menos que se indique lo contrario o esté implícito por el contexto, se refiere a un resto orgánico, sustituyente o grupo que comprende uno o más grupos funcionales de triple enlace (por ejemplo, un resto -C≡C-) o 1, 2, 3, 4, 5, o 6 o más, típicamente 1, 2, o 3 de tales grupos funcionales, más típicamente uno de tales grupos funcionales. Un resto, grupo o sustituyente alquilo que tenga múltiples enlaces triples puede tener los enlaces triples dispuestos contiguos o no contiguos con uno o más átomos de carbono saturados o insaturados intermedios o una combinación de los mismos, siempre que una disposición cíclica contigua de enlaces triples no forme un sistema cíclico conjugado de 4n + 2 electrones (es decir, no sea aromático).

Un resto, grupo o sustituyente alquilo contiene al menos dos átomos de carbono sp en los que los átomos de carbono están conjugados entre sí y en los que uno de los átomos de carbono sp está unido de forma sencilla a otro resto orgánico o estructura Markush al que está asociado. Cuando el alquinilo se utiliza como grupo Markush (es decir, es un sustituyente), el alquinilo está unido individualmente a una fórmula Markush o a otro resto orgánico con el que está asociado a través de un carbono de triple enlace (es decir, un carbono sp) de un grupo funcional alquino terminal. En algunos aspectos cuando un resto alquinilo, grupo o sustituyente está especificado, las especies que abarcan son cualquiera de restos de grupos alquilo o carbociclilo, o sustituyentes descritos en el presente documento que tienen uno o más enlaces triples *endo* y restos monovalentes derivados de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un carbono sp de un compuesto alquileno parental. Tales restos monovalentes se ejemplifican sin limitación por -C≡CH, y -C≡C-CH_3, y -C≡C-Ph.

El número de átomos de carbono en un sustituyente alquinilo se define por el número

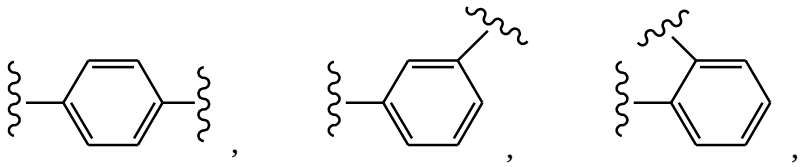
de átomos de carbono sp del grupo funcional alqueno que lo define como sustituyente alquinilo y el número total de átomos de carbono no aromáticos contiguos anexos a cada uno de estos carbonos sp sin incluir ningún átomo de carbono del otro resto o estructura Markush para el que el resto alquenilo es un grupo variable. Ese número puede variar oscilando de 2 a 50, típicamente de 2 a 30, 2 a 20, o 2 a 12, más típicamente de 2 a 8, 2 a 6, o 2 a 4 átomos de carbono, cuando el grupo funcional de triple enlace está unido con enlace sencillo a la estructura de Markush (por ejemplo, -CH≡CH). Por ejemplo, alquinilo de C_2-C_8 o alquinilo de C2-C8 significa un restp de alquinilo que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono en los que al menos dos son átomos de carbono sp en conjugación entre sí, siendo uno de estos átomos de carbono monovalente, y alquinilo de C_2-C_6 o alquinilo de C2-C6 significa un resto de alquinilo que contiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono en los que al menos dos son carbonos sp que están en conjugación entre sí, siendo uno de estos átomos de carbono monovalente. En algunos aspectos, un sustituyente o grupo alquinilo es un resto alquinilo de C_2-C_6 o de C_2-C_4 que tiene dos carbonos sp que están en conjugación entre sí, siendo uno de estos átomos de carbono monovalente. Cuando no se indica el número de átomos de carbono, un resto, grupo o sustituyente alquinilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono.

El término "profármaco" como se utiliza en el presente documento se refiere a un compuesto menos activo o inactivo biológicamente que se transforma en el organismo en un compuesto más activo biológicamente mediante un proceso químico o biológico (es decir, una reacción química o una biotransformación enzimática). Normalmente, un compuesto biológicamente activo se hace menos biológicamente activo (es decir, se convierte en un profármaco) modificando químicamente el compuesto con un resto de profármaco. En algunos aspectos, el profármaco es un profármaco de tipo II, que se bioactivan fuera de las células, por ejemplo, en los fluidos digestivos, o en el sistema circulatorio del organismo, por ejemplo, en la sangre. Ejemplos de profármacos son los ésteres y los β-D-glucopiranósidos.

A menos que se indique lo contrario, "arilo", por sí mismo o como parte de otro término, significa radical hidrocarbonado aromático carbocíclico amonovalente del número indicado de átomos de carbono, típicamente 6-20 átomos de carbono, derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillos aromáticos parental. Algunos grupos arilo se representan en las estructuras ejemplares como "Ar". Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados del benceno, naftaleno, antraceno, bifenilo y similares. Un grupo arilo ejemplar es un grupo fenilo.

A menos que se indique lo contrario, un "arileno", por sí mismo o como parte de otro

término, es un grupo arilo como se ha definido anteriormente que tiene dos enlaces covalentes (es decir, es divalente) y está en las orientaciones orto, meta o para como se muestra en las siguientes estructuras, con el fenilo como grupo ejemplar:



A menos que se indique lo contrario, un "heterociclo de C_3-C_8 ", por sí mismo o como parte de otro término, se refiere a un sistema de anillos monocíclicos o bicíclicos monovalentaromáticos o no aromáticos que tienen de 3 a 8 átomos de carbono (también denominados miembros de anillo) y de uno a cuatro miembros de anillo heteroatómicos seleccionados independientemente entre N, O, P o S, y derivados por eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo de un sistema de anillos parental. En algunos aspectos, uno o más átomos de N, C o S del heterociclo es/están oxidados. En algunos aspectos, el anillo que incluye el heteroátomo es aromático o no aromático. Los heterociclos en los que todos los átomos del anillo están implicados en la aromaticidad se denominan heteroarilos y, en caso contrario, se denominan heterocarbociclos.

A menos que se indique lo contrario, el heterociclo se une a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en una estructura estable. En algunos aspectos, un heteroarilo está enlazado a través de un carbono aromático de su sistema de anillos aromáticos, denominado heteroarilo enlazado por C. En otros aspectos, un heteroarilo está enlazado a través de un átomo de N no doblemente enlazado (es decir, no =N-) en su sistema de anillos aromáticos, lo que se denomina un heteroarilo enlazado con N. Así, los heterociclos que contienen nitrógeno están ligados a C o ligados a N e incluyen restos de pirrol, tales como pirrol-1-ilo (ligado a N) y pirrol-3-ilo (ligado a C), y restos de imidazol, tales como imidazol-1-ilo e imidazol-3-ilo (ambos ligados a N), y restos de imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo e imidazol-5-ilo (todos ellos ligados a C).

A menos que se indique lo contrario, un "heteroarilo de C_3-C_8 " es un heterociclo aromático C_3-C_8 en el que el subíndice denota el número total de carbonos del sistema de anillos cíclicos del heterociclo o el número total de carbonos aromáticos del sistema de anillos aromáticos del heteroarilo y no implica el tamaño del sistema de anillos ni la presencia o ausencia de fusión de anillos. Ejemplos representativos de un heterociclo de C_3-C_8 incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, azetidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo,

tetrahidropiranilo, benzotiofuranilo, benzotiofeno, indolilo, benzopirazolilo, pirrolilo, tiofenilo (tiofeno), furanilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirimidinilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, isotiazolilo e isoxazolilo.

Cuando se indica explícitamente, el tamaño del sistema de anillos de un heterociclo o heteroarilo se indica mediante el número total de átomos del anillo. Por ejemplo, la designación como heteroarilo de 5 ó 6 miembros indica el número total de átomos aromáticos (es decir, 5 ó 6) en el sistema de anillos heteroaromáticos del heteroarilo, pero no implica el número de heteroátomos aromáticos ni el número de átomos de carbono aromáticos en dicho sistema de anillos. Los heteroarilos fusionados se declaran explícitamente o se dan a entender por el contexto como tales y se indican típicamente por el número de átomos aromáticos de cada anillo aromático que se fusionan para formar el sistema de anillos heteroaromáticos fusionados. Por ejemplo, un heteroarilo de 5, 6 miembros es un anillo aromático de 5 miembros fusionado a un anillo aromático de 6 miembros en el que uno o ambos anillos tienen un heteroátomo(s) aromático(s) o en el que se comparte un heteroátomo entre los dos anillos.

Un heterociclo fusionado a un arilo o heteroarilo de forma que el heterociclo siga siendo no aromático y forme parte de una estructura mayor a través de la unión con la porción no aromática del sistema de anillos fusionados es un ejemplo de heterociclo en el que el heterociclo está sustituido por fusión de anillo con el arilo o heteroarilo. Del mismo modo, un arilo o heteroarilo fusionado con heterociclo o carbociclo que forma parte de una estructura mayor mediante la unión con la porción aromática del sistema de anillos fusionados es un ejemplo de arilo o heterociclo en el que el arilo o heterociclo está sustituido por fusión de anillo con el heterociclo o carbociclo.

A menos que se indique lo contrario, "heterociclo de C_3-C_8", por sí mismo o como parte de otro término, se refiere a un heterociclo de C_3-C_8 definido anteriormente en donde uno de los átomos de hidrógeno del heterociclo está sustituido por un enlace (es decir, es divalente). A menos que se indique lo contrario, un "heteroarileno de C_3-C_8 ", por sí mismo o como parte de otro término, se refiere a un grupo heteroarilo de C_3-C_8 definido anteriormente en donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo heteroarilo se sustituye por un enlace (es decir, es divalente). Cuando se indica explícitamente, el tamaño del sistema de anillos de un heteroarileno se indica mediante el número total de átomos del anillo. Por ejemplo, la designación como heteroarileno de 5 o 6 miembros indica el número total de átomos (es decir, 5 o 6) en el sistema de anillos heterocíclicos del heterociclo, pero no implica el número de heteroátomos o el número de átomos de carbono en ese sistema de anillos.

A menos que se indique lo contrario, un "carbociclo de C_3-C_8 ", por sí mismo o como parte de otro término, es un anillo carbocíclico monocíclico o bicíclico no aromático, saturado o insaturado, monovalente, de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo de un sistema de anillos parental. Los carbociclos de -C_3-C_8 representativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 1,3-ciclohexadienilo, 1,4-ciclohexadienilo, cicloheptilo, 1,3-cicloheptadienilo, 1,3,5-cicloheptatrienilo, ciclooctilo y ciclooctadienilo.

A menos que se indique lo contrario, un "carbociclo de C_3-C_8", por sí mismo o como parte de otro término, se refiere a un grupo carbociclo C_3-C_8 definido anteriormente en donde otro de los átomos de hidrógeno del grupo carbociclo se sustituye por un enlace (es decir, es divalente).

A menos que se indique lo contrario, el término "heteroalquilo", por sí solo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique lo contrario, un hidrocarburo estable de cadena recta o ramificada, o combinaciones de los mismos, totalmente saturado o que contiene de 1 a 3 grados de insaturación, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y de uno a diez, preferiblemente de uno a tres, heteroátomos seleccionados del grupo formado por O, N, Si y S, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado. El (los) heteroátomo(s) O, N y S se colocan en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. El heteroátomo Si se coloca en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluida la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Cuando se indica explícitamente, el número de átomos de un heteroalquilo o heteroarileno se indica mediante el número total de átomos del grupo. Por ejemplo, la designación como heteroalquilo C_1-C_2 indica el número total de átomos (es decir, 1 ó 2) en el grupo heteroalquilo, pero no implica el número de heteroátomos o el número de átomos de carbono en ese grupo.

Algunos ejemplos incluyen –CH_2-CH_2-O-CH_3, -CH_2-CH_2-NH-CH_3, -CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3, -CH_2-S-CH_2-CH_3, -CH_2-CH_2-S(O)-CH_3, -NH-CH_2-CH_2-NH-C(O)-CH_2-CH_3, -CH_2-CH_2-$S(O)_2$-CH_3, -CH=CH-O-CH_3, -$Si(CH_3)_3$, -CH_2-CH=N-O-CH_3, y –CH=CH-N(CH_3)-CH_3. En algunos aspectos, dos heteroátomos son consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH_2-NH-OCH_3 y –CH_2-O-$Si(CH_3)_3$. Típicamente, un heteroalquilo o heteroalquileno de C_1 a C_4 tiene de 1 a 4 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos y un heteroalquilo o heteroalquileno de C_1 a C_3 tiene de 1 a 3 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos. En algunos aspectos, un

heteroalquilo o heteroalquileno está saturado.

A menos que se indique lo contrario, el término "heteroalquileno" por sí solo o en combinación con otro término significa un grupo divalente derivado del heteroalquilo (tal como se ha comentado anteriormente), como se ejemplifica por $–CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ y $–CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$. En el caso de los grupos heteroalquileno, los heteroátomos también pueden ocupar uno o ambos extremos de la cadena. Además, en el caso de los grupos de enlace alquileno y heteroalquileno, no está implícita la orientación del grupo de enlace.

A menos que se indique lo contrario, "aminoalquilo" por sí solo o en combinación con otro término significa un heteroalquilo en donde un resto de alquilo, tal como se define en el presente documento, está sustituido por un grupo amino, alquilamino, dialquilamino o cicloalquilamino. Los aminoalquilos ejemplares no limitantes son $–CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$ y $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ e incluyen además especies ramificadas tales como $–CH(CH_3)NH_2$ y $-C(CH_3)CH_2NH_2$ en la configuración (R)- o (S)-. Alternativamente, un aminoalquilo es un resto, grupo o sustituyente alquilo como se define en el presente documento en donde un carbono sp^3 distinto del átomo de carbono radical del resto alquilo ha sido sustituido por un resto amino o alquilamino en donde su átomo de nitrógeno sp^3 sustituye al carbono sp^3 del resto alquilo siempre que permanezca al menos un átomo de carbono sp^3 del resto alquilo. Cuando se hace referencia a un resto de aminoalquilo como sustituyente de una estructura mayor o de otro resto, el aminoalquilo está unido covalentemente a la estructura o resto a través del radical carbono del resto alquilo del aminoalquilo.

"Hidroxialquilo", tal como se utiliza el término en el presente documento por sí mismo o en combinación con otro término, a menos que se indique lo contrario o esté implícito por el contexto, se refiere a un resto, grupo o sustituyente alquilo que tiene un radical hidroxilo en lugar de uno o más átomos de hidrógeno del resto, grupo o sustituyente alquilo. En algunos aspectos, uno o dos átomos de hidrógeno se sustituyen cada uno por un sustituyente hidroxilo en un grupo hidroxialquilo. Un hidroxialquilo se denota típicamente por el número de átomos de carbono contiguos de su resto alquilo o alquileno. Así, un hidroxialquilo de C_1 se ejemplifica sin limitación por $-CH_2OH$, y un hidroxialquilo C_2 se ejemplifica sin limitación por $–CH_2CH_2OH$ o $–CH_2(OH)CH_3$.

El término "haloalquilo", tal como se utiliza en el presente documento por sí mismo o en combinación con otro término, a menos que se indique lo contrario o esté implícito en el contexto, se refiere a un resto, grupo o sustituyente alquilo que tiene un halógeno en lugar de uno o más átomos de hidrógeno del resto, grupo o sustituyente alquilo. En algunos aspectos,

uno o dos átomos de hidrógeno se sustituyen cada uno por un halógeno en un grupo haloalquilo. Un haloalquilo se denota típicamente por el número de átomos de carbono contiguos de su resto alquilo o alquileno. Así, un haloalquilo de C_1 se ejemplifica sin limitación por $–CH_2F$, $–CH_2Cl$, $–CH_2Br$, o $–CH_2I$, y un haloalquilo de C_2 se ejemplifica sin limitación por $–CH_2CH_2F$, $–CH_2CH_2Cl$, $–CH_2CH_2Br$, $–CH_2CH_2I$, $–CH_2(F)CH_3$, $–CH_2(Cl)CH_3$, $–CH_2(Br)CH_3$, o $–CH_2(I)CH_3$. En algunas modalidades, el término "haloalquilo" se refiere a un resto, grupo o sustituyente alquilo que tiene halógenos en lugar de dos o más átomos de hidrógeno. Por ejemplo, un haloalquilo C_1 también se ejemplifica sin limitación por $–CHF_2$, $–CHCl_2$, $–CHBr_2$, o $–CHI_2$, y un haloalquilo de C_2 se ejemplifica sin limitación por $–CH_2CHF_2$, $–CH_2CHCl_2$, $–CH_2CHBr_2$, $–CH_2CHI_2$, $–CH(F)_2CH_3$, $–CH(Cl)_2CH_3$, $–CH(Br)_2CH_3$, o $–CH(I)_2CH_3$. En algunos aspectos, el término "haloalquilo" se refiere a un resto, grupo o sustituyente alquilo que tiene halógenos en lugar de todos los átomos de hidrógeno. Así, en algunos aspectos, el término "haloalquilo" engloba restos, grupos o sustituyentes alquilos totalmente halogenados. Por ejemplo, un haloalquilo de C_1 también se ejemplifica sin limitación por $–CF_3$, $–CCl_3$, $–CBr_3$, o $–CI_3$.

A menos que se indique lo contrario, "alquilamino" y "cicloalquilamino" por sí solos o en combinación con otro término significan un radical alquilo o cicloalquilo, tal como se describe en el presente documento, en donde el átomo de carbono radical del radical alquilo o cicloalquilo ha sido sustituido por un radical nitrógeno, siempre que permanezca al menos un átomo de carbono sp^3 del radical alquilo o cicloalquilo. En los casos en que el alquilamino está sustituido en su nitrógeno con otro resto de alquilo, el radical sustituido resultante se denomina a veces resto, grupo o sustituyente dialquilamino, en donde los restos alquilo que sustituyen al nitrógeno se seleccionan independientemente.

Los sustituyentes amino, alquilamino y dialquilamino ejemplares y no limitantes, incluyen los que tienen la estructura de $-N(R')_2$, en donde R' en estos ejemplos son independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-6}, típicamente hidrógeno o metilo, mientras que en las aminas cicloalquilo, que se incluyen en los heterocicloalquilos, ambos R' junto con el nitrógeno al que están unidos definen un anillo heterocíclico. Cuando ambos R' son hidrógeno o alquilo, el resto se describe a veces como un grupo amino primario y un grupo amino terciario, respectivamente. Cuando un R' es hidrógeno y el otro es alquilo, el resto se describe a veces como un grupo amino secundario. Los restos alquilamino primarios y secundarios suelen ser más reactivos como nucleófilos frente a los centros electrófilos que contienen carbonílo, mientras que las aminas terciarias suelen ser más básicas.

El término "sustituido" significa que el grupo o resto especificados llevan uno o más sustituyentes. Los sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, -X, -R'', -OH, -OR'', -SR'', $-N(R'')_2$, $-N(R'')_3$, =NR'', $-CX_3$, -CN, $-NO_2$, -NR''C(=O)R'', -C(=O)R'', $-C(=O)N(R'')_2$, $-S(=O)_2R''$, $-S(=O)_2NR''$, -S(=O)R'', $-OP(=O)(OR'')_2$, $-P(=O)(OR'')_2$, $-PO_3^{=}$, PO_3H_2, -C(=O)R'', -C(=S)R'', $-CO_2R''$, $-CO_2^-$, -C(=S)OR'', -C(=O)SR'', -C(=S)SR'', $-C(=O)N(R'')_2$, $-C(=S)N(R'')_2$, y $-C(=NR)N(R'')_2$ donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en un halógeno: -F, -Cl, -Br, e -I; y en donde cada R'' se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, alquilo de $-C_1$-C_{20}, arilo de $-C_6$-C_{20}, heterociclo de $-C_3$-C_{14}, un grupo protector, y un resto de profármaco.

Más típicamente los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en -X, -R'', -OH, -OR'', -SR'', $-N(R'')_2$, $-N(R'')_3$, =NR'', -NR''C(=O)R'', -C(=O)R'', $-C(=O)N(R'')_2$, $-S(=O)_2R''$, $-S(=O)_2NR''$, -S(=O)R'', -C(=O)R'', -C(=S)R'', $-C(=O)N(R'')_2$, $-C(=S)N(R'')_2$, y $-C(=NR)N(R'')_2$, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en -F y -Cl, o se seleccionan del grupo que consiste en -X, -R'', -OH, -OR'', $-N(R'')_2$, $-N(R'')_3$, -NR''C(=O)R'', $-C(=O)N(R'')_2$, $-S(=O)_2R''$, $-S(=O)_2NR''$, -S(=O)R'', -C(=O)R'', $-C(=O)N(R'')_2$, $-C(=NR)N(R'')_2$, un grupo protector y un resto de profármaco, en donde cada X es -F; y en donde cada R' se selecciona independientemente del grupo formado en hidrógeno, alquilo de $-C_1$-C_{20}, arilo de $-C_6$-C_{20}, heterociclo de $-C_3$-C_{14}, un grupo protector y un resto de profármaco.

En algunos aspectos, un sustituyente en un alquilo, alquenilo o alquinilo se selecciona del grupo que consiste en $-N(R'')_2$, $-N(R'')_3$ y $-C(=NR)N(R'')_2$, en donde R'' se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de $-C_1$-C_{20}. En otros aspectos, el alquilo, alquenilo o alquinilo se sustituye con una serie de restos de etilenooxi para definir una unidad de PEG como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, los grupos alquileno, carbociclo, carbociclo, arileno, heteroalquilo, heteroalquileno, heterociclo, heterociclo, heteroarilo y heteroarileno descritos anteriormente están sustituidos de forma similar.

El término "no sustituido" significa que el grupo especificado no lleva sustituyentes. Cuando se utiliza el término "sustituido" para describir un sistema estructural, se entiende que la sustitución se produce en cualquier posición de valencia permitida del sistema. Cuando un grupo o resto lleva más de un sustituyente, se entiende que los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. En algunas modalidades, un grupo o un resto sustituido tiene de uno a cinco sustituyentes. En algunas modalidades, un grupo o un resto sustituido lleva un sustituyente. En algunas modalidades, un grupo o un resto sustituido lleva dos sustituyentes. En algunas modalidades, un grupo o un resto sustituido lleva tres sustituyentes. En algunas

modalidades, un grupo o un resto sustituido lleva cuatro sustituyentes. En algunas modalidades, un grupo o un resto sustituido lleva cinco sustituyentes.

Por "opcional" u "opcionalmente" se entiende que el suceso o circunstancia descrito a continuación puede producirse o no, y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia se produce y casos en los que no. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" abarca tanto "alquilo" como "alquilo sustituido", tal como se definen en el presente documento. Se entenderá por los expertos en la materia, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que dichos grupos no pretenden introducir ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean estéricamente impracticables, sintéticamente inviables y/o inherentemente inestables. También se entenderá que cuando un grupo o resto está opcionalmente sustituido, la divulgación incluye tanto modalidades en las que el grupo o resto está sustituido como modalidades en las que el grupo o resto no está sustituido.

"Grupo protector" como se utiliza aquí, significa un resto que impide o reduce la capacidad del átomo o grupo funcional al que está unido de participar en reacciones no deseadas. Los grupos protectores típicos para átomos o grupos funcionales se indican en Greene (1999), "PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 3RD ED.", Wiley Interscience, que se incorpora por referencia en el presente documento. Los grupos protectores para heteroátomos tales como oxígeno, azufre y nitrógeno se utilizan en algunos casos para minimizar o evitar sus reacciones no deseadas con compuestos electrófilos. En otros casos, el grupo protector se utiliza para reducir o eliminar la nucleofilia y/o basicidad del heteroátomo no protegido. Ejemplos no limitantes de oxígeno protegido son dados por $-OR^{PR}$, en donde R^{PR} es un grupo protector para el hidroxilo, en donde el hidroxilo se protege típicamente como un éster (por ejemplo, acetato, propionato o benzoato). Otros grupos protectores para el hidroxilo evitan interferir con la nucleofilia de los reactivos organometálicos u otros reactivos altamente básicos, donde el hidroxilo se protege típicamente como un éter, incluyendo éteres de alquilo o heterocicloalquilo, (por ejemplo, éteres de metilo o tetrahidropiranilo), éteres de alcoximetilo (por ejemplo, éteres de metoximetilo o etoximetilo), éteres de arilo opcionalmente sustituidos y éteres de sililo (por ejemplo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), ter-butildifenilsililo (TBDPS), ter-butildimetilsililo (TBS/TBDMS), triisopropilsililo (TIPS) y [2-(trimetilsilil)etoxi]-metilsililo (SEM)). Los grupos protectores de nitrógeno incluyen aquellos para aminas primarias o secundarias como en $-NHR^{PR}$ o $-N(R^{PR})_2-$, en donde al menos uno de R^{PR} es un grupo protector de átomo de nitrógeno o ambos R^{PR} juntos comprenden un grupo protector.

Un grupo protector es adecuado cuando es capaz de prevenir o evitar reacciones secundarias no deseadas o la pérdida prematura del grupo protector en las condiciones de reacción necesarias para efectuar la transformación química deseada en otra parte de la molécula y durante la purificación de la molécula recién formada cuando se desee, y son extraíbles en condiciones que no afectan negativamente a la estructura o integridad estereoquímica de esa molécula recién formada. A modo de ejemplo y no de limitación, un grupo protector adecuado incluye los descritos anteriormente para proteger grupos funcionales reactivos. Un grupo protector adecuado es a veces un grupo protector utilizado en reacciones de acoplamiento peptídico.

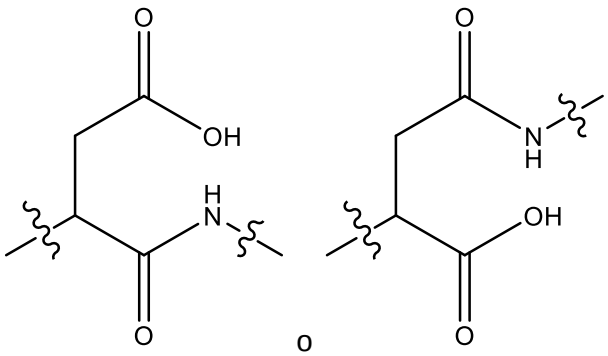
"Grupo atractor de electrones" como se utiliza en el presente documento se entiende un grupo funcional o átomo electronegativo que aleja la densidad de electrones de un átomo al que está enlazado, ya sea inductivamente y/o por resonancia, lo que sea más dominante (es decir, en algunos aspectos, un grupo funcional o átomo es atractor de electrones inductivamente, pero en general es donante de electrones por resonancia) y tiende a estabilizar los aniones o los restos ricos en electrones. El efecto atractor de electrones suele transmitirse inductivamente, aunque de forma atenuada, a otros átomos unidos al átomo enlazado que se ha hecho electrónicamente deficiente por el grupo atractor de electrones (EWG por sus siglas en inglés), afectando así a la electrofilicidad de un centro reactivo más remoto. Los grupos atractores de electrones ejemplares incluyen, pero no se limitan a, -C(=O), -CN, $-NO_2$, $-CX_3$, -X, $-C(=O)OR'$, $-C(=O)N(R')_2$, $-C(=O)R'$, -C(=O)X, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2OR'$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')_2$, $-P(=O)(OR')_2$, $-P(=O)(CH_3)NHR'$, -NO, $-N(R')_3^+$, en donde X es -F, -Br, -Cl, o -I, y R' en algunos aspectos es, en cada ocurrencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_{1-6}, y ciertos restos ligados a O como se describe en el presente documento tal como aciloxi.

EWG ejemplares también pueden incluir grupos arilo (p. ej. fenilo) en función de la sustitución de su anillo aromático y determinados grupos heteroarilo (p. ej. piridina). Por lo tanto, el término "grupos atractores de electrones" también incluye arilos o heteroarilos que están sustituidos además con grupos atractores de electrones. Típicamente, los grupos atractores de electrones en arilos o heteroarilos son -C(=O), -CN, $-NO_2$, $-CX_3$, y –X, en donde X seleccionado independientemente es halógeno, típicamente -F o -Cl. Dependiendo de sus sustituyentes, un resto alquilo también puede ser un grupo atractor de electrones.

"Resto de succinimida", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un resto orgánico que comprende un sistema de anillos de succinimida, que está presente en un

tipo de unidad ensanchadora (Z) que típicamente comprende además un resto que contiene alquileno unido al nitrógeno de imida de dicho sistema de anillos. Un resto de succinimida resulta típicamente de la adición de Michael de un grupo sulfhidrilo de una Unidad de Ligando al sistema de anillos de maleimida de un precursor de Unidad ensanchadora (Z') en un compuesto Fármaco Ligador o intermediario que contiene maleimida del mismo. Por lo tanto, un resto de succinimida comprende un sistema de anillos de succinimida tio-sustituido y cuando está presente en un compuesto conjugado ligando-fármaco tiene su nitrógeno imida sustituido con el resto de la unidad enlazadora del compuesto conjugado ligando-fármaco y opcionalmente está sustituido con sustituyente(s) que estaban presentes en el sistema de anillos de maleimida de Z'.

"Resto de ácido succínico-amida" como se utiliza en el presente documento se refiere a un resto de ácido succínico en donde uno de los dos grupos de ácido carboxílico se sustituye por un sustituyente amida que resulta del sistema de anillos de succinimida tio-sustituido de un resto de succinimida como se define en el presente documento que ha sufrido la ruptura de uno de sus enlaces carbonilo-nitrógeno por hidrólisis. En algunos aspectos, el resto de ácido succínico-amida tiene la estructura:



en donde la línea ondulada de la izquierda indica la unión a una Unidad enlazadora o átomo de hidrógeno y la línea ondulada de la derecha indica la unión al resto de un compuesto Conjugado Ligando-Fármaco, compuesto Fármaco-Enlazador, intermedio o fragmento del mismo. La hidrólisis que da lugar a un resto de ácido succínico-amida proporciona una unidad enlazadora menos propensa a sufrir una pérdida prematura de la unidad enlazadora a la que está unida mediante la eliminación del sustituyente anticuerpo-tio. Se espera que la hidrólisis del sistema de anillos de succinimida del resto de succinimida tio-sustituido proporcione isómeros regioquímicos de los restos de ácido-amida que se deben a diferencias en la reactividad de los dos carbonos carbonilo del sistema de anillos de succinimida atribuibles, al menos en parte, a cualquier sustituyente presente en el sistema de anillos de maleimida del

precursor de la Unidad Ensanchadora y al sustituyente tio introducido por el ligando diana, que es un precursor de la Unidad enlazadora.

En muchos casos, el ensamblaje de los conjugados, enlazadores y componentes descritos en el presente documento se referirá a grupos reactivos. Un "grupo reactivo" o RG es un grupo que contiene un sitio reactivo (RS por sus siglas en inglés) capaz de formar un enlace con los componentes ya se de la unidad enlazadora Q o la unidad de fármaco D. RS es el sitio reactivo dentro de un Grupo Reactivo (RG por sus siglas en inglés). Los grupos reactivos incluyen grupos sulfhidrilo para formar enlaces disulfuro o enlaces tioéter, grupos aldehído, cetona o hidrazina para formar enlaces hidrazona, grupos carboxílico o amino para formar enlaces peptídicos, grupos carboxílico o hidroxi para formar enlaces éster, ácidos sulfónicos para formar enlaces sulfonamida, alcoholes para formar enlaces carbamato y aminas para formar enlaces sulfonamida o enlaces carbamato.

La siguiente tabla es ilustrativa de Grupos Reactivos, Sitios Reactivos y grupos funcionales ejemplares capaces de formarse tras la reacción del sitio reactivo. La tabla no es limitativa. Un experto en la materia apreciará que las porciones R^* y R^{**} indicadas en la tabla son efectivamente cualquier resto orgánico (por ejemplo, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo o un grupo alquilo, arilo o heteroarilo sustituido) que sea compatible con la formación de enlace proporcionada al convertir RG en uno de los Grupos Funcionales Ejemplares. También se apreciará que, tal como se aplica a los diversos aspectos de la presente invención, R^* representa uno o más componentes del enlazador autoestabilizador o enlazador secundario opcional, y R^{**} representa uno o más componentes del enlazador secundario opcional, Unidad de Fármaco, unidad estabilizadora o unidad de detección.

RG	RS	Grupos funcionales ejemplares
1) R^*-SH	-S-	R^*-S-R^{**}, R^*-S-S-R^{**}
2) R^*-C(=O)OH	-C(=O)-	R^*-C(=O)NH-R^{**}

3) R^*-C(=O)ONHS	-C(=O)-	R^*-C(=O)NH-R^{**}
4) $R^*S(=O)_2$-OH	$-S(=O)_2-$	$R^*S(=O)_2NH-R^{**}$
5) R^*-CH_2-X (X is Br, I, Cl)	$-CH_2-$	$R^*-CH_2-S-R^{**}$
6) R^*-NH_2	-N-	R^*-NHC(=O)R^{**}

II. Modalidades

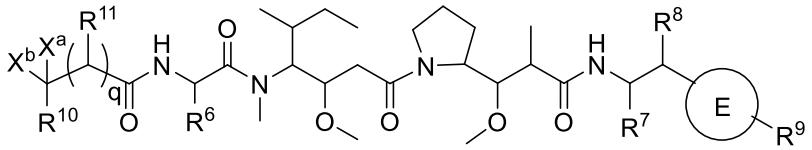
Compuestos de auristatina

La presente solicitud se basa, en parte, en el sorprendente descubrimiento de que es posible mejorar las propiedades de los compuestos conjugados ligando-fármaco que contienen auristatina mediante el ajuste de la hidrofilicidad de los fármacos auristatina con restos polares, por ejemplo, grupos hidroxilo. La hidrofobicidad de los fármacos auristatínicos es un obstáculo conocido para su aplicación en productos farmacéuticos, incluidos los conjugados ligando-fármaco, debido a la posible toxicidad fuera de la diana debido a la elevada actividad bystander y a la rápida eliminación del fármaco del organismo de los sujetos. Los compuestos de la presente solicitud atenúan la hidrofobicidad de la Unidad de Fármacos, lo que a su vez acentúa la toxicidad fuera de la diana y la rápida eliminación de los fármacos. El uso de Unidades de Fármaco con restos polares en ciertos lugares de la estructura de la auristatina conduce a una disminución de la permeabilidad y de la potencia en célula del fármaco libre, y por lo tanto a menos efectos fuera de la diana durante el tratamiento, sin sacrificar la eficacia de los compuestos conjugados ligando-fármaco intactos que incorporan las Unidades de Fármaco.

En algunas modalidades del presente documento, se proporcionan compuestos de auristatina que comprenden al menos un resto polar en la estructura de la auristatina. En algunas modalidades, se proporcionan en el presente documento compuestos Fármaco-Enlazador que comprenden un resto de auristatina, como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, se proporcionan en el presente documento compuestos conjugados ligando-fármaco que comprenden un resto de auristatina, como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, se proporcionan en el presente documento

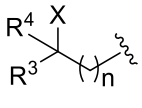
métodos para tratar el cáncer utilizando los compuestos conjugados ligando-fármaco descritos en el presente documento. En algunas modalidades, se proporcionan métodos para fabricar compuestos de auristatina que comprenden al menos un resto hidrofílico, fármaco-enlazadores del mismo y sus intermediarios, y compuestos conjugados ligando-fármaco. En algunas modalidades, el resto polar es un resto polar distinto del carboxilato. En algunas modalidades, el resto polar es un grupo hidroxilo.

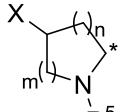
En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

una sal del mismo, en donde

X^b es $-NR^1R^2$; y X^a es  ; o

X^a y X^b se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar  , en donde el asterisco denota el átomo de carbono de la Fórmula (I) que lleva los grupos X^a y X^b;

R^1,R^2, R^3, R^4,R^a, R^b, R^5 y R^{10} son cada uno independientemente H o alquilo de C_1-C_4;

X es H, OH, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$ $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, o $-NHC(O)R^a$;

R^6 es alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH;

R^7 es H, alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o dos restos OH, o heteroarilo de 5-6 miembros;

E es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

R^8, R^9 y R^{11} son cada uno independientemente H u OH;

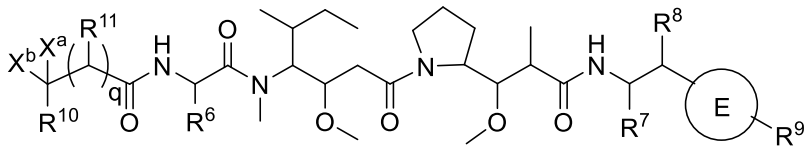
n es 0, 1, 2 ó 3;

m es 1, 2, 3 ó 4; y

q es 0 o 1,

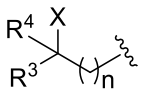
en donde cuando X es H, al menos dos de R^7, R^8, R^9 y R^{11} comprenden un resto OH.

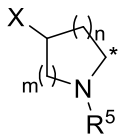
En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de fórmula (Iz):



(Iz)

una sal del mismo, en donde

X^b es $-NR^1R^2$; y X^a es  ; o

X^a y X^b se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar  , en donde el asterisco denota el átomo de carbono de la Fórmula (I) que lleva los grupos X^a y X^b;

R^1,R^2, R^3, R^4,R^a, R^b, R^5 y R^{10} son cada uno independientemente H o alquilo de C_1-C_4;

X es OH, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$ $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, o $-NHC(O)R^a$;

R^6 es alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH;

R^7 es H, alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o dos restos OH, o heteroarilo de 5-6 miembros;

E es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

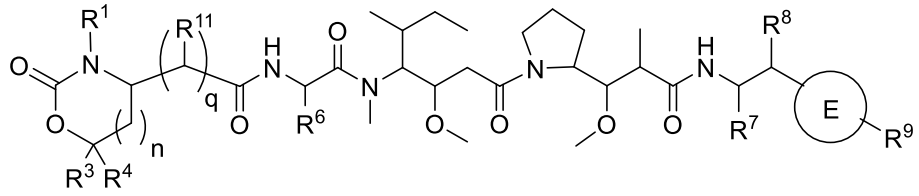
R^8, R^9 y R^{11} son cada uno independientemente H u OH;

n es 0, 1, 2 ó 3;

m es 1, 2, 3 ó 4; y

q es 0 o 1.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de Fórmula (II):



(II)

una sal del mismo, en donde

R^1, R^3 y R^4 son independientemente H o alquilo de C_1-C_4;

R^6 es alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH;

R^7 es H, alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o dos restos OH, o heteroarilo de 5-6 miembros;

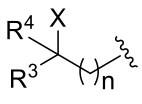
E es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

R^8, R^9 y R^{11} son cada uno independientemente H u OH;

n es 0, 1 ó 2; y

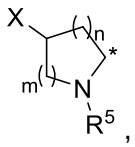
q es 0 o 1.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), q es 0. En algunas modalidades de la Fórmula (I), q es 1. En algunas modalidades de la Fórmula (II), q es 0. En algunas modalidades de la Fórmula (II), q es 1.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) o (Iz), X^b es $-NR^1R^2$ y X^a es  . En algunas modalidades, R^1 y R^2 son cada uno independientemente alquilo de C_1-C_4. En algunas modalidades, R^1 y R^2 son ambos H. En algunas modalidades, R^1 y R^2 son cada uno

independientemente n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^1 y R^2 son cada uno independientemente etilo o metilo. En algunas modalidades, R^1 y R^2 son ambos metilo. En algunas modalidades, R^1 es H y R^2 es alquilo de C_1-C_4. En algunas modalidades, R^1 es H y R^2 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^1 es H y R^2 es etilo o metilo. En algunas modalidades, R^1 es H y R^2 es metilo. En algunas modalidades, R^3 y R^4 son cada uno independientemente alquilo de C_1-C_4. En algunas modalidades, R^3 es H y R^4 es alquilo de C_1-C_4. En algunas modalidades, R^3 y R^4 son H. En algunas modalidades, R^3 es H y R^4 es metilo. En algunas modalidades, n es 0, 1, 2 ó 3. En algunas modalidades, n es 0, 1 ó 2. En algunas modalidades, n es 0 ó 1. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, R^1 es H, R^2 es metilo, R^3 es H, R^4 es H, y n es 0. En algunas modalidades, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es H, R^4 es H, y n es 0.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) o (Iz), X^a y X^b se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar



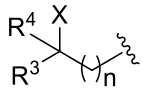
en donde el asterisco denota el átomo de carbono de la Fórmula (I) que lleva los grupos X^a y X^b. En algunas modalidades, R^5 es H, n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^5 es H, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^5 es H o metilo. En algunas modalidades, R^5 es etilo o metilo. En algunas modalidades, R^5 es H. En algunas modalidades, R^5 es etilo. En algunas modalidades, R^5 es metilo. En algunas modalidades, m es 1, 2 ó 3. En algunas modalidades, m es 1 ó 2. En algunas modalidades, m es 2 o 3. En algunas modalidades, m es 2. En algunas modalidades, n es 0, 1 ó 2. En algunas modalidades, n es 0 ó 1. En algunas modalidades, n es 0 ó 1 y m es 0, 1 ó 2. En algunas modalidades, n es 0 y m es 2. En algunas modalidades, n es 1 y m es 1. En algunas modalidades, m es 2 y n es 1. En algunas modalidades, X es H u OH. En algunas modalidades, X es H. En algunas modalidades, X es OH.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), X es H, OH, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, o $-NHC(O)R^a$. En algunas modalidades, X es OH, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, o $-NHC(O)R^a$. En algunas modalidades, X es H u OH. En algunas modalidades, X es OH. En algunas modalidades, X es OH, $-NHS(O)_2R^a$, o

-NHC(O)R^a. En algunas modalidades, X es OH, -$S(O)_2R^a$, -S(O)-R^a, o -$S(O)_2NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es -$NHS(O)_2R^a$, o -NHC(O)R^a. En algunas modalidades, X es -$S(O)_2R^a$,

-S(O)-R^a, o -$S(O)_2NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es H, OH, -$NHS(O)_2R^a$, o -NHC(O)R^a. En algunas modalidades, X es H, OH, -$S(O)_2R^a$, -S(O)-R^a, o -$S(O)_2NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es H, -$NHS(O)_2R^a$, o -NHC(O)R^a. En algunas modalidades, X es H, -$S(O)_2R^a$, -S(O)-R^a, o -$S(O)_2NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es H, OH o -$C(O)NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es OH o -$C(O)NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es H o -$C(O)NR^aR^b$. En algunas modalidades, R^a y R^b son independientemente H, n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^a y R^b son independientemente H, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^a y R^b son independientemente H o metilo. En algunas modalidades, R^a es H y R^b es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^a es H y R^b es metilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (Iz), X es OH, -$C(O)NR^aR^b$, -$S(O)_2R^a$, -S(O)-R^a, -$S(O)_2NR^aR^b$, -$NHS(O)_2R^a$, o -NHC(O)R^a. En algunas modalidades, X es OH. En algunas modalidades, X es OH, -$NHS(O)_2R^a$, o -NHC(O)R^a. En algunas modalidades, X es OH, -$S(O)_2R^a$, -S(O)-R^a, o -$S(O)_2NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es -$NHS(O)_2R^a$, o -NHC(O)R^a. En algunas modalidades, X es -$S(O)_2R^a$, -S(O)-R^a, o -$S(O)_2NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es OH o -$C(O)NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es -$C(O)NR^aR^b$. En algunas modalidades, R^a y R^b son independientemente H, n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^a y R^b son independientemente H, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^a y R^b son independientemente H o metilo. En algunas modalidades, R^a es H y R^b es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^a es H y R^b es metilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) o (Iz), X^b es -NR^1R^2 y X^a es 

x es OH, R^1 es H o metilo, R^2 es metilo, R^3 es H, R^4 es H, y n es 0. En algunas modalidades, X es OH, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es H, R^4 es H, y n es 0. En algunas modalidades, X es OH, R^1 es H, R^2 es metilo, R^3 es H, R^4 es H, y n es 0. En algunas modalidades, X es OH, R^3 y R^4 son H, y n es 0. En algunas modalidades, X es OH, R^1 es H, R^2 es H, R^3 es H, R^4 es H, y n es 0.

En algunas modalidades de la Fórmula (II), R^1 es H, n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^1 es H, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^1 es H o metilo. En algunas modalidades, R^1 es etilo. En algunas modalidades, R^1 es metilo. En algunas modalidades, R^1 es H. En algunas modalidades, n es 0 o 1. En algunas modalidades, n es 1.

En algunas modalidades, n es 0.

En algunas modalidades de la Fórmula (II), R^3 y R^4 son H. En algunas modalidades, R^3 y R^4 son metilo. En algunas modalidades, R^3 es H y R^4 es metilo.

En algunas modalidades o Fórmulas (I), (Iz) o (II), R^6 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^6 es etilo o metilo. En algunas modalidades, R^6 es isopropilo. En algunas modalidades, R^6 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo, cada uno de los cuales está sustituido con OH. En algunas modalidades, R^6 es isopropilo sustituido con OH. En algunas modalidades, R^6 es etilo sustituido con OH. En algunas modalidades, R^6 es metilo sustituido con OH.

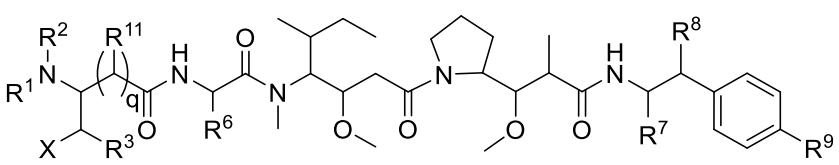
En algunas modalidades de la Fórmula (I), (Iz) o (II), R^7 es alquilo de C_1-C_4 sustituido con OH. En algunas modalidades, R^7 es alquilo de C_1-C_4 sustituido por dos restos OH. En algunas modalidades, R^7 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo, cada uno de los cuales está sustituido con OH. En algunas modalidades, R^7es alquilo de C_1-C_4. En algunas modalidades, R^7 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^7 es metilo. En algunas modalidades, R^7 es $-CH_2CH_2OH$ o CH_2OH. En algunas modalidades, R^7 es $-CH_2OH$. En algunas modalidades, R^7 es un heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, R^7 es heteroarilo de 5 miembros. En algunas modalidades, R^7 es tiazolilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), (Iz) o (II), R^8, R^9 y R^{11} son H. En algunas modalidades, R^8 es OH, R^9 es H y R^{11} es H. En algunas modaldidades, R^8 y R^9 son cada uno OH y R^{11} es H. En algunas modalidades, R^8 es OH, R^9 es H y R^{11} es OH. En algunas modalidades, R^8 es H, R^9 es H y R^{11} es OH.

En algunas modalidades de las Fórmulas (I), (Iz) o (II), E es un anillo de 6 miembros. En algunas modalidades, E es piridina o fenilo. En algunas modalidades, E es fenilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), (Iz), o (II), R^7 es $-CH_2OH$, R^8 es H, R^9 es H, y E es fenilo.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia):



(Ia)

una sal del mismo, en donde

R^1, R^2, R^3, R^4, R^a, y R^b son cada uno independientemente H o alquilo de C_1-C_4;

X es H, OH, -C(O)NR^aR^b, -$S(O)_2R^a$, -S(O)-R^a -$S(O)_2NR^aR^b$, -$NHS(O)_2R^a$, o -NHC(O)R^a;

R^6 es alquilo de C_1-C_4;

R^7 es H, alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o dos restos OH, o heteroarilo de 5-6 miembros;

R^8, R^9 y R^{11} son cada uno independientemente H u OH;

q es 0 o 1; y

en donde cuando X es H, al menos dos de R^7, R^8, R^9 y R^{11} comprenden un resto OH.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), q es 0. En algunas modalidades, q es 1.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), R^1 es H y R^2 es alquilo de C_1-C_4-. En algunas modalidades, R^1 es H y R^2 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^1 es H y R^2 es etilo o metilo. En algunas modalidades, R^1 es H y R^2 es metilo. En algunas modalidades, R^1 y R^2 son cada uno independientemente alquilo de C_1-C_4. En algunas modalidades, R^1 y R^2 son cada uno independientemente n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^1 y R^2 son cada uno independientemente etilo o metilo. En algunas modalidades, R^1 y R^2 son metilo. En algunas modalidades, R^1 y R^2 son ambos H.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), X es H, OH, -C(O)NR^aR^b, -$S(O)_2R^a$, -S(O)-R^a, -$S(O)_2NR^aR^b$, -$NHS(O)_2R^a$, o -NHC(O)R^a. En algunas modalidades, X es OH, -$S(O)_2R^a$, -S(O)-R^a, -$S(O)_2NR^aR^b$, -$NHS(O)_2R^a$, o -NHC(O)R^a. En algunas modalidades, X es H u OH. En algunas modalidades, X es OH. En algunas modalidades, X es OH, -$NHS(O)_2R^a$, o -NHC(O)R^a. En algunas modalidades, X es OH, -$S(O)_2R^a$, -S(O)-R^a, o -$S(O)_2NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es -$NHS(O)_2R^a$, o -NHC(O)R^a. En algunas modalidades, X es -$S(O)_2R^a$,
-S(O)-R^a, o -$S(O)_2NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es H, OH, -$NHS(O)_2R^a$, o -NHC(O)R^a. En algunas modalidades, X es H, OH, -$S(O)_2R^a$, -S(O)-R^a, o -$S(O)_2NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es H, -$NHS(O)_2R^a$, o -NHC(O)R^a. En algunas modalidades, X es H, -$S(O)_2R^a$,

-S(O)-R^a, o -$S(O)_2NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es H, OH o -$C(O)NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es OH o -$C(O)NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es H o -$C(O)NR^aR^b$. En algunas modalidades, R^a y R^b son independientemente H, n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^a y R^b son independientemente H, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^a y R^b son independientemente H o metilo. En algunas modalidades, R^a es H y R^b es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^a es H y R^b es metilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), X es OH, -$C(O)NR^aR^b$, -$S(O)_2R^a$, -S(O)-R^a,
-$S(O)_2NR^aR^b$, -$NHS(O)_2R^a$, o -$NHC(O)R^a$. En algunas modalidades, X es OH. En algunas modalidades, X es OH, -$NHS(O)_2R^a$, o -$NHC(O)R^a$. En algunas modalidades, X es OH, -$S(O)_2R^a$, -S(O)-R^a, o -$S(O)_2NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es -$NHS(O)_2R^a$, o -$NHC(O)R^a$. En algunas modalidades, X es -$S(O)_2R^a$, -S(O)-R^a, o -$S(O)_2NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es OH o -$C(O)NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es -$C(O)NR^aR^b$. En algunas modalidades, R^a y R^b son independientemente H, n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^a y R^b son independientemente H, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^a y R^b son independientemente H o metilo. En algunas modalidades, R^a es H y R^b es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^a es H y R^b es metilo.

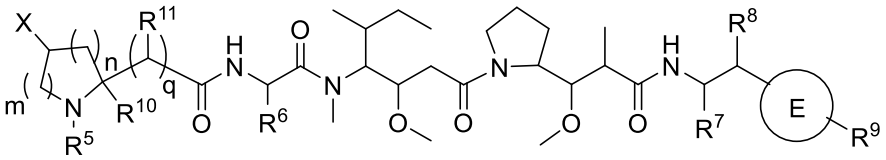
En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), R^6 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^6 es etilo o metilo. En algunas modalidades, R^6 es isopropilo. En algunas modalidades, R^6 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo, cada uno de los cuales está sustituido con OH. En algunas modalidades, R^6 es isopropilo sustituido con OH. En algunas modalidades, R^6 es etilo sustituido con OH. En algunas modalidades, R^6 es metilo sustituido con OH.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), R^7 es alquilo de C_1-C_4 sustituido con OH. En algunas modalidades, R^7 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo, cada uno de los cuales está sustituido con OH. En algunas modalidades, R^7 es -CH_2CH_2OH o CH_2OH. En algunas modalidades, R^7 es -CH_2OH. En algunas modalidades, R^7 es alquilo de C_1-C_4. En algunas modalidades, R^7 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^7 es metilo. En algunas modalidades, R^7 es un heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, R^7 es heteroarilo de 5 miembros. En algunas modalidades, R^7 es tiazolilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), R^8, R^9 y R^{11} son H. En algunas modalidades, R^8 es OH, R^9 es H y R^{11} es H. En algunas modalidades, R^8 y R^9 son cada uno OH y R^{11} es H. En algunas modalidades, R^8 es OH, R^9 es H y R^{11} es OH.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), X es OH, R^3 es H o metilo, R^1 es H o alquilo de C_1-C_4, R^2 es alquilo de C_1-C_4, R^6 es alquilo de C_1-C_4, R^7 es alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, R^8 es H o alquilo de C_1-C_4, R^9 es H, y q es 0. En algunas modalidades, X es OH, R^3 es H, R^1 es H o metilo, R^2 es metilo, R^6 es isopropilo, R^7 es CH_2OH, R^8 es H, R^9 es H, y q es 0.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ib):



(Ib)

una sal de la misma, en donde las variables son como se define para la Fórmula (I).

En algunas modalidades de la Fórmula (Ib), X es H. En algunas modalidades, X es H u OH. En algunas modalidades, R^5 es H o metilo. En algunas modalidades, R^5 es H. En algunas modalidades, m es 1 o 2. En algunas modalidades, m es 2. En algunas modalidades, n es 2. En algunas modalidades, n es 0 ó 1. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, m es 2 y n es 0. En algunas modalidades, m es 1 y n es 1.

En algunas modalidades o en la Fórmula (Ib), R^6 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^6 es etilo o metilo. En algunas modalidades, R^6 es isopropilo. En algunas modalidades, R^6 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo, cada uno de los cuales está sustituido con OH. En algunas modalidades, R^6 es isopropilo sustituido con OH. En algunas modalidades, R^6 es etilo sustituido con OH. En algunas modalidades, R^6 es metilo sustituido con OH.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ib), R^7 es alquilo de C_1-C_4 sustituido con OH. En algunas modalidades, R^7 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo, cada uno de los cuales está sustituido con OH. En algunas modalidades, R^7es alquilo de C_1-C_4. En algunas modalidades, R^7 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^7 es metilo. En algunas modalidades, R^7 es -CH_2CH_2OH o CH_2OH. En algunas modalidades, R^7 es -CH_2OH. En algunas modalidades, R^7 es un heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, R^7 es heteroarilo de 5 miembros. En algunas modalidades, R^7 es tiazolilo.

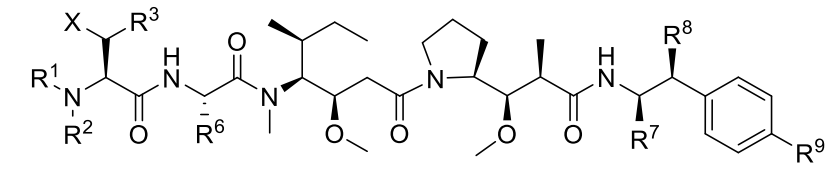
En algunas modalidades de la Fórmula (Ib), R^8, R^9 y R^{11} son cada uno H. En algunas modalidades, R^8 es OH, R^9 es H y R^{11} es H. En algunas modalidades, R^8 y R^9 son cada uno OH y R^{11} es H. En algunas modalidades, R^8 es OH, R^9 es H y R^{11} es OH. En algunas modalidades, R^8 es H, R^9 es H y R^{11} es OH.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ib), E es un anillo de 6 miembros. En algunas modalidades, E es piridina o fenilo. En algunas modalidades, E es fenilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ib), R^7 es $-CH_2OH$, R^8 es H, R^9 es H, y E es fenilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ib), R^7 es $-CH_2OH$, R^8 es H, y R^9 es H. En algunas modalidades, m es 2, n es 0, X es H, R^{10} es metilo, R^6 es isopropilo, R^7 es H, R^8 es OH, y R^9 es OH. En algunas modalidades, m es 1, n es 1, X es H, R^{10} es metilo, R^6 es isopropilo, R^7 es H, R^8 es OH y R^9 es OH. En algunas modalidades, m es 2, n es 1, X es H, R^{10} es metilo, R^6 es isopropilo, R^7 es H, R^8 es OH y R^9 es OH.

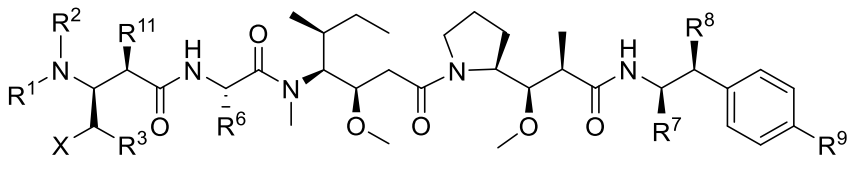
En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ic):



(Ic)

una sal de la misma, en donde las variables son las definidas para las Fórmulas (I), (Iz) o (Ia).

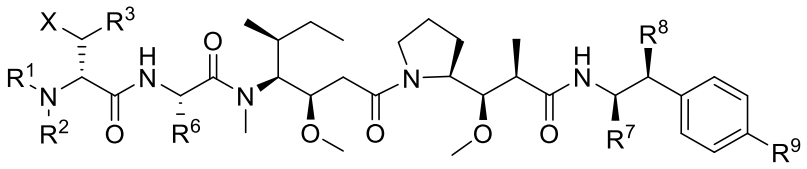
En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de Fórmula (Id):



(Id)

una sal de la misma, en donde las variables son las definidas para las Fórmulas (I), (Iz) o (Ia).

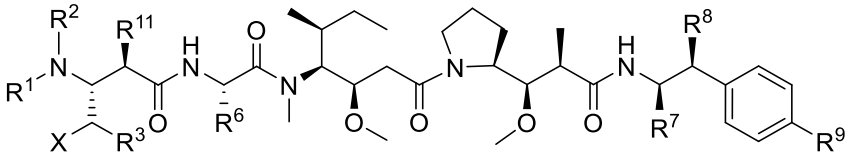
En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ie):



(Ie)

una sal de la misma, en donde las variables son las definidas para las Fórmulas (I), (Iz) o (Ia).

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de Fórmula (Id):



(If)

una sal de la misma, en donde las variables son las definidas para las Fórmulas (I), (Iz) o (Ia).

En algunas modalidades de las Fórmulas (Ic), (Id), (Ie) o (If), R^1 y R^1 son ambos H. R^1 es H y R^2 es alquilo de C_1-C_4-. En algunas modalidades, R^1 es H y R^2 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^1 es H y R^2 es etilo o metilo. En algunas modalidades, R^1 es H y R^2 es metilo. En algunas modalidades, R^1 y R^2 son cada uno independientemente alquilo de C_1-C_4. En algunas modalidades, R^1 y R^2 son cada uno independientemente n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^1 y R^2 son cada uno independientemente etilo o metilo. En algunas modalidades, R^1 y R^2 son metilo.

En algunas modalidades de las Fórmulas (Ic), (Id), (Ie) o (If), X es H, OH, $-C(O)NR^aR^b$, o $-NHC(O)R^a$. En algunas modalidades, X es H, OH, $-C(O)NR^aR^b$, o $-NHC(O)R^a$. En algunas modalidades, X es H u OH. En algunas modalidades, X es OH. En algunas modalidades, R^3 es H o alquilo de C_1-C_4. En algunas modalidades, R^3 es H, n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^3 es H, etilo o metilo. En algunas modalidades, X es H u OH y R^3 es H o metilo. En algunas modalidades, X es OH y R^3 es H. En algunas modalidades, X es OH y R^3 es metilo. En algunas modalidades, R^a es etilo o metilo. En algunas modalidades, R^a

es metilo.

En algunas modalidades de las Fórmulas (Ic), (Id), (Ie) o (If), R^6 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^6 es etilo o metilo. En algunas modalidades, R^6 es isopropilo. En algunas modalidades, R^6 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo, cada uno de los cuales está sustituido con OH. En algunas modalidades, R^6 es isopropilo sustituido con OH. En algunas modalidades, R^6 es etilo sustituido con OH. En algunas modalidades, R^6 es metilo sustituido con OH.

En algunas modalidades de las Fórmulas (Ic), (Id), (Ie) o (If), R^7 es alquilo de C_1-C_4 sustituido con OH. En algunas modalidades, R^7 es alquilo de C_1-C_4 sustituido por dos restos OH. En algunas modalidades, R^7 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo, cada uno de los cuales está sustituido con OH. En algunas modalidades, R^7 es $-CH_2CH_2OH$ o CH_2OH. En algunas modalidades, R^7 es $-CH_2OH$. En algunas modalidades, R^7es alquilo de C_1-C_4. En algunas modalidades, R^7 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^7 es metilo. En algunas modalidades, R^7 es un heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, R^7 es heteroarilo de 5 miembros. En algunas modalidades, R^7 es tiazolilo.

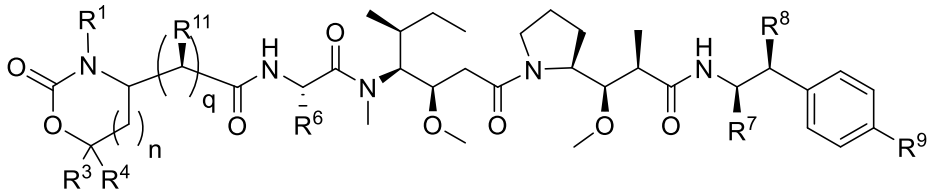
En algunas modalidades de la Fórmula (Ic) o (Ie), R^8 y R^9 son H. En algunas modalidades, R^8 es OH y R^9 es H. En algunas modalidades, R^8 y R^9 son cada uno OH.

En algunas modalidades de la Formaul (Id) o (If), R^8, R^9, y R^{11} son H. En algunas modalidades, R^8 es OH, R^9 es H, y R^{11} es H. En algunas modalidades, R^8 y R^9 son cada uno OH y R^{11} es H. En algunas modalidades, R^8 es OH, R^9 es H, y R^{11} es OH. En algunas modalidades, R^8 es H, R^9 es H y R^{11} es OH.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ic), (Id), (Ie) o (If), X es OH, R^3 es H o metilo, R^1 es H o alquilo de C_1-C_4, R^2 es alquilo de C_1-C_4, R^6 es alquilo de C_1-C_4, R^7 es alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, R^8 es H o alquilo de C_1-C_4 y R^9 es H. En algunas modalidades, X es OH, R^3 es H, R^1 es H o metilo, R^2 es metilo, R^6 es isopropilo, R^7 es CH_2OH, R^8 es H, y R^9 es H.

En algunas modalidadesde de la Fórmula (Ic), R^7 es $-CH_2OH$, R^8 es H, y R^9 es H.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de Fórmula (IIa):



(IIa)

una sal de la misma, en donde las variables son las definidas para la Fórmula (II).

En algunas modalidades de la Fórmula (IIa), q es 0. En algunas modalidades, q es 1.

En algunas modalidades de la Fórmula (IIa), R^1 es H, n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^1 es H, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^1 es H o metilo. En algunas modalidades, R^1 es etilo. En algunas modalidades, R^1 es metilo. En algunas modalidades, R^1 es H. En algunas modalidades, n es 0 o 1. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 0.

En algunas modalidades o en la Fórmula (IIa), R^6 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^6 es etilo o metilo. En algunas modalidades, R^6 es isopropilo. En algunas modalidades, R^6 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo, cada uno de los cuales está sustituido con OH. En algunas modalidades, R^6 es isopropilo sustituido con OH. En algunas modalidades, R^6 es etilo sustituido con OH. En algunas modalidades, R^6 es metilo sustituido con OH.

En algunas modalidades de la Fórmula (IIa), R^7 es alquilo C_1-C_4 sustituido con OH. En algunas modalidades, R^7 es alquilo de C_1-C_4 sustituido por dos restos OH. En algunas modalidades, R^7 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo, cada uno de los cuales está sustituido con OH. En algunas modalidades, R^7es alquilo de C_1-C_4. En algunas modalidades, R^7 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^7 es metilo. En algunas modalidades, R^7 es $-CH_2CH_2OH$ o CH_2OH. En algunas modalidades, R^7 es $-CH_2OH$. En algunas modalidades, R^7 es un heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, R^7 es heteroarilo de 5 miembros. En algunas modalidades, R^7 es tiazolilo.

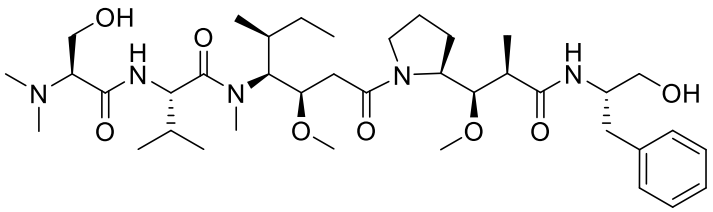
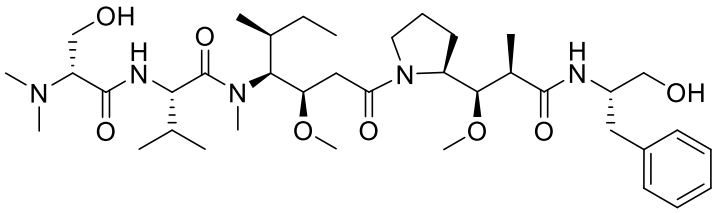
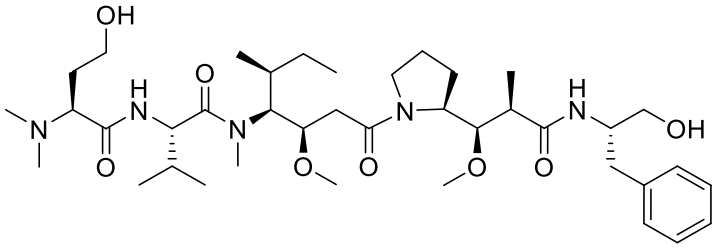
En algunas modalidades de la Fórmula (IIa), R^8, R^9 y R^{11} son H. En algunas modalidades, R^8 es OH, R^9 es H y R^{11} es H. En algunas modalidades, R^8 y R^9 son cada uno OH y R^{11} es H. En algunas modalidades, R^8 es OH, R^9 es H y R^{11} es OH. En algunas modalidades, R^8 es H, R^9 es H y R^{11} es OH.

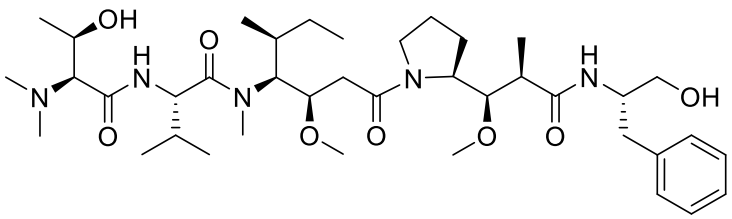
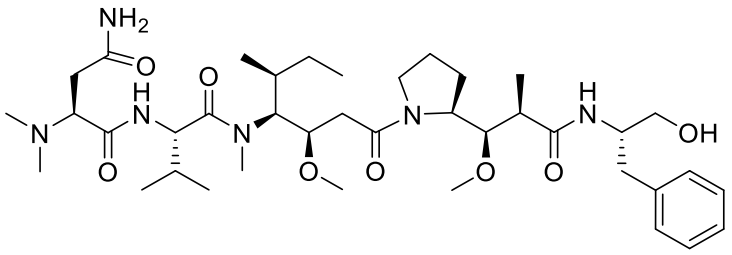
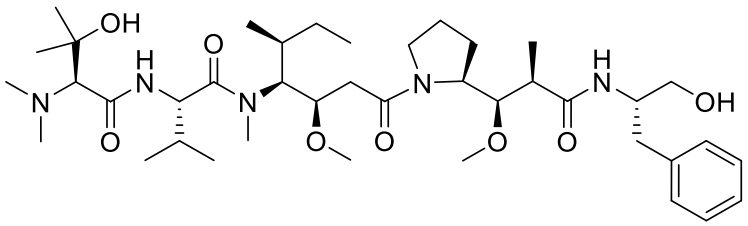
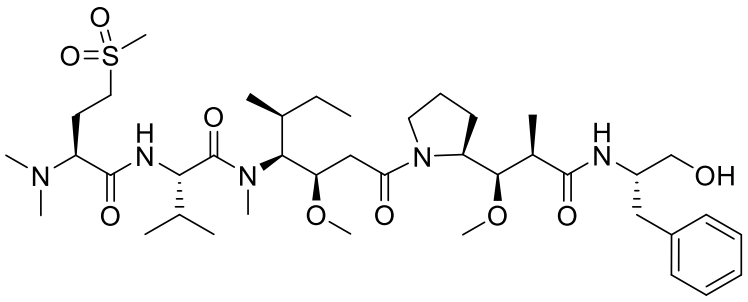
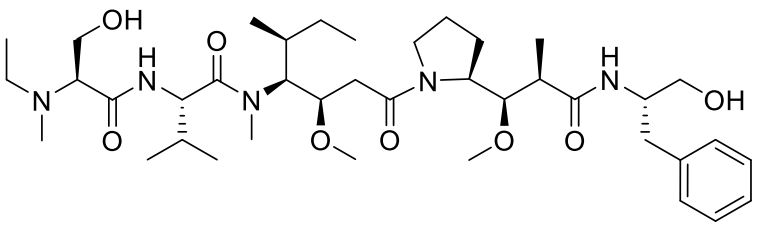
En algunas modalidades de la Fórmula (IIa), E es un anillo de 6 miembros. En algunas modalidades, E es piridina o fenilo. En algunas modalidades, E es fenilo.

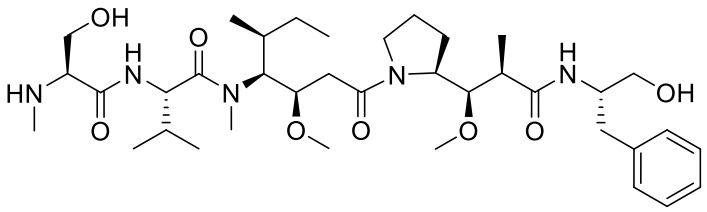
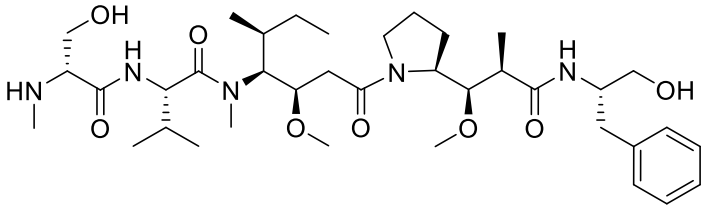
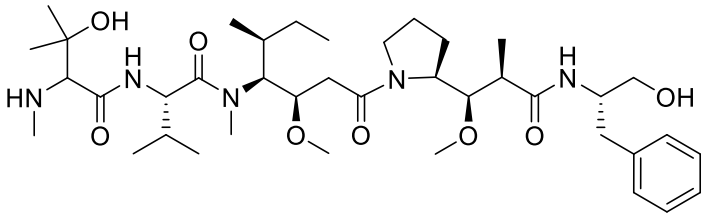
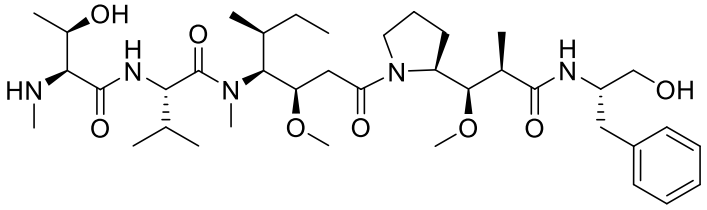
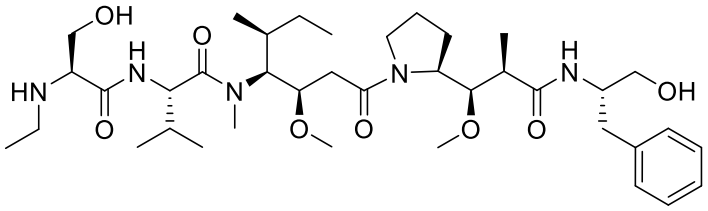
En algunas modalidades de la Fórmula (IIa), R^7 es $-CH_2OH$, R^8 es H, R^9 es H, y R^{11} es H.

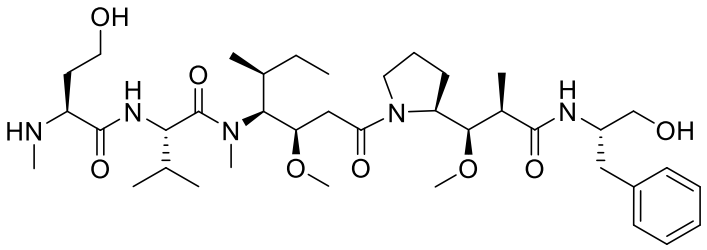
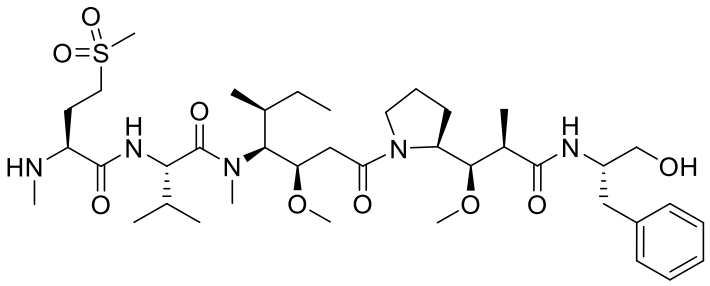
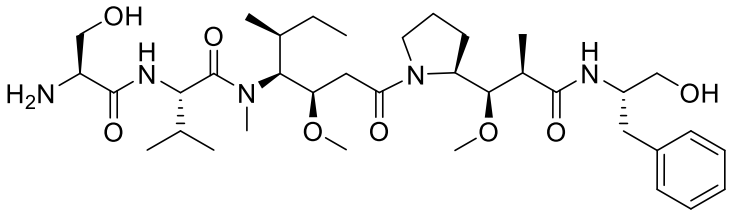
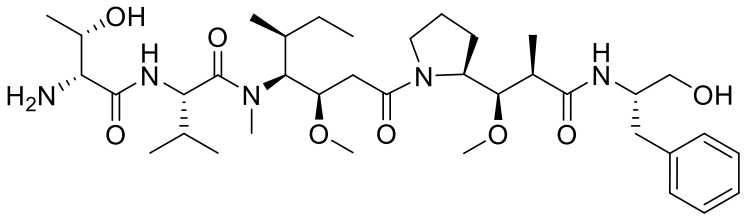
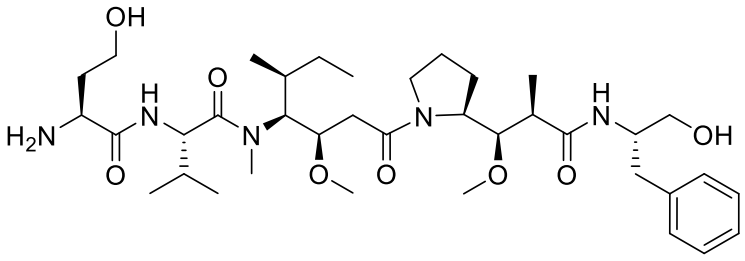
En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Tabla 1, o una sal del mismo (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable).

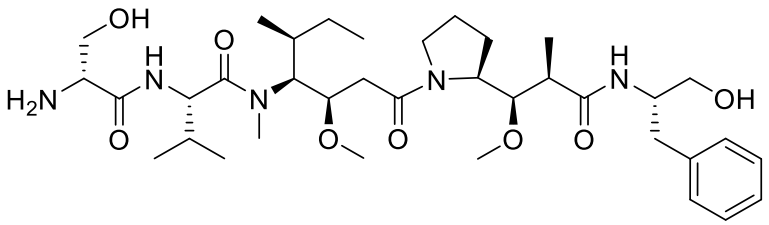
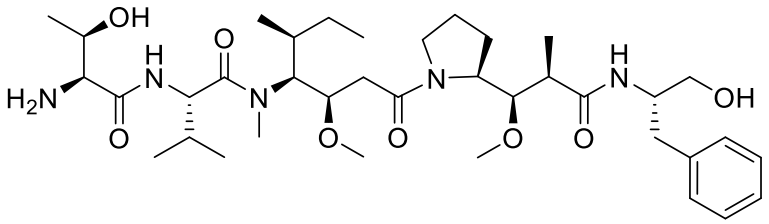
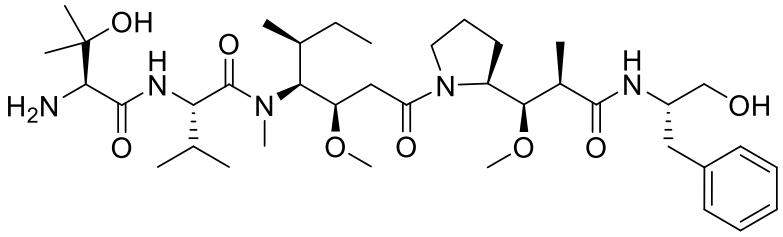
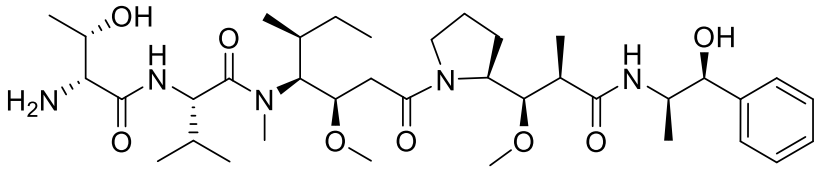
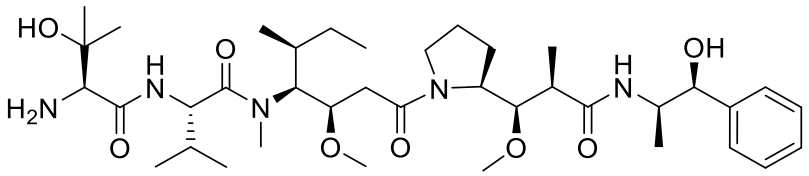
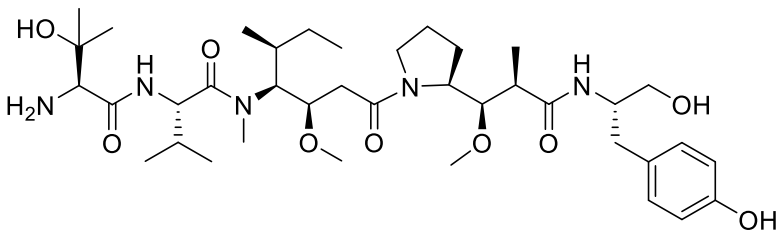
Tabla 1. Compuestos de auristatina hidrófilos

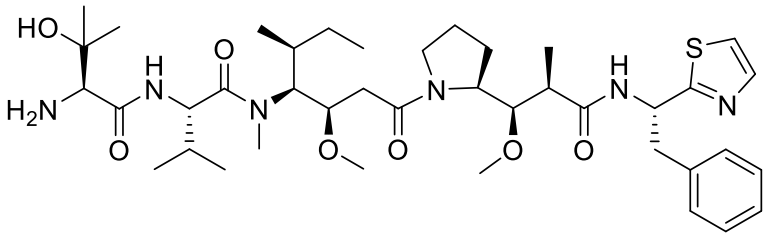
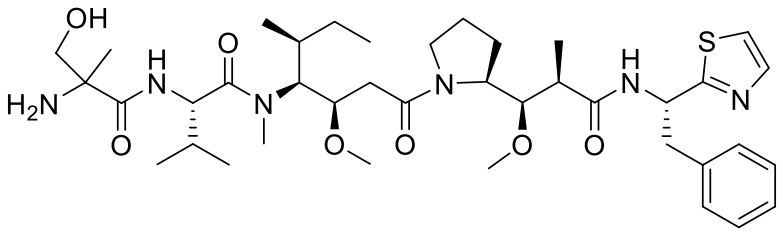
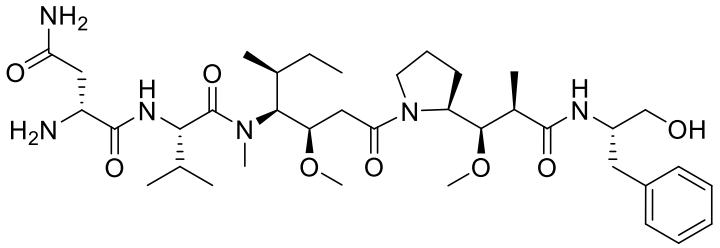
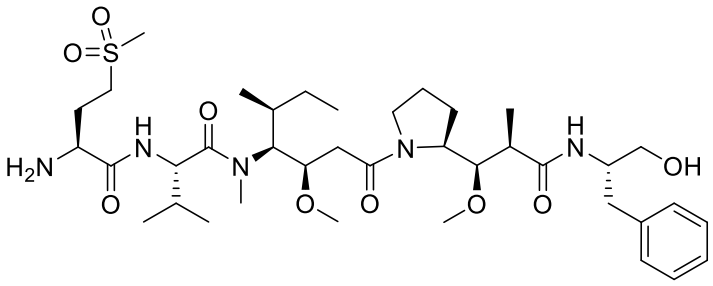
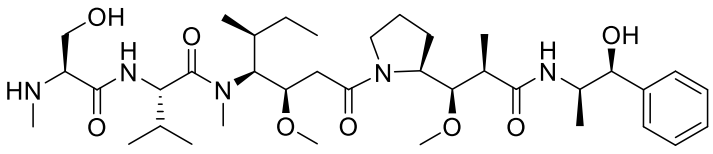
Compuesto #	Estructura del compuesto
1,1	
1,2	
1,3	

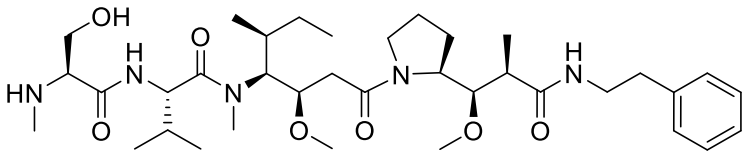
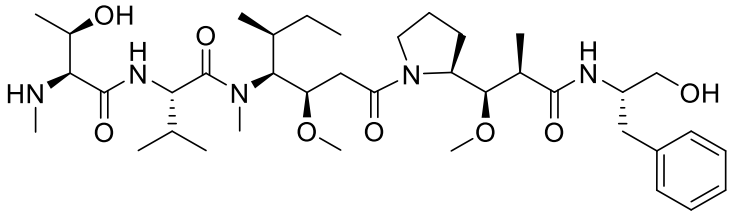
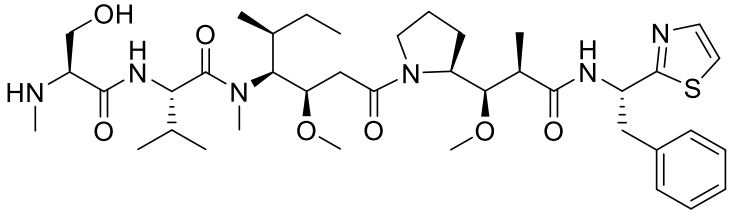
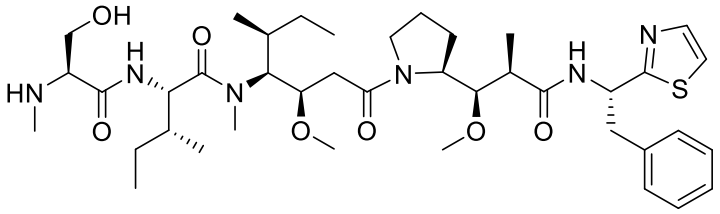
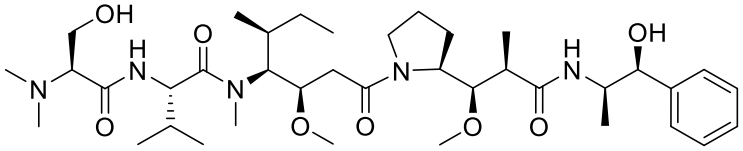
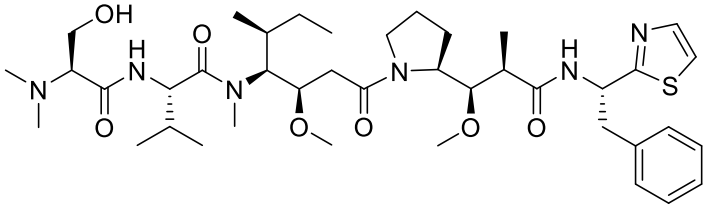
1,4	
1,5	
1,6	
1,7	
1,8	

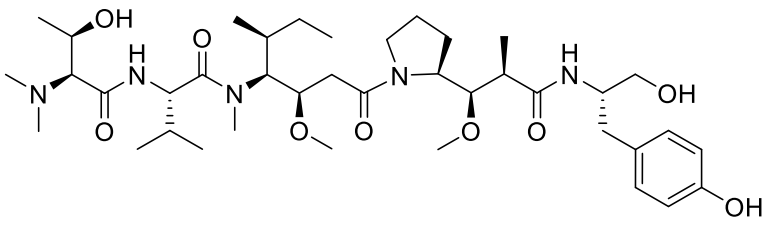
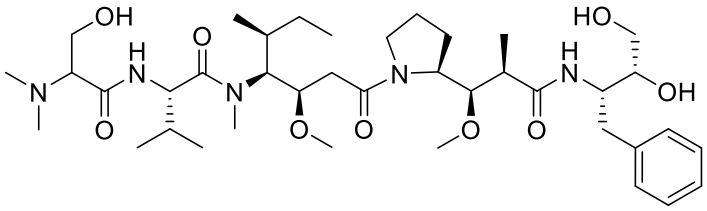
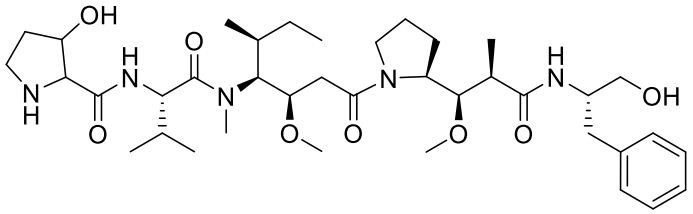
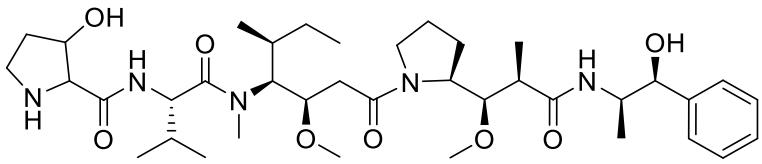
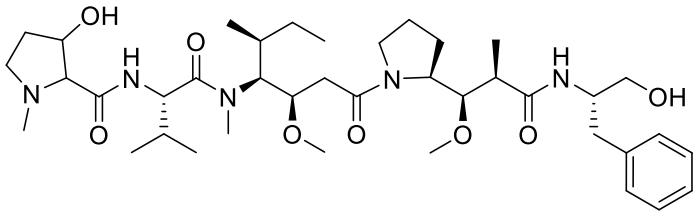
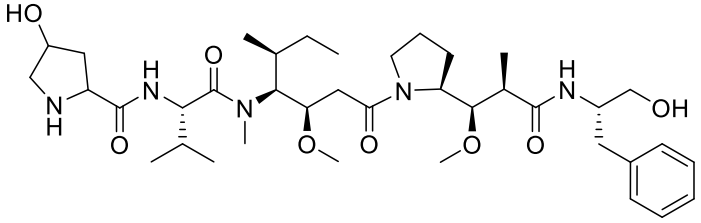
1,9	
1,10	
1,11	
1,12	
1,13	

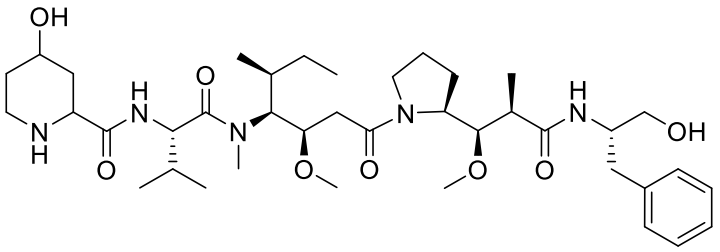
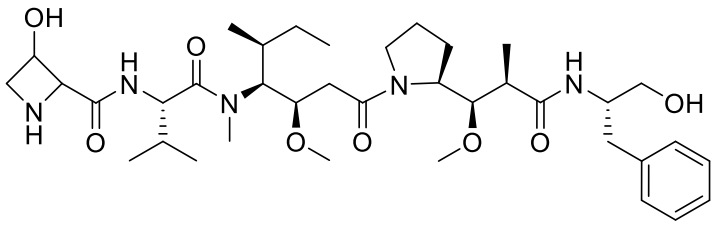
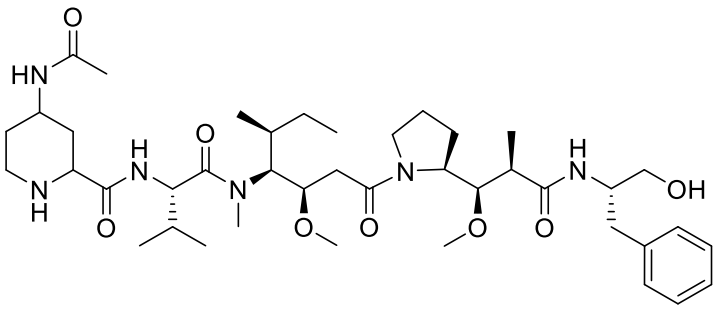
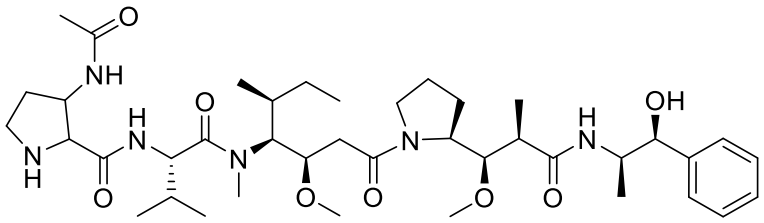
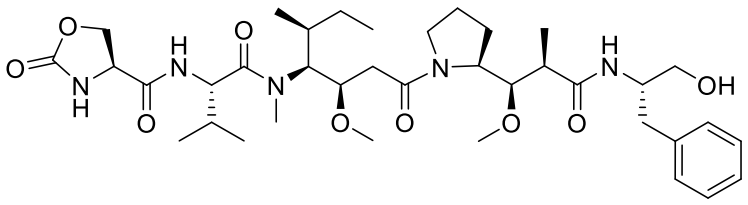
1,14	
1,15	
1,16	
1,17	
1,18	

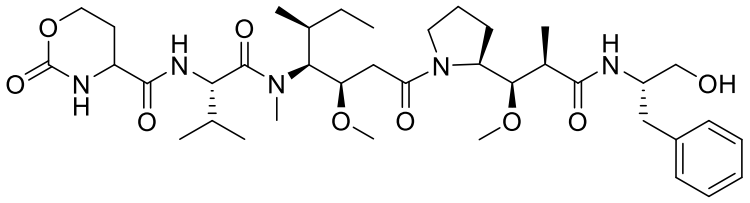
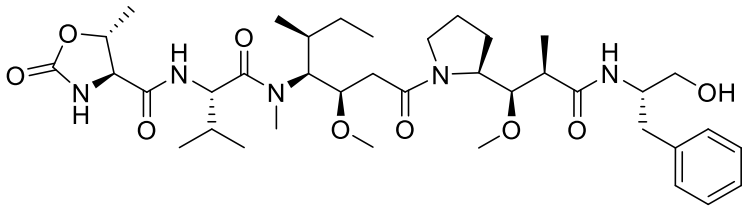
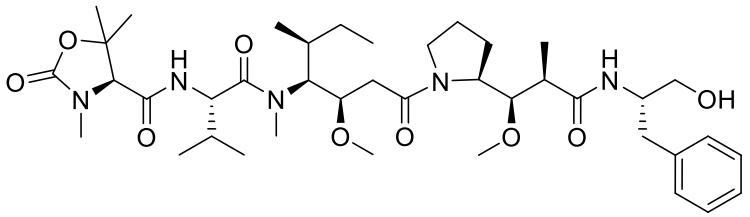
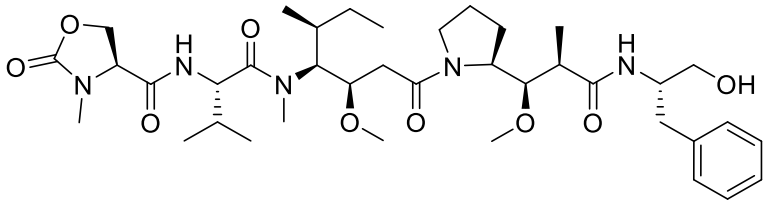
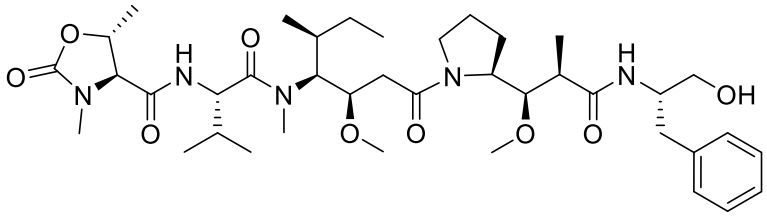
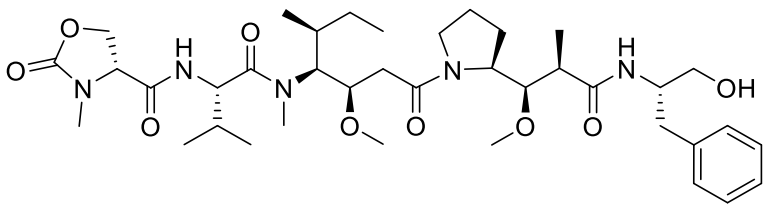
1,19	
1,20	
1,21	
1,22	
1,23	
1,24	

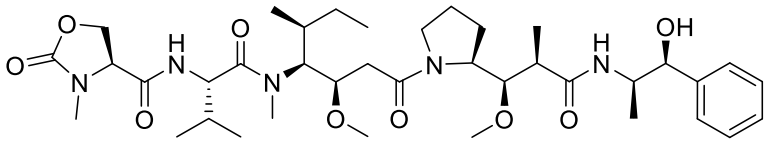
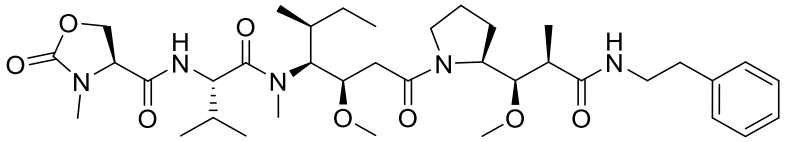
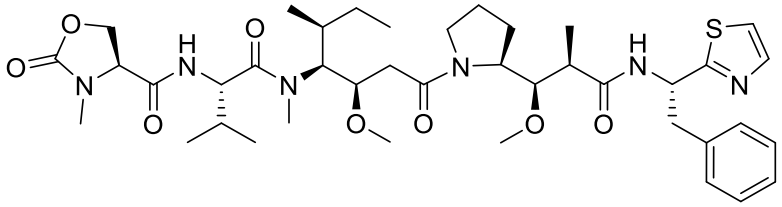
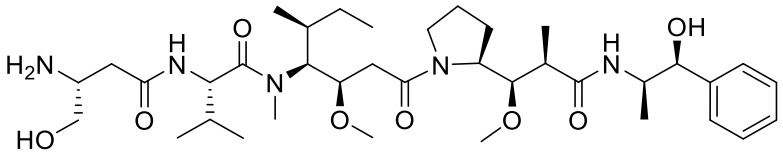
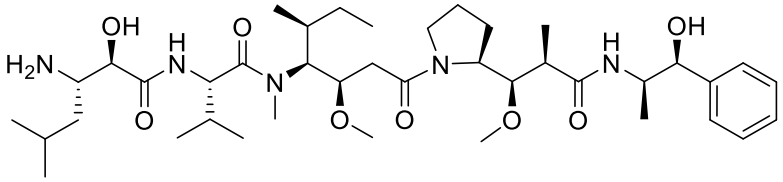
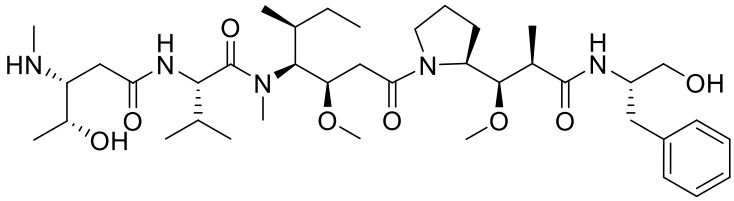
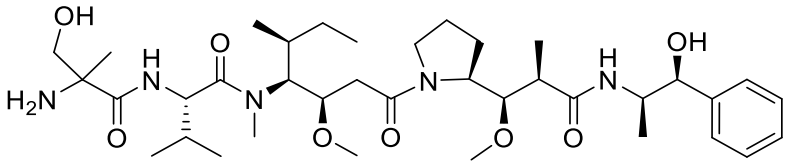
1,25	
1,26	
1,27	
1,28	
1,29	

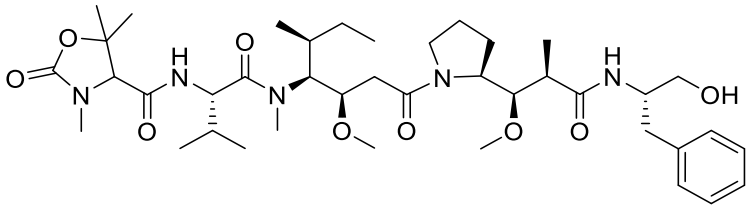
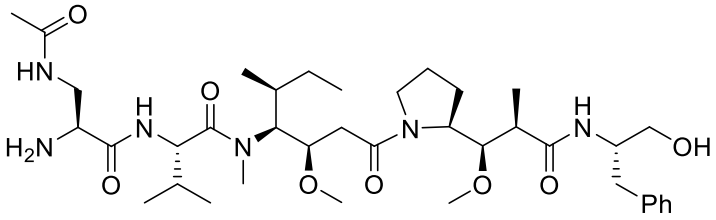
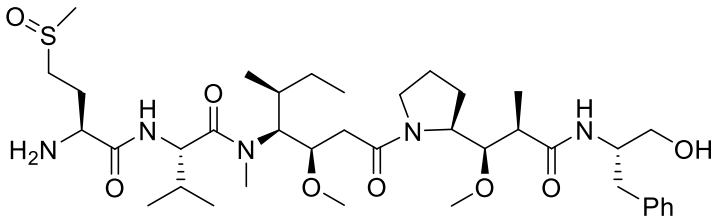
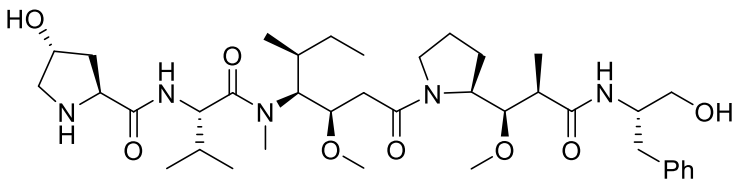
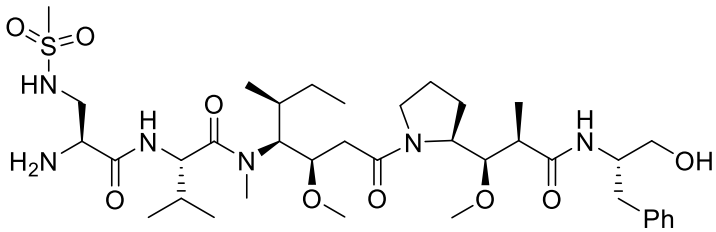
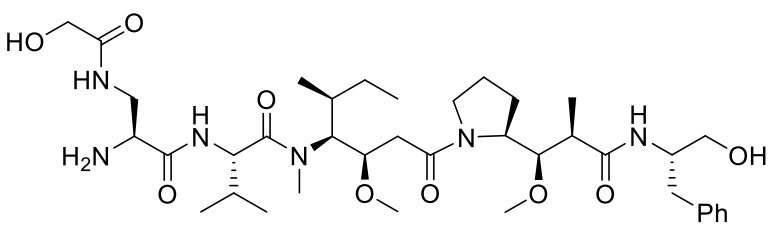
1,30	
1,31	
1,32	
1,33	
1,34	
1,35	

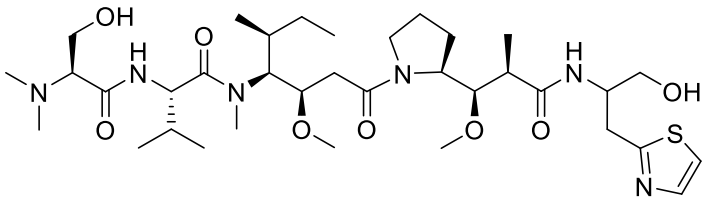
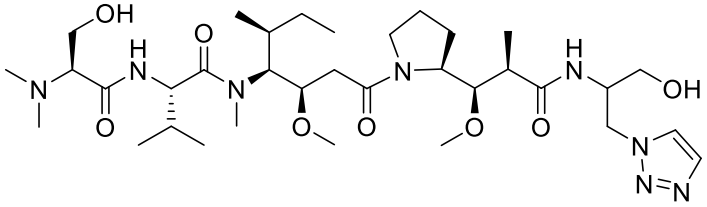
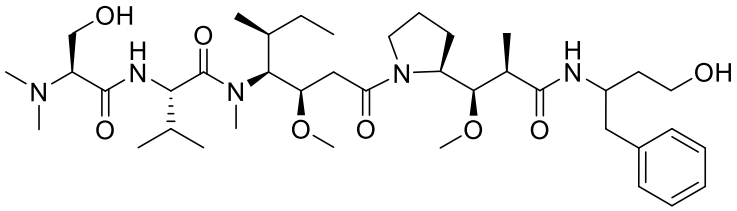
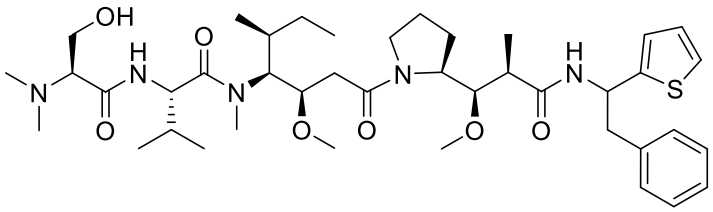
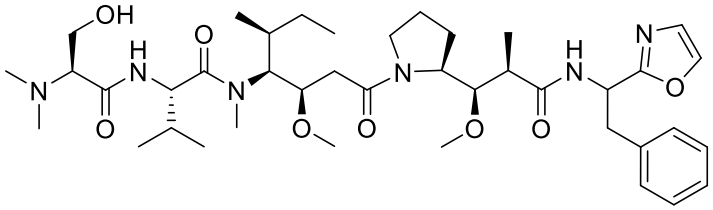
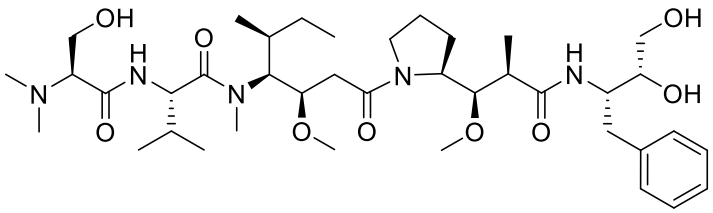
1,36	
1,37	
1,38	
1,39	
1,40	
1,41	

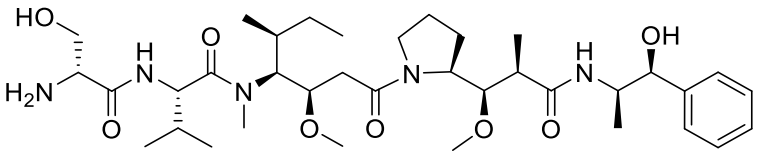
1,42	
1,43	
1,44	
1,45	
1,46	

1,47	
1,48	
1,49	
1,50	
1,51	
1,52	

1,53	
1,54	
1,55	
1,56	
1,57	
1,58	
1,59	

1,60	
1,61	
1,62	
1,63	
1,64	
1,65	

1,66	
1,67	
1,68	
1,69	
1,70	
1,71	

1,72	

Compuestos fármaco-enlazador

En algunas modalidades, al preparar los compuestos conjugados ligando-fármaco descritos en el presente documento, será deseable sintetizar el compuesto ligando-fármaco completo antes de la conjugación con un agente diana, que se convierte en la unidad ligando del compuesto conjugado ligando-fármaco. En tales modalidades, los compuestos Fármaco-Enlazador descritos en el presente documento son compuestos intermedios. En dichas modalidades, la Unidad Ensanchadora de un compuesto Fármaco-Enlazador aún no está unida covalentemente a la Unidad Ligando (es decir, es un precursor de la Unidad Ensanchadora, Z'), y por lo tanto tiene un grupo funcional para la conjugación con un agente diana. En una modalidades, un compuesto Fármaco-Enlazador comprende una fracción de auristatina (mostrada aquí como Fórmulas (I) y (II), o cualquier subfórmula de las mismas) o, y una Unidad Enlazadora (Q) a través de la cual la Unidad Ligando está conectada a la Unidad de Fármaco.

En otra modalidad, un compuesto Fármaco-Enlazador comprende un compuesto de auristatina de Fórmula (I), o cualquier subfórmula del mismo, como una Unidad de Fármaco y una Unidad Enlazadora (Q) que comprende un Ligando Liberable (RL) que no es una Unidad Glucósido (por ejemplo, Glucurónido) a través de la cual la Unidad Ligando está conectada al compuesto de auristatina conjugado. La Unidad Enlazadora comprende, además del RL, un precursor de la Unidad Enlazadora (Z') que comprende un grupo funcional para la conjugación con un agente diana que es el precursor de la Unidad Ligando y, por lo tanto, es capaz de conectar (directa o indirectamente) el RL a la Unidad Ligando. En algunas de esas modalidades, una Unidad Conectora Paralela (B) está presente cuando se desea añadir un Agente De partición (S^*) como apéndice de la cadena lateral. En cualquiera de esas modalidades, una Unidad Conectora (A) está presente cuando es deseable añadir más distancia entre la Unidad Ensanchadora y RL.

En un grupo de modalidades, un compuesto Fármaco-Enlazador comprende un compuesto de auristatina de Fórmula (I), o cualquier subfórmula de la misma, y una Unidad Enlazadora (Q), en donde Q comprende un Enlazador Liberable (RL) que es una Unidad

Glucósida (p. ej. Glucurónido), unida directamente a un precursor de unidad ensanchadora (Z') o indirectamente a Z' a través de la unión a componente(s) interviniente(s) de la unidad enlazadora del compuesto fármaco-enlazador (es decir, A, S^* y/o B(S^*)), en donde Z' comprende un grupo funcional capaz de formar un enlace covalente a un agente diana.

En otro grupo de modalidades, un compuesto Fármaco-Enlazador comprende una auristatina de Fórmula (I), o cualquier subfórmula de la misma, y una Unidad Enlazadora (Q), en donde Q comprende un Enlazador Liberable (RL) que es distinto de una Unidad de Glucósido (por ejemplo, Glucurónido) (RL), unido directamente a un precursor de unidad ensanchadora (Z') o indirectamente a Z' a través de la unión a componente(s) interviniente(s) de la unidad enlazadora del compuesto fármaco-enlazador (es decir, A, S^* y/o B(S^*)), en donde Z' comprende un grupo funcional capaz de formar un enlace covalente a un agente diana.

En algunas modalidades, el compuesto Fármaco-Enlazador tiene la fórmula:

Q-D,

una sal del mismo, en donde

Q es una unidad enlazadora seleccionada del grupo que consiste en:

(i) Z'-A-RL-,

(ii) Z'-A-RL-Y-,

(iii) Z'-A-S^*-RL-,

(iv) Z'-A-S^*-RL-Y-,

(v) Z'-A-B(S^*)-RL-,

(vi) Z'-A-B(S^*)-RL-Y-,

(vii) Z'-A-,

(viii) Z'-A-S*-W-,

(ix) Z'-A-B(S*)-W-,

(x) Z'-A-S*-W-RL-, y

(xi) Z'-A-B(S*)-W-RL-;

Z' es un precursor de la Unidad Ensanchadora;

A es un enlace o una Unidad Conectora;

B es una unidad de conexión en paralelo;

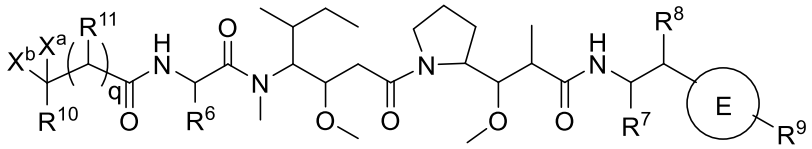
S^* es un agente de partición;

RL es un enlazador liberable;

W es una unidad de aminoácido;

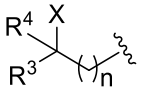
Y es una Unidad Espaciadora; y

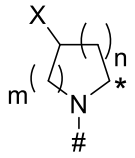
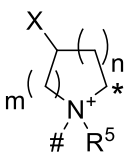
D es una Unidad Farmacéutica de Fórmula (I'):



(I')

en donde

X^b es $-NR^{2-\#}$ o $-N^+R^1R^{5-\#}$, en donde # indica el punto de unión a Q, y X^a es  ; o

X^a y X^b se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar  o  , en donde el asterisco denota el átomo de carbono de la Fórmula (I) que lleva los grupos X^a y X^b, y el # denota el punto de unión a Q;

R^1 y R^5 son independientemente alquilo de C_1-C_4;

X es H, OH, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$ $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, o

-NHC(O)R^a;

R^2, R^3, R^4, R^{10}, R^a y R^b son cada uno independientemente H o alquilo de C_1-C_4;

R^6 es alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH;

R^7 es H, alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o dos restos OH, o heteroarilo de 5-6 miembros;

E es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

R^8, R^9 y R^{11} son cada uno independientemente H u OH;

n es 0, 1, 2 ó 3;

m es 1, 2, 3 ó 4;

q es 0 o 1; y

en donde cuando X es H, al menos dos de R^7, R^8, R^9 y R^{11} comprenden un resto OH.

En el contexto de los compuestos fármaco-enlazador, la mejor forma de describir el ensamblaje es en términos de los grupos que lo componen. Aunque en el presente documento se describen algunos procedimientos para la preparación de los compuestos Fármaco-Enlazador, el orden de ensamblaje y las condiciones generales para preparar los compuestos serán bien comprendidos por un experto en la materia a la vista de las enseñanzas de la solicitud.

Grupos de componentes

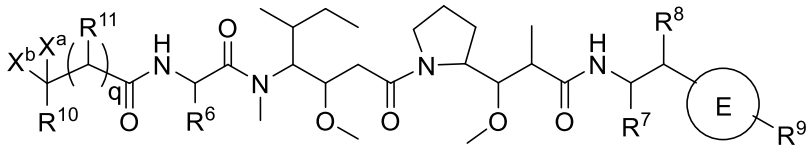
1. Unidad de Fármaco D

Las Unidades de Fármaco de los compuestos Fármaco-Enlazador, o Conjugado Fármaco-Ligando de los mismos, proporcionados en el presente documento son restos de auristatina de los compuestos divulgados en el presente documento y se denominan en el presente documento Unidades de Fármaco.

En algunas modalidades, la Unidad de Fármaco D tiene la Fórmula (I'), como se ha descrito anteriormente.

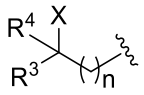
En algunas modalidadesde de la Fórmula (I'), q es 0. En algunas modalidades, q es 1.

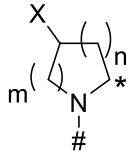
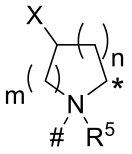
En algunas modalidades, la Unidad de Fármaco D tiene la Fórmula (Iz'):



(Iz')

en donde

X^b es $-NR^{2-\#}$ o $-N^+R^1R^{5-\#}$, en donde # indica el punto de unión a Q, y X^a es  ; o

X^a y X^b se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar  o  , en donde el asterisco denota el átomo de carbono de la Fórmula (I) que lleva los grupos X^a y X^b, y el # denota el punto de unión a Q;

R^1 y R^5 son independientemente alquilo de C_1-C_4;

X es OH, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$ $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, o $-NHC(O)R^a$;

R^2, R^3, R^4, R^{10}, R^a y R^b son cada uno independientemente H o alquilo de C_1-C_4;

R^6 es alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH;

R^7 es H, alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o dos restos OH, o heteroarilo de 5-6 miembros;

E es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

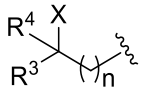
R^8, R^9 y R^{11} son cada uno independientemente H u OH;

n es 0, 1, 2 ó 3;

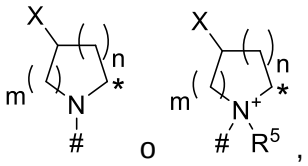
m es 1, 2, 3 ó 4; y

q es 0 o 1.

En algunas modalidades de la Fórmula (I') o (Iz'), q es 0. En algunas modalidades, q es 1.

En algunas modalidades, de la Fórmula (I') o (Iz'), X^b es $-NR^{2-\#}$ o $-N^+R^1R^{5-\#}$, en donde el # denota el punto de unión a Q, y X^a es  . En algunas modalidades, R^1 y R^2 son cada uno independientemente alquilo de C_1-C_4. En algunas modalidades, R^1 y R^5 son cada uno independientemente n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^1 y R^5 son cada uno independientemente etilo o metilo. En algunas modalidades, R^1 y R^5 son metilo. En algunas modalidades, R^3 y R^4 son cada uno independientemente alquilo de C_1-C_4. En algunas modalidades, R^3 es H y R^4 es alquilo de C_1-C_4. En algunas modalidades, R^3 y R^4 son H. En algunas modalidades, R^3 es H y R^4 es metilo. En algunas modalidades, n es 0, 1, 2 ó 3. En algunas modalidades, n es 0, 1 ó 2. En algunas modalidades, n es 0 ó 1. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, R^1 es metilo, R^5 es metilo, R^3 es H, R^4 es H, y n es 0. En algunas modalidades, R^2 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^2 es etilo o metilo. En algunas modalidades, R^2 es metilo. En algunas modalidades, R^2 es H.

En algunas modalidades de la Fórmula (I') o (Iz'), X^a y X^b se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar



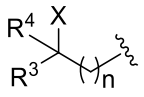
,

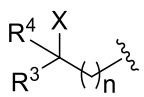
en donde el asterisco denota el átomo de carbono de Fórmula (I) que lleva los grupos X^a y X^b, y el # denota el punto de unión a Q. En algunas modalidades, R^5 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^5 es etilo o metilo. En algunas modalidades, R^5 es etilo. En algunas modalidades, R^5 es metilo. En algunas modalidades, m es 1, 2 ó 3. En algunas modalidades, m es 1 ó 2. En algunas modalidades, m es 2 o 3. En algunas modalidades, m es 2. En algunas modalidades, n es 0, 1 ó 2. En algunas modalidades, n es 0 ó 1. En algunas modalidades, m es 1 o 2 y n es 0 o 1.

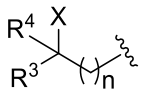
En algunas modalidades de la Fórmula (I'), X es H, OH, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, -S(O)-

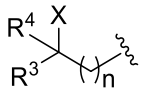
R^a, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, o $-NHC(O)R^a$. En algunas modalidades, X es OH, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, o $-NHC(O)R^a$. En algunas modalidades, X es H u OH. En algunas modalidades, X es OH. En algunas modalidades, X es OH, $-NHS(O)_2R^a$, o $-NHC(O)R^a$. En algunas modalidades, X es OH, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$, o $-S(O)_2NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es $-NHS(O)_2R^a$, o $-NHC(O)R^a$. En algunas modalidades, X es $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$, o $-S(O)_2NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es H, OH, $-NHS(O)_2R^a$, o $-NHC(O)R^a$. En algunas modalidades, X es H, OH, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$, o $-S(O)_2NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es H, $-NHS(O)_2R^a$, o $-NHC(O)R^a$. En algunas modalidades, X es H, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$, o $-S(O)_2NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es H, OH o $-C(O)NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es OH o $-C(O)NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es H o $-C(O)NR^aR^b$. En algunas modalidades, R^a y R^b son independientemente H, n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^a y R^b son independientemente H, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^a y R^b son independientemente H o metilo. En algunas modalidades, R^a es H y R^b es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^a es H y R^b es metilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (Iz'), X es OH, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, o $-NHC(O)R^a$. En algunas modalidades, X es OH. En algunas modalidades, X es OH, $-NHS(O)_2R^a$, o $-NHC(O)R^a$. En algunas modalidades, X es OH, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$, o $-S(O)_2NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es $-NHS(O)_2R^a$, o $-NHC(O)R^a$. En algunas modalidades, X es $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$, o $-S(O)_2NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es OH o $-C(O)NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es $-C(O)NR^aR^b$. En algunas modalidades, R^a y R^b son independientemente H, n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^a y R^b son independientemente H, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^a y R^b son independientemente H o metilo. En algunas modalidades, R^a es H y R^b es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^a es H y R^b es metilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (I') o (Iz'), X^b es $-N^+R^1R^{5-\#}$ y X^a es  , X es OH, R^1 es metilo o metilo, R^5 es metilo, R^3 es H, R^4 es H, y n es 0. En algunas modalidades, X es OH, R^1 es metilo, R^5 es metilo, R^3 es H, R^4 es H, y n es 0. En algunas modalidades, X es OH, R^3 y R^4 son H, y n es 0.

En algunas modalidades de la Fórmula (I') o (Iz'), X^b es $-NR^{2-\#}$, X^a es  , X es

OH, y R^2 es H o alquilo de C_1-C_4. En algunas modalidades, X^b es -NR^2-$^{\#}$ y X^a es  ,

X es OH, y R^2 es H. En algunas modalidades, X^b es -NR^2-$^{\#}$ y X^a es  , X es OH, y R^2 es alquilo de C_1-C_4.

En algunas modalidades o en la Fórmula (I') o (Iz'), R^6 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^6 es etilo o metilo. En algunas modalidades, R^6 es isopropilo. En algunas modalidades, R^6 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo, cada uno de los cuales está sustituido con OH. En algunas modalidades, R^6 es isopropilo sustituido con OH. En algunas modalidades, R^6 es etilo sustituido con OH. En algunas modalidades, R^6 es metilo sustituido con OH.

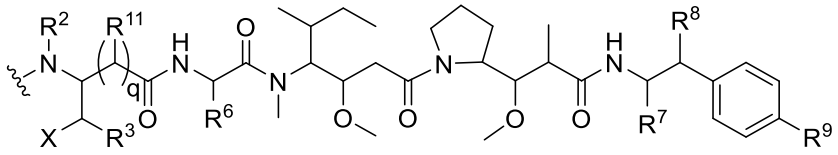
En algunas modalidades de la Fórmula (I') o (Iz'), R^7 es alquilo de C_1-C_4 sustituido con OH. En algunas modalidades, R^7 es alquilo de C_1-C_4 sustituido por dos moléculas OH. En algunas modalidades, R^7 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo, cada uno de los cuales está sustituido con OH. En algunas modalidades, R^7es alquilo de C_1-C_4. En algunas modalidades, R^7 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^7 es metilo. En algunas modalidades, R^7 es -CH_2CH_2OH o CH_2OH. En algunas modalidades, R^7 es -CH_2OH. En algunas modalidades, R^7 es un heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, R^7 es heteroarilo de 5 miembros. En algunas modalidades, R^7 es tiazolilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (I') o (Iz'), R^8, R^9 y R^{11} son H. En algunas modalidades, R^8 es OH, R^9 es H y R^{11} es H. En algunas modalidades, R^8 y R^9 son cada uno OH y R^{11} es H. En algunas modalidades, R^8 es OH, R^9 es H y R^{11} es OH. En algunas modalidades, R^8 es H, R^9 es H y R^{11} es OH.

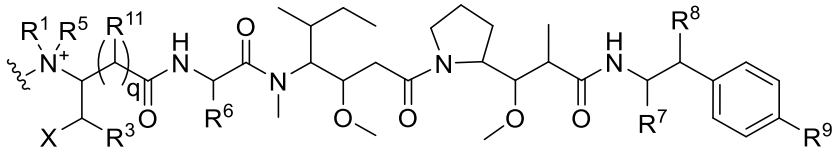
En algunas modalidades de la Fórmula (I') o (Iz'), E es un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, E es piridina o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, E es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, E es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, E es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, E es piridina o fenilo, cada uno de los cuales no está sustituido. En algunas modalidades, E es fenilo no sustituido. En algunas modalidades, E es un heteroarilo de 5-6 miembros no sustituido. En algunas modalidades, E es un heteroarilo de 5 miembros no sustituido.

En algunas modalidades de la Fórmula (I') o (Iz'), R^7 es $-CH_2OH$, R^8 es H, R^9 es H, y E es fenilo.

En algunas modalidades, la Unidad de Fármaco D tiene Fórmula (Ia') o (Ia''):



(Ia')



(Ia'')

una sal del mismo, en donde

R^1 y R^5 son independientemente alquilo de C_1-C_4;

X es H, OH, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$ $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, o $-NHC(O)R^a$;

R^2, R^3, R^a y R^b son cada uno independientemente H o alquilo de C_1-C_4;

R^6 es alquilo de C_1-C_4;

R^7 es H, alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, o heteroarilo de 5-6 miembros;

R^8, R^9 y R^{11} son cada uno independientemente H u OH;

q es 0 o 1; y

la línea ondulada es el sitio de unión al resto del compuesto Fármaco-Enlazador.

En algunas modalidades de las Fórmulas (Ia') y (Ia''), q es 0. En algunas modalidades, q es 1.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia'), R^2 es alquilo de C_1-C_4-. En algunas

modalidades, R^2 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. R^2 es etilo o metilo. R^2 es metilo. En algunas modalidades, R^2 es H. En algunas modalidades, R^2 es etilo, metilo o H. En algunas modalidades, R^2 es metilo o H.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia''), R^1 y R^5 son cada uno independientemente n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^1 y R^5 son cada uno independientemente etilo o metilo. En algunas modalidades, R^1 y R^5 son cada uno metilo. En algunas modalidades, R^1 es metilo y R^5 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^1 es metilo y R^5 es etilo o metilo. En algunas modalidades, R^1 y R^5 son metilo.

En algunas modalidades de las Fórmulas (Ia') y (Ia''), X es H, OH, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, o $-NHC(O)R^a$. En algunas modalidades, X es OH, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, o $-NHC(O)R^a$. En algunas modalidades, X es H u OH. En algunas modalidades, X es OH. En algunas modalidades, X es OH, $-NHS(O)_2R^a$, o $-NHC(O)R^a$. En algunas modalidades, X es OH, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$, o $-S(O)_2NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es $-NHS(O)_2R^a$, o $-NHC(O)R^a$. En algunas modalidades, X es $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$, o $-S(O)_2NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es H, OH, $-NHS(O)_2R^a$, o $-NHC(O)R^a$. En algunas modalidades, X es H, OH, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$, o $-S(O)_2NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es H, $-NHS(O)_2R^a$, o $-NHC(O)R^a$. En algunas modalidades, X es H, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$, o $-S(O)_2NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es H, OH o $-C(O)NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es OH o $-C(O)NR^aR^b$. En algunas modalidades, X es H o $-C(O)NR^aR^b$. En algunas modalidades, R^a y R^b son independientemente H, n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^a y R^b son independientemente H, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^a y R^b son independientemente H o metilo. En algunas modalidades, R^a es H y R^b es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^a es H y R^b es metilo.

En algunas modalidades de las Fórmulas (Ia') y (Ia''), R^3 es H o metilo. En algunas modalidades, R^3 es H. En algunas modalidades, R^3 es metilo.

En algunas modalidades de las Fórmulas (Ia') y (Ia''), R^6 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^6 es etilo o metilo. En algunas modalidades, R^6 es isopropilo. En algunas modalidades, R^6 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo, cada uno de los cuales está sustituido con OH. En algunas modalidades, R^6 es isopropilo sustituido con OH. En algunas modalidades, R^6 es etilo sustituido con OH. En algunas modalidades, R^6 es metilo sustituido con OH.

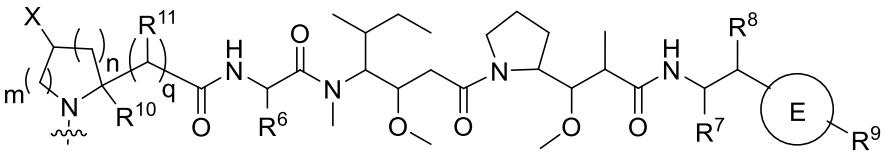
En algunas modalidades de las Fórmulas (Ia') y (Ia''), R^7 es alquilo de C_1-C_4 sustituido con OH. En algunas modalidades, R^7 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo, cada uno de los cuales está sustituido con OH. En algunas modalidades, R^7 es $-CH_2CH_2OH$ o CH_2OH. En algunas modalidades, R^7 es $-CH_2OH$. En algunas modalidades, R^7 es alquilo de C_1-C_4. En algunas modalidades, R^7 es n-propilo, isopropilo, etilo o metilo. En algunas modalidades, R^7 es metilo. En algunas modalidades, R^7 es un heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, R^7 es heteroarilo de 5 miembros. En algunas modalidades, R^7 es tiazolilo.

En algunas modalidades de las Fórmulas (Ia') y (Ia''), R^8, R^9 y R^{11} son H. En algunas modalidades, R^8 es OH, R^9 es H y R^{11} es H. En algunas modalidades, R^8 y R^9 son cada uno OH y R^{11} es H. En algunas modalidades, R^8 es OH, R^9 es H y R^{11} es OH. En algunas modalidades, R^8 es H, R^9 es H y R^{11} es OH.

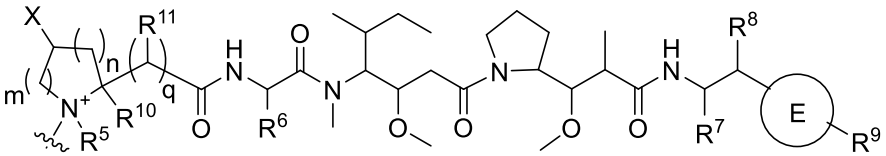
En algunas modalidades de la Fórmula (Ia'), X es OH, R^3 es H o metilo, R^2 es alquilo de C_1-C_4, R^6 es alquilo de C_1-C_4, R^7 es alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, R^8 es H o alquilo de C_1-C_4, y R^9 es H. En algunas modalidades, q es 0, X es OH, R^3 es H o metilo, R^2 es alquilo de C_1-C_4, R^6 es alquilo de C_1-C_4, R^7 es alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, R^8 es H o alquilo de C_1-C_4, y R^9 es H.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia''), X es OH, R^3 es H o metilo, R^1 alquilo de C_1-C_4, R^5 es alquilo de C_1-C_4, R^6 es alquilo de C_1-C_4, R^7 es alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, R^8 es H o alquilo de C_1-C_4, y R^9 es H. En algunas modalidades, q es 0, X es OH, R^3 es H o metilo, R^1 alquilo de C_1-C_4, R^5 es alquilo de C_1-C_4, R^6 es alquilo de C_1-C_4, R^7 es alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, R^8 es H o alquilo de C_1-C_4, y R^9 es H.

En algunas modalidades, la Unidad de Fármaco D tiene la Fórmula (Ib') o (Ib''):



(Ib')

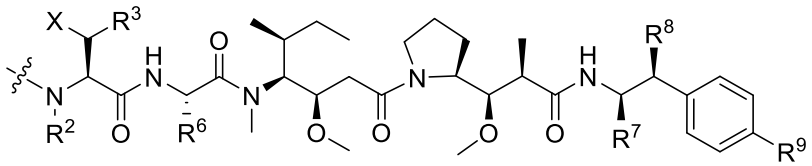


(Ib'')

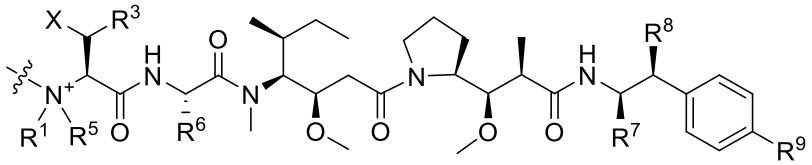
en donde las variables son las definidas para la Fórmula (Ib) y la línea ondulada es el sitio de unión al resto del compuesto Fármaco-Enlazador.

En algunas modalidades de las Fórmulas (Ib') y (Ib''), R^7 es $-CH_2OH$, R^8 es H, y R^9 es H.

En algunas modalidades, la Unidad de Fármaco D tiene la Fórmula (Ic') o (Ic''):



(Ic')

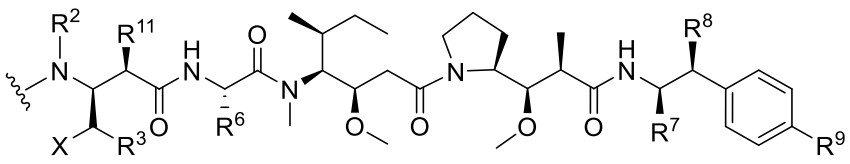


(Ic'')

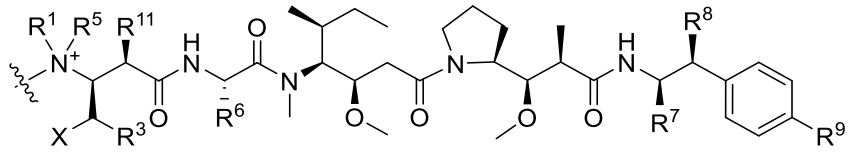
en donde las variables son las definidas para la Fórmula (Ic) y la línea ondulada es el sitio de unión al resto del compuesto Fármaco-Enlazador.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ic') o (Ic''), X es OH y R^3 es H. En algunas modalidades, R^7 es $-CH_2OH$, R^8 es H y R^9 es H. En algunas realizaciones, X es OH, R^7 es $-CH_2OH$, R^8 es H, y R^9 es H. En algunas modalidades, X es OH, R^3 es H, R^7 es $-CH_2OH$, R^8 es H, y R^9 es H.

En algunas modalidades, la Unidad de Fármaco D tiene la Fórmula (Id') o (Id''):



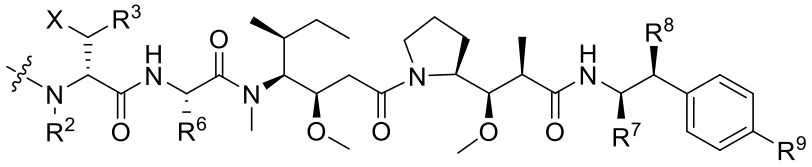
(Id')



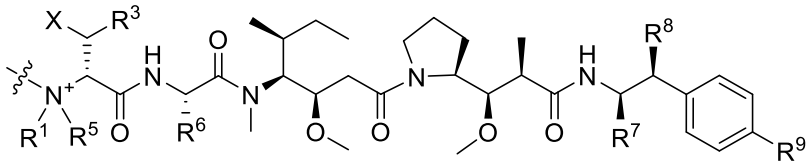
(Id'')

en donde las variables son las definidas para la Fórmula (Id) y la línea ondulada es el sitio de unión al resto del compuesto Fármaco-Enlazador.

En algunas modalidades, la Unidad de Fármaco D tiene la Fórmula (Ie') o (Ie''):



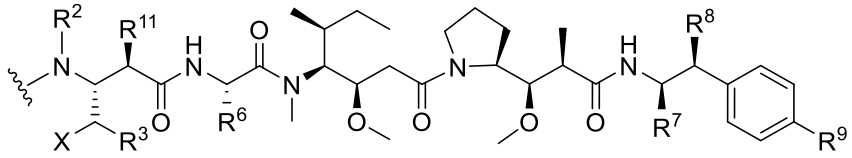
(Ie')



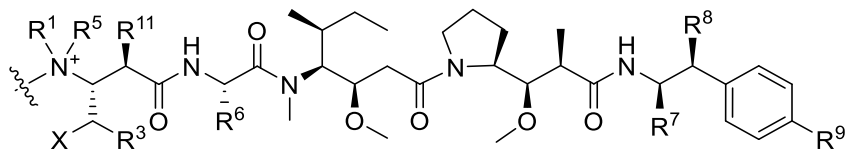
(Ie'')

en donde las variables son las definidas para la Fórmula (Ie) y la línea ondulada es el sitio de unión al resto del compuesto Fármaco-Enlazador.

En algunas modalidades, la Unidad de Fármaco D tiene la Fórmula (Id') o (Id''):



(If')



(If'')

en donde las variables son las definidas para la Fórmula (If) y la línea ondulada es el sitio de unión al resto del compuesto Fármaco-Enlazador.

En algunas modalidades de la fórmula (Id'), (Id''), (If'), o (If''), X es OH y R^3 es H. En algunas modalidades, R^7 es $-CH_2OH$, R^8 es H, y R^9 es H. En algunas modalidades, X es OH, R^7 es $-CH_2OH$, R^8 es H, y R^9 es H. En algunas modalidades, X es OH, R^3 es H, R^7 es $-CH_2OH$, R^8 es H, y R^9 es H.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia''), (Ic''), (Id''), (Ie''), o (If'') el átomo de nitrógeno cuaternizado impide la ciclización de la Unidad de Fármaco. En algunas modalidades, el átomo de nitrógeno cuaternizado previene la liberación prematura de la Unidad de Fármaco del compuesto o resto Fármaco-Enlazador (por ejemplo, en un compuesto Conjugado Ligando-Fármaco). En algunas modalidades, el átomo de nitrógeno cuaternizado previene la ciclización y la liberación prematura de la Unidad de Fármaco del compuesto o resto Fármaco-Enlazador (por ejemplo, en un compuesto Conjugado Ligando-Fármaco).

2. Unidad enlazadora Q

Como se ha indicado anteriormente, en algunas modalidades, la unidad enlazadora Q tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:

(i) Z'-A-RL-,

(ii) Z'-A-RL-Y-,

(iii) Z'-A-S*-RL-,

(iv) Z'-A-S*-RL-Y-,

(v) Z'-A-B(S*)-RL-,

(vi) Z'-A-B(S*)-RL-Y-,

(vii) Z'-A-,

(viii) Z'-A-S*-W-,

(ix) Z'-A-B(S*)-W-,

(x) Z'-A-S*-W-RL-, y

(xi) Z'-A-B(S*)-W-RL-;

en donde Z' es una unidad ensanchadora; A es un enlace o una unidad conectora; B es una unidad conectora paralela; S^* es un agente de partición; RL es un enlazador liberable; W es una unidad de aminoácido; e Y es una unidad espaciadora.

En otras modalidades, la unidad enlazadora Q tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:

(i) Z'-A-RL-,

(ii) Z'-A-RL-Y-,

(iii) Z'-A-S^*-RL-,

(iv) Z'-A-S^*-RL-Y-,

(x) Z'-A-S*-W-RL-, y

(xi) Z'-A-B(S*)-W-RL-.

En algunas modalidades, la unidad enlazadora Q tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:

(v) Z'-A-B(S^*)-RL-,

(vi) Z'-A-B(S^*)-RL-Y-,

(ix) Z'-A-B(S*)-W-, y

(xi) Z'-A-B(S*)-W-RL-.

En algunas modalidades, la unidad enlazadora Q tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:

(iii) Z'-A-S^*-RL-,

(iv) Z'-A-S^*-RL-Y-,

(v) Z'-A-B(S^*)-RL-,

(vi) Z'-A-B(S*)-RL-Y-,

(viii) Z'-A-S*-W-,

(ix) Z'-A-B(S*)-W-,

(x) Z'-A-S*-W-RL-, y

(xi) Z'-A-B(S*)-W-RL-.

En algunas modalidades, la unidad enlazadora Q tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:

(viii) Z'-A-S*-W-,

(ix) Z'-A-B(S*)-W-,

(x) Z'-A-S*-W-RL-, y

(xi) Z'-A-B(S*)-W-RL-.

3. Unidad ensanchadora Z'

Una unidad ensanchadora (Z) es un componente de un conjugado ligando-fármaco que actúa para conectar la unidad de ligando con el resto del conjugado. Un precursor de unidad ensanchadora (Z') es un componente de un compuesto Fármaco-Enlazador o intermediario del mismo que tiene un grupo funcional que puede formar un enlace con un grupo funcional de un ligando diana para formar una unidad ensanchadora (Z).

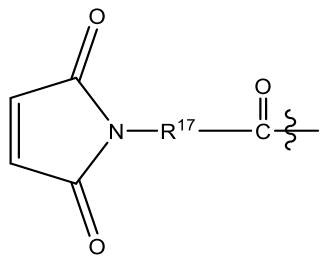
En algunas modalidades, un precursor de unidad ensanchadora (Z') tiene un grupo electrófilo que es capaz de interactuar con un grupo nucleófilo reactivo presente en una unidad ligando (por ejemplo, un anticuerpo) para proporcionar un enlace covalente entre una unidad ligando y la unidad ensanchadora de una unidad enlazadora. Los grupos nucleófilos de un anticuerpo que tienen esa capacidad incluyen, pero no se limitan a, grupos funcionales sulfhidrilo, hidroxilo y amino. En algunos aspectos, el heteroátomo del grupo nucleofílico de un anticuerpo es reactivo a un grupo electrófilo en un precursor de la Unidad ensanchadora y puede proporcionar un enlace covalente entre la Unidad de Ligando y la Unidad ensanchadora de una Unidad Enlazadora o un resto de Fármaco-Enlazador. Los grupos electrofílicos útiles para este fin incluyen, pero no se limitan a, maleimida, grupos haloacetamida y ésteres NHS. El grupo electrófilo proporciona un sitio conveniente para la unión de anticuerpos para formar

un compuesto conjugado ligando-fármaco o un compuesto intermediario de unidad de ligando-enlazador.

En otras modalidades, un precursor de Unidad ensanchadora tiene un sitio reactivo que tiene un grupo nucleofílico que es reactivo a un grupo electrófilo presente en una Unidad de Ligando (por ejemplo, un anticuerpo). Los grupos electrofílicos útiles en un anticuerpo para ese fin incluyen, pero no se limitan a, grupos aldehído y cetona carbonilo. El heteroátomo de un grupo nucleofílico de un precursor de unidad ensanchadora puede reaccionar con un grupo electrófilo de un anticuerpo y formar un enlace covalente con el anticuerpo. Los grupos nucleófilos útiles en un precursor de Unidad ensanchadora para ese propósito incluyen, pero no se limitan a, hidrazida, hidroxilamina, amino, hidrazina, tiosemicarbazona, carboxilato de hidrazina y arilhidrazida. El grupo electrófilo de un anticuerpo proporciona un sitio conveniente para la unión del anticuerpo para formar un compuesto conjugado ligando-fármaco o un compuesto intermediario unidad de ligando-enlazador.

En algunas modalidades, un átomo de azufre de una Unidad Ligando se une a un sistema de anillos de succinimida de una Unidad ensanchadora formada por reacción de un grupo funcional tiol de un ligando diana con un resto maleimida del precursor de la Unidad ensanchadora correspondiente. En otras modalidades, un grupo funcional tiol de una Unidad Ligando reacciona con un resto alfa haloacetamida para proporcionar una Unidad ensanchadora ligada a azufre por desplazamiento nucleofílico de su sustituyente halógeno.

Las unidades ensanchadoras ilustrativas antes de la conjugación con la unidad ligando (es decir, precursores de la unidad ensanchadora) comprenden un resto de maleimida y están representadas por estructuras que incluyen la de fórmula Z'a



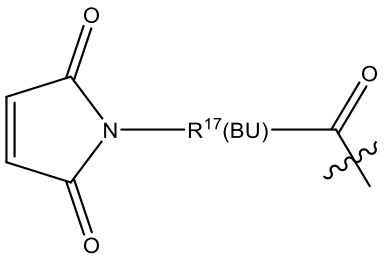
(Z'a),

en donde la línea ondulada adyacente al átomo de carbono carbonilo indica la unión a B, A o S^*, en las fórmulas anteriores, dependiendo de la presencia o ausencia de A y/o B, R^{17} es

$–(CH_2)_{1-5}–$ o $–CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_{1-36}–$. En algunas modalidades, R^{17} es $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $–CH_2CH_2OCH_2CH_2-$, $–CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_2–$,

$–CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_3–$, $–CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_4–$, $–CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_5–$, $–CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_6–$, $–CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_7–$, $–CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_8–$, $–CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_{10}–$, $–CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_{12}–$, $–CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_{14}–$, $–CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_{16}–$, $–CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_{18}–$, $–CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_{20}–$, $–CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_{24}–$, $–CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_{28}–$, $–CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_{32}–$, o $–CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_{36}–$.

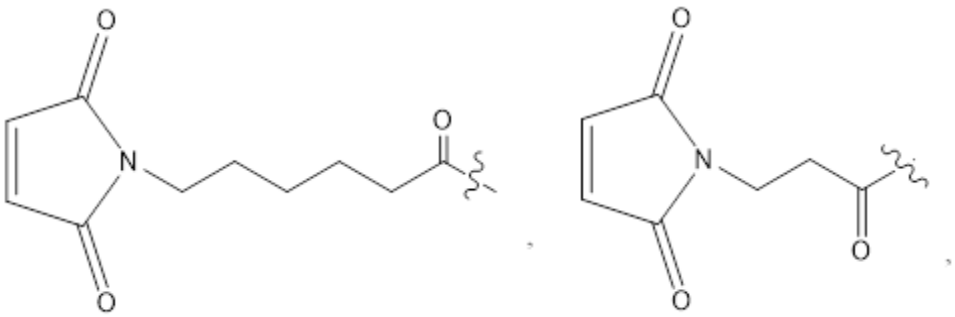
Otras unidades ensanchadoras ilustrativas antes de la conjugación con la unidad ligando (es decir, precursores de unidades ensanchadoras) comprenden un resto de maleimida y están representadas por estructuras que incluyen la de fórmula Z'a-BU



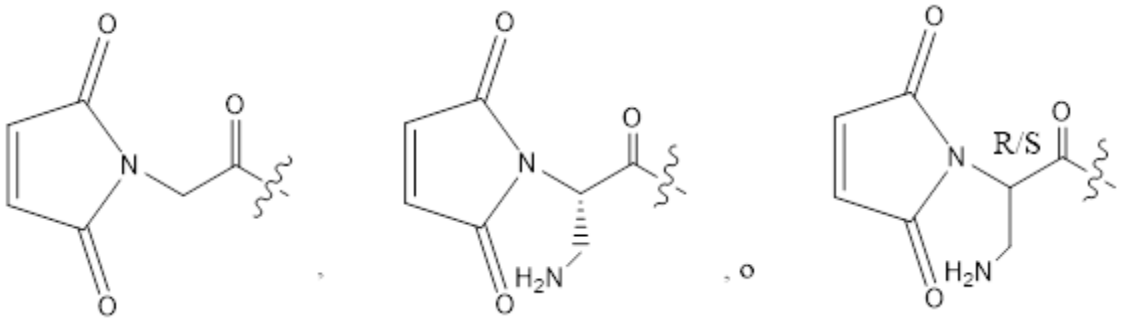
(Z'a-BU),

en donde la línea ondulada adyacente al átomo de carbono carbonilo indica la unión a B, A o S^{S*}, en las fórmulas anteriores, dependiendo de la presencia o ausencia de A y/o B, R^{17} es $–(CH_2)_{1-5}–$ o $–CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_{1-5}–$, sustituido con una Unidad Básica (BU), tal como un aminoalquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo $–(CH_2)_xNH_2$, $–(CH_2)_xNHR^a$, y $–(CH_2)_xN(R^a)_2$, en donde el subíndice x es un número entero de 1-4, preferentemente R^{17} es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$ y el subíndice x es 1 o 2, y cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-6} y haloalquilo de C_{1-6}, o dos grupos R^a se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo.

En algunas modalidades de la fórmula Z'a, un precursor de la unidad ensanchadora (Z') está representado por una de las siguientes estructuras:

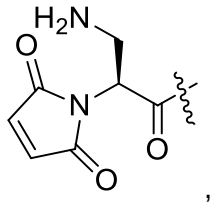


,



en donde la línea ondulada adyacente al carbonilo es como la definida para Z'a o Z'a-BU.

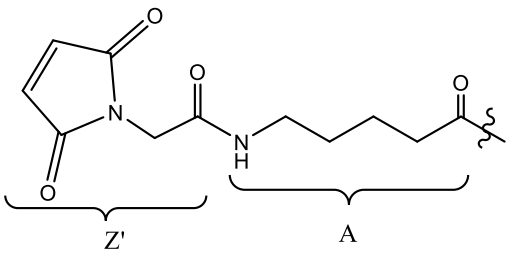
En otras modalidades, el precursor de la unidad ensanchadora (Z') comprende un resto de maleimida y está representado por la estructura de:

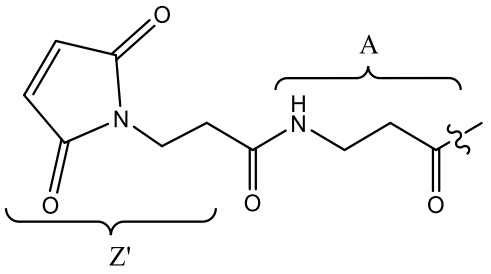


en donde la línea ondulada adyacente al carbonilo es la definida para Z'a y el grupo amino está opcionalmente protonado o protegido por un grupo amino protector.

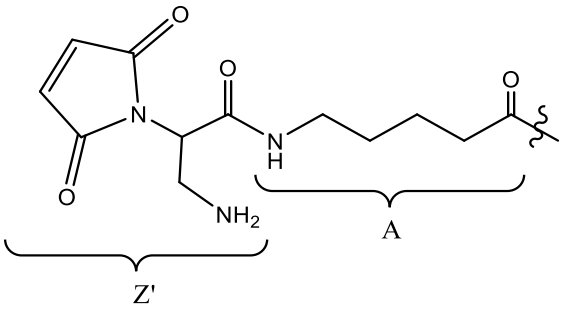
En las unidades ensanchadoras que tienen un resto BU, se entenderá que el grupo funcional amino de ese resto está típicamente protegido por un grupo protector amino durante la síntesis, p. ej. un grupo protector lábil al ácido (p. ej. BOC).

Precursores de la Unidad ensanchadora ilustrativos unidos covalentemente a una Unidad Conectora que comprenden la estructura de Z'a o Z'a-BU en la que $-R^{17}-$ o $-R^{17}(BU)-$ es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH(CH_2NH_2)-$ tienen las siguientes estructuras:





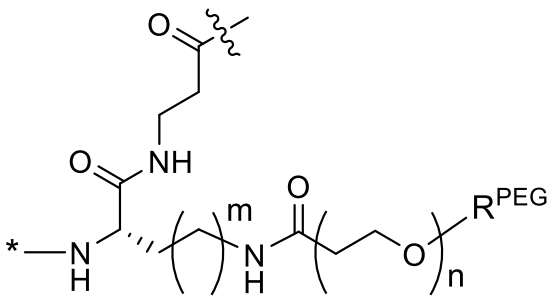
,



,

en donde la línea ondulada adyacente al carbonilo es como la definida para Z'a o Z'a-BU.

Otros precursores de unidad ensanchadora unidos a una unidad conectora (A) tienen las estructuras anteriores, en donde A en cualquiera de las estructuras Z'-A- y Z'(BU)-A- anteriores se sustituye por una unidad conectora paralela y agente de partición (-B(S*)-) que tiene la estructura de



,

en donde el subíndice m varía de 1 a 6; n varía de 8 a 24; R^{PEG} es una unidad de tapón de PEG, preferentemente H, $-CH_3$, o $–CH_2CH_2CO_2H$, el asterisco (*) indica la unión covalente al precursor de la unidad ensanchadora correspondiente en estructura a la fórmula Z'a y la línea ondulada indica la unión covalente a RL. En casos como los mostrados en el presente documento, el grupo PEG mostrado pretende ser un ejemplo de una variedad de Agentes de Partición, incluyendo grupos PEG de diferentes longitudes y otros Agentes de Partición que están directamente unidos o modificados para su unión a la Unidad Conectora Paralela.

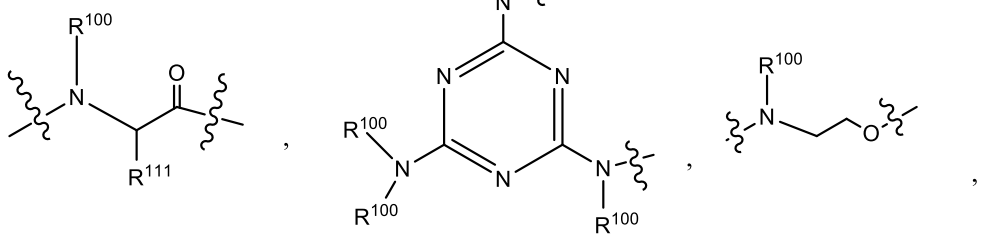
En algunos aspectos de la invención prevenida la Unidad ensanchadora tiene una masa de no más de aproximadamente 1000 daltons, no más de aproximadamente 500 daltons, no más de aproximadamente 200 daltons, de aproximadamente 30, 50 o 100 daltons a aproximadamente 1000 daltons, de aproximadamente 30, 50 o 100 daltons a aproximadamente 500 daltons, o de aproximadamente 30, 50 o 100 daltons a aproximadamente 200 daltons.

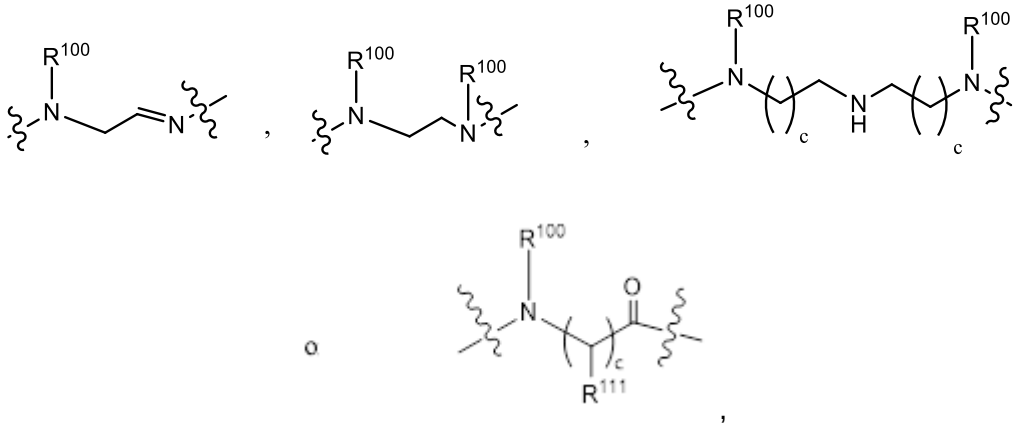
4. Unidad conectora (A)

En algunas modalidades, se incluye una Unidad Conectora (A) en un Compuesto Fármaco-Enlazador en casos en los que es deseable añadir una distancia adicional entre el precursor de la Unidad ensanchadora (Z') y el Enlazador Liberable. En algunas modalidades, la distancia extra ayudará con la activación dentro de RL. Por consiguiente, la unidad conectora (A), cuando está presente, amplía el marco de la unidad enlazadora. A este respecto, una Unidad Conectora (A) está unida covalentemente con la Unidad ensanchadora (o su precursor) en un extremo y está unida covalentemente a la Unidad Conectora Paralela opcional o al Agente de Partición (S^*) en su otro extremo.

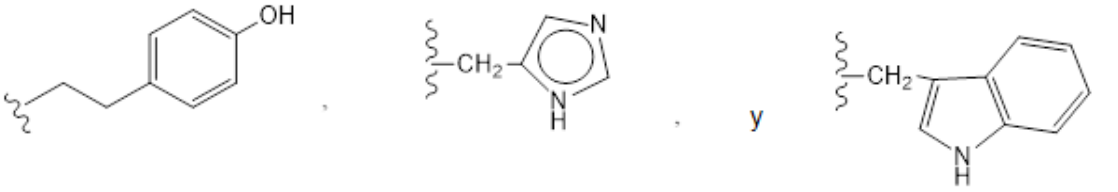
El experto en la materia apreciará que la Unidad Conectora es cualquier grupo que sirve para proporcionar la unión del Enlazador Liberable al resto de la Unidad Enlazadora (Q). La Unidad Conectora puede, por ejemplo, comprender uno o más (por ejemplo, 1-10, preferiblemente, 1, 2, 3, o 4) aminoácidos proteinogénicos o no proteinogénicos, aminoalcoholes, aminoaldehídos, residuos diamino. En algunas modalidades, la Unidad Conectora es un único aminoácido proteinogénico o no proteinogénico, aminoalcohol, aminoaldehído o residuo diamino. Un aminoácido ejemplar capaz de actuar como unidad conectora es la β-alanina.

En algunas de esas modalidades, la Unidad Conectora tiene la fórmula que se indica a continuación:



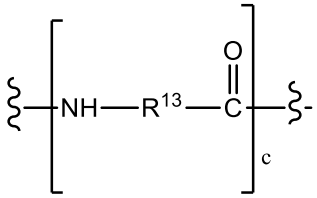


en donde las líneas onduladas indican la unión de la Unidad Conectora dentro del Compuesto Fármaco-Enlazador; yen donde R^{111} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, *p*-hidroxibencilo, metilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_3NHCOCH_3$, $-(CH_2)_3NHCHO$, $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_4NHCOCH_3$, $-(CH_2)_4NHCHO$, $-(CH_2)_3NHCONH_2$, $-(CH_2)_4NHCONH_2$, $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, 2-pyridylmethyl-, 3-pyridylmethyl-, 4-pyridylmethyl-,



y cada R^{100} se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo de $-C_1$-C_3, preferentemente hidrógeno o CH_3; y el subíndice c es un número entero seleccionado independientemente entre 1 y 10, preferentemente 1 y 3.

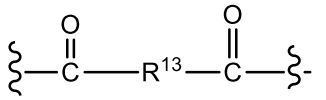
Una Unidad Conectora representativa que tiene un grupo carbonilo para unirse al Agente de Partición (S^*) o a $-B(S^*)-$ es la siguiente:



en donde en cada caso R^{13} se selecciona independientemente del grupo formado por $–CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_k–$, -alquileno de C_1-C_6-, -carbociclo de C_3-C_8-, -arileno-, -heteroalquileno

de C_1-C_{10}-, -heterociclo de C_3-C_8-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-, y -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-, en donde el subíndice k es un número entero comprendido entre 1 y 36 y el subíndice c es un número entero comprendido entre 1 y 4. En algunas modalidades R^{13} es alquileno de -C_1-C_6 y c es 1.

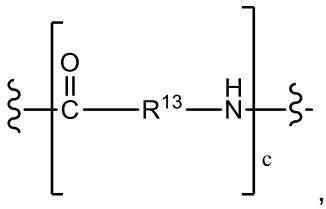
Otra Unidad Conectora representativa que tiene un grupo carbonilo para unirse al Agente de Partición (S^*) o a -B(S^*)- es la siguiente:



,

en donde R^{13} es $–CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_k–$, -alquileno de C_1-C_6-, -carbociclo de C_3-C_8-, -arileno-, -heteroalquileno de C_1-C_{10}-, -heterociclo de C_3-C_8-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-, o -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-, siendo el subíndice k un número entero comprendido entre 1 y 36. En algunas modalidades R^{13} es -alquileno de C_1-C_6.

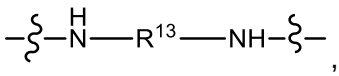
Una Unidad Conectora representativa que tiene un resto NH que se une al Agente de Partición (S^*) o a -B(S^*)- es la siguiente:



,

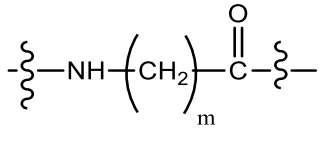
en cada caso, R^{13} se selecciona independientemente del grupo formado por $–CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_k–$, -alquileno de C_1-C_6-, -carbociclo de C_3-C_8-, -arileno-, -heteroalquileno de C_1-C_{10}-, -heterociclo de C_3-C_8-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-, y -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-, en donde el subíndice k es un número entero comprendido entre 1 y 36 y el subíndice c es un número entero comprendido entre 1 y 36. En algunas modalidades R^{13} es -alquileno de C_1-C_6 y el subíndice c es 1.

Otra Unidad Conectora representativa que tiene un resto NH que se une al Agente de Partición (S*) o a -B(S*)- es la siguiente:

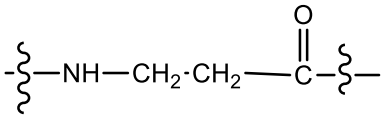


en donde R^{13} es $–CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_k–$, -alquileno de C_1-C_6-, -carbociclo de C_3-C_8-, -arileno-, -heteroalquileno de C_1-C_{10}-, -heterociclo de C_3-C_8-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-, -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-, –C(=O)alquileno de C_1-C_6- o -alquileno de C_1-C_6-C(=O)-alquileno de C_1-C_6, siendo el subíndice k un número entero comprendido entre 1 y 36.

Modalidades seleccionados de las Unidades conectoras incluyen aquellas que tienen la siguiente estructura de:



o



en donde la línea ondulada adyacente al nitrógeno indica la unión covalente a una Unidad Ensanchadora (Z) (o su precursor Z'), y la línea ondulada adyacente al carbonilo indica la unión covalente al Agente de Partición (S*) o a -B(S*)-; y m es un número entero comprendido entre 1 y 6, preferentemente entre 2 y 6, más preferentemente entre 2 y 4.

5. Enlazador liberable (RL)

El enlazador liberable (RL) puede enlazarse a la unidad espaciadora (Y) o a la unidad de fármaco (D). RL comprende un enlace escindible (es decir, un sitio reactivo) que, tras la acción de una enzima presente dentro de una célula hiperproliferativa o de células inmunitarias hiperactivadas o características del entorno inmediato de estas células anormales o no deseadas, o tras una acción no enzimática debida a las condiciones que experimentan con mayor probabilidad las células hiperproliferativas en comparación con las células normales, libera el fármaco libre. Alternativamente, RL comprende un enlace

escindible sobre el que es más probable que se actúe intracelularmente en una célula hiperproliferante o en una célula inmunitaria hiperactivada debido a la entrada preferente en dichas células en comparación con las células normales.

Enlazadores peptídicos liberables

En algunas modalidades, el enlazador liberable es un enlazador liberable peptídico. En algunas modalidades, el enlazador liberable (RL) peptídico comprenderá una o más secuencias contiguas o no contiguas de aminoácidos (por ejemplo, de modo que RL tenga de 1 a no más de 12 aminoácidos). El enlazador liberable peptídico puede comprender o consistir, por ejemplo, en un aminoácido, una unidad de dipéptido, tripéptido, tetrapéptido, pentapéptido, hexapéptido, heptapéptido, octapéptido, nonapéptido, decapéptido, undecapéptido o dodecapéptido. En algunos aspectos, en presencia de una enzima (por ejemplo, una proteasa asociada al tumor), se escinde un enlace amida entre los aminoácidos, lo que en última instancia conduce a la liberación del fármaco libre.

Cada aminoácido es proteinogénico o no proteinogénico y/o un isómero D o L siempre que RL comprenda un enlace escindible que, cuando se escinde, inicia la liberación de la Unidad de Fármaco. En algunas modalidades, el enlazador liberable peptídico comprenderá únicamente aminoácidos proteinogénicos. En algunos aspectos, el enlazador liberable peptídico tendrá de 1 a no más de 12 aminoácidos en secuencia contigua.

En algunas modalidades, cada aminoácido se selecciona independientemente del grupo que consiste en alanina, arginina, ácido aspártico, asparagina, histidina, glicina, ácido glutámico, glutamina, fenilalanina, lisina, leucina, serina, tirosina, treonina, isoleucina, prolina, triptófano, valina, cisteína, metionina, selenocisteína, ornitina, penicilamina, β-alanina, ácido aminoalcanoico, ácido aminoalquínico, ácido aminoalcanodioico, ácido aminobenzoico, ácido aminohterocicloalcanoico, ácido heterociclocarboxílico, citrulina, estatina, ácido diaminoalcanoico y derivados de los mismos. En algunas modalidades, cada aminoácido se selecciona independientemente del grupo que consiste en alanina, arginina, ácido aspártico, asparagina, histidina, glicina, ácido glutámico, glutamina, fenilalanina, lisina, leucina, serina, tirosina, treonina, isoleucina, prolina, triptófano, valina, cisteína, metionina y selenocisteína. En algunas modalidades, cada aminoácido se selecciona independientemente del grupo que consiste en alanina, arginina, ácido aspártico, asparagina, histidina, glicina, ácido glutámico, glutamina, fenilalanina, lisina, leucina, serina, tirosina, treonina, isoleucina, prolina, triptófano y valina. En algunas modalidades, cada aminoácido se selecciona entre los aminoácidos proteinogénicos o no proteinogénicos.

En otra modalidad, cada aminoácido se selecciona independientemente del grupo que consiste en los siguientes aminoácidos L-(proteinogénicos): alanina, arginina, ácido aspártico, asparagina, histidina, glicina, ácido glutámico, glutamina, fenilalanina, lisina, leucina, serina, tirosina, treonina, isoleucina, triptófano y valina.

En otra modalidad, cada aminoácido se selecciona independientemente del grupo que consiste en los siguientes isómeros D de estos aminoácidos proteinogénicos: alanina, arginina, ácido aspártico, asparagina, histidina, glicina, ácido glutámico, glutamina, fenilalanina, lisina, leucina, serina, tirosina, treonina, isoleucina, triptófano y valina.

En ciertas modalidades, el enlazador liberable peptídico comprende únicamente aminoácidos proteinogénicos. En otras modalidades, el enlazador liberable peptídico comprende únicamente aminoácidos no proteinogénicos. En algunas modalidades, el enlazador liberable peptídico comprende un aminoácido proteinogénico unido a un aminoácido no proteinogénico. En algunas modalidades, el enlazador liberable peptídico comprende un aminoácido proteinogénico unido a un isómero D de un aminoácido proteinogénico.

En otra modalidad, cada aminoácido se selecciona independientemente del grupo que consiste en β-alanina, N-metilglicina, glicina, lisina, valina y fenilalanina.

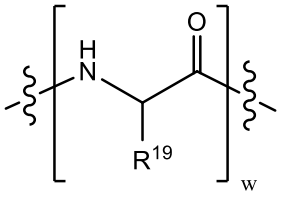
Los enlazadores liberables peptídicos ejemplares incluyen dipéptidos o tripéptidos con -Val-Lys-Gly-, -Val-Cit-, -Phe-Lys- o -Val-Ala-.

Los enlazadores liberables peptídicos útiles están diseñados y optimizados en su selectividad para la escisión enzimática por una enzima particular, por ejemplo, una proteasa asociada a un tumor. En algunas modalidades, la escisión de un enlace es catalizada por la catepsina B, C o D, o una proteasa plasmina.

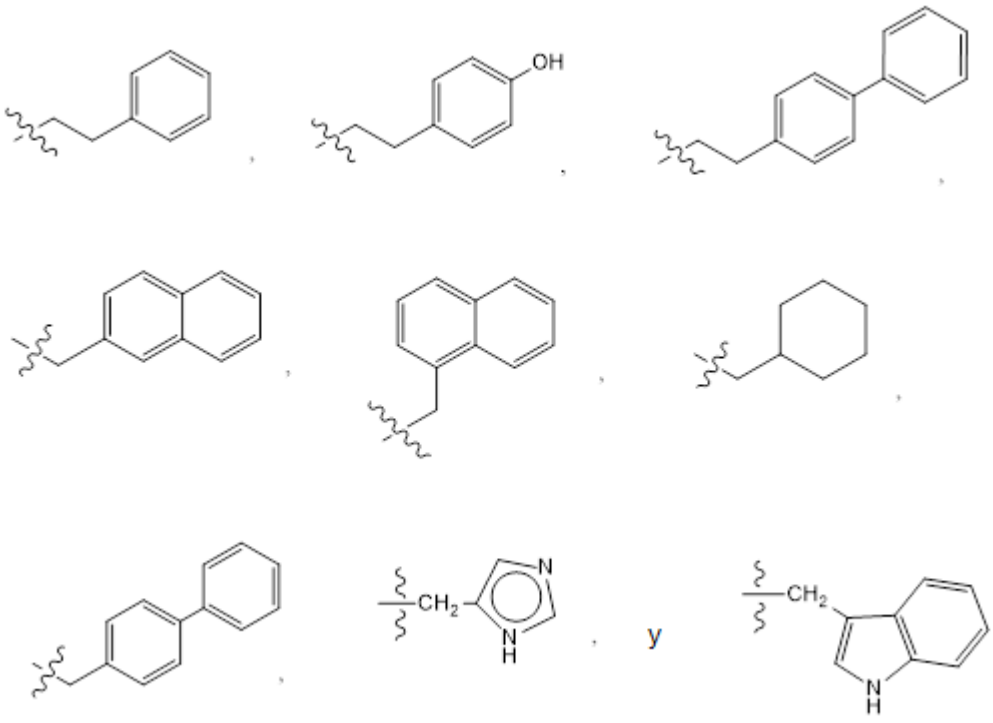
En algunas modalidades, el enlazador liberable (RL) peptídico estará representado por $-(-AA-)_{1-12}-$, o $(-AA-AA-)_{1-6}$ en donde AA se selecciona en cada ocurrencia independientemente de aminoácidos proteinogénicos o no proteinogénicos. En un aspecto, AA es en cada ocurrencia independientemente seleccionado de aminoácidos proteinogénicos. En otro aspecto, RL es un tripéptido que tiene la fórmula: AA_1-AA_2- AA_3, en donde AA_1, AA_2 y AA_3 son cada uno independientemente un aminoácido y en donde AA_1 se une a -NH- y AA_3 se une a S*. En otro aspecto, AA_3 es gly o β-ala.

En algunas modalidades, el enlazador liberable peptídico tiene la fórmula indicada a

continuación entre corchetes, el subíndice w es un número entero comprendido entre 1 y 12; o w es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12; o w es 2, 3, o 4; o w es 3; o w es 4:



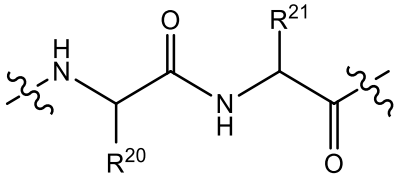
en donde R^{19} se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, bencilo, *p*-hidroxibencilo, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_3NHCOCH_3$, $-(CH_2)_3NHCHO$, $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_4NHCOCH_3$, $-(CH_2)_4NHCHO$, $-(CH_2)_3NHCONH_2$, $-(CH_2)_4NHCONH_2$, $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, 2-piridilmetil-, 3-piridilmetil-, 4-piridilmetil-, fenilo, ciclohexilo,



. En algunos aspectos, el subíndice w no es 3.

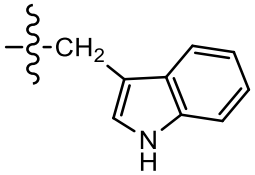
En algunos aspectos, cada R^{19} es independientemente hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, $-(CH_2)_3NH_2$, o $-(CH_2)_4NH_2$. En algunos aspectos, cada R^{19} es independientemente hidrógeno, isopropilo o $-(CH_2)_4NH_2$.

Los enlazadores liberables peptídicos ilustrativos están representados por las fórmulas (Pa), (Pb) y (Pc):



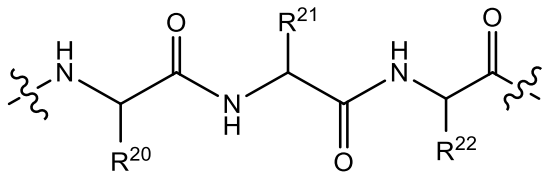
(Pa),

en donde R^{20} y R^{21} son como sigue:

R^{20}	R^{21}
bencilo	$(CH_2)_4NH_2$;
metil	$(CH_2)_4NH_2$;
isopropilo	$(CH_2)_4NH_2$;
isopropilo	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
bencilo	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
isobutilo	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
sec-butilo	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
	$(CH_2)_3NHCONH_2$;

bencilo metilo; y

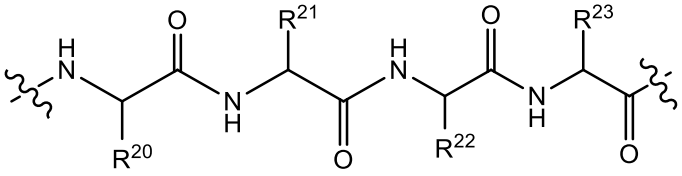
bencilo $(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$;



(Pb),

en donde R^{20}, R^{21} y R^{22} son como sigue:

R^{20}	R^{21}	R^{22}
bencilo	bencilo	$-(CH_2)_4NH_2$
isopropilo	bencilo	$-(CH_2)_4NH_2$
H	Bencilo	$-(CH_2)_4NH_2$
isopropilo	$-(CH_2)_4NH_2$	-H



(Pc),

en donde R^{20}, R^{21}, R^{22} y R^{23} son como sigue:

R^{20}	R^{21}	R^{22}	R^{23}
H	bencilo	isobutilo	H; y
metil	isobutilo	metil	isobutilo.

En algunas modalidades, RL comprende un péptido seleccionado del grupo que consiste en gly-gly, gly-gly-gly, gly-gly-gly-gly, val-gly-gly, val-cit-gly, val-gln-gly, val-glu-gly, phe-lys-gly, leu-lys-gly, gly-val-lys-gly, val-lys-gly-gly, val-lys-gly, val-lys-ala, val-lys-leu, leu-leu-gly, gly-gly-phe-gly, gly-gly-phe-gly-gly, val-gly, y val-lys-β-ala.

En otras modalidades, RL comprende un péptido seleccionado del grupo que consiste en gly-gly-gly, gly-gly-gly-gly, val-gly-gly, val-cit-gly, val-gln-gly, val-glu-gly, phe-lys-gly, leu-lys-gly, gly-val-lys-gly, val-lys-gly-gly, val-lys-gly, val-lys-ala, val-lys-leu, leu-leu-gly, gly-gly-phe-gly, y val-lys-β-ala.

En otras modalidades, RL comprende un péptido seleccionado del grupo que consiste en gly-gly-gly, val-gly-gly, val-cit-gly, val-gln-gly, val-glu-gly, phe-lys-gly, leu-lys-gly, val-lys-gly, val-lys-ala, val-lys-leu, leu-leu-gly y val-lys-β-ala.

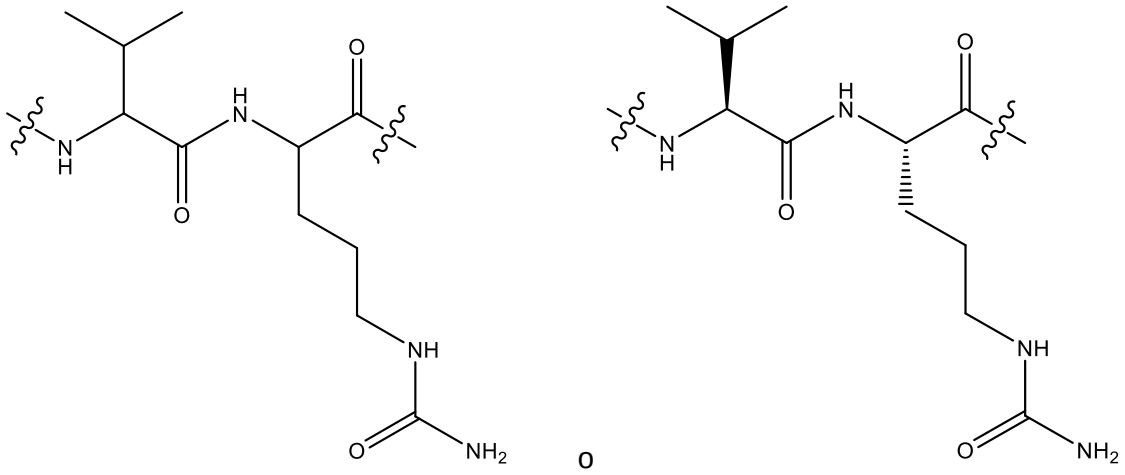
En otras modalidades, RL comprende un péptido seleccionado del grupo que consiste en gly-gly-gly-gly, gly-val-lys-gly, val-lys-gly-gly, y gly-gly-phe-gly.

En otras modalidades, RL es un péptido seleccionado del grupo que consiste en val-gln-gly, val-glu-gly, phe-lys-gly, leu-lys-gly, val-lys-gly, val-lys-ala, val-lys-leu, leu-leu-gly y val-lys-β-ala.

En otras modalidades, RL es val-lys-gly.

En otras modalidades, RL es val-lys-β-ala.

En algunas modalidades, el enlazador liberable RL es



en donde la línea ondulada adyacente al grupo -NH- indica la unión a la unidad ensanchadora Z' o a la unidad conectora A y la línea ondulada adyacente al grupo -C(=O)- indica la unión a la unidad espaciadora Y o a la unidad de fármaco D.

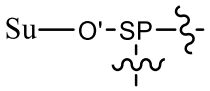
Enlazadores liberables de unidades glucósidas

En algunas modalidades, el enlazador liberable es una unidad glucósida (por ejemplo, glucurónido). En tales modalidades, se activa una cascada de autoinmolación mediante la operación de una glucosidasa sobre un resto de carbohidrato de la Unidad de Glucósido (p. ej. Glucurónido). Varios azúcares son útiles en las modalidades descritas en el presente documento. Los restos de carbohidratos particulares incluyen los de Galactosa, Glucosa, Manosa, Xilosa, Arabinosa, Manosa-6-fosfato, Fucosa, Ramnosa, Gulosa, Alosa, 6-deoxiglucosa, Lactosa, Maltosa, Celobiosa, Gentiobiosa, Maltotriosa, GlcNAc, GalNAc y maltohexaosa.

Una unidad glucósida (p. ej. glucurónido) comprende típicamente un resto de azúcar (Su) unido mediante un enlace glucosídico oxigenado a un espaciador autoimolativo. La escisión del enlace glucosídico oxigenado inicia la secuencia de reacción de autoinmolación que resulta en la liberación del fármaco libre. En algunas modalidades, la secuencia de autoinmolación se activa a partir de la escisión por β-glucuronidasa de una unidad glucósida (por ejemplo, glucurónido), que es una unidad glucósida ejemplar. La Unidad de Glucósido (por ejemplo, Glucurónido) comprende una unidad de activación y una Unidad Espaciadora autoimolativa. La unidad glucósida (p. ej. glucurónido) comprende un resto de azúcar (Su) unido mediante un enlace glucosídico oxigenado a una unidad espaciadora autoimolativa.

En algunas modalidades, una unidad glucósida (por ejemplo, glucurónido) comprende

un resto de azúcar (Su) unido mediante un enlace glucósido de oxígeno (-O'-) a una unidad autoinmolativa (SP) de la fórmula:

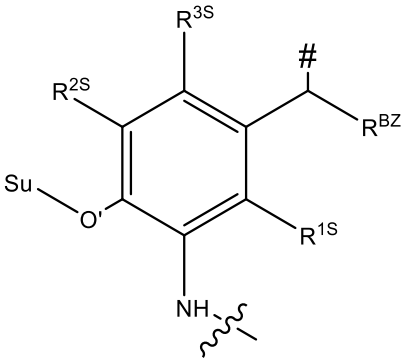


,

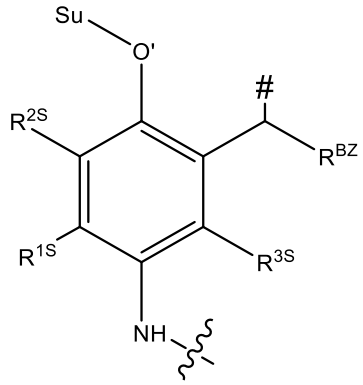
en donde las líneas onduladas indican la unión covalente a la Unidad de Fármaco o a una Unidad Espaciadora que está unida a la Unidad de Fármaco, y al precursor de la Unidad ensanchadora (Z'), ya sea directa o indirectamente a través de la Unidad Conectora (A) o la Unidad Conectora Paralela (B), el Agente de Partición (S^*) o combinaciones de la Unidad Conectora y la Unidad Conectora Paralela, según sea el caso.

El enlace glicosídico oxigenado (-O'-) es típicamente un sitio de escisión de β-glucuronidasa (es decir, Su es de glucurónido), tal como un enlace glicosídico escindible por β-glucuronidasa humana, lisosomal.

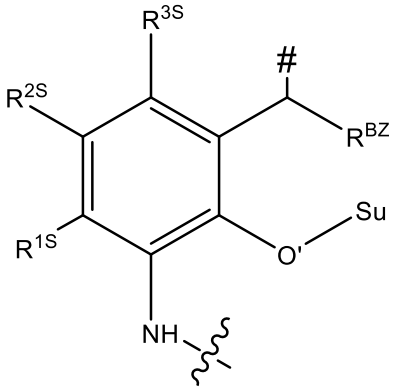
En algunas modalidades, la unidad glucósida (p. ej. glucurónido) está representada por la fórmula Ga, Gb o Gc:



(Ga),



(Gb), o



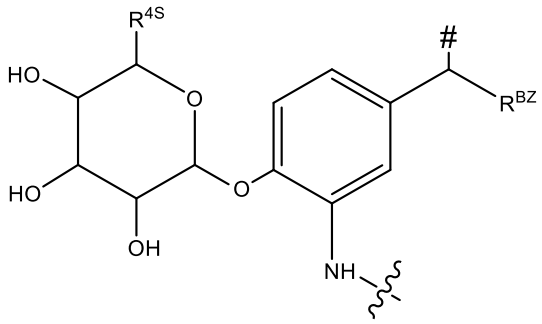
(Gc);

en donde Su es un resto de azúcar, -O'- que representa un enlace glucosídico

oxigenado; R^{1S}, R^{2S} y R^{3S} son independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, $-NO_2$ u otro grupo atractor de electrones, o un grupo donador de electrones; R^{BZ} se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, una unidad de PEG, una unidad de ciclodextrina, una poliamida, un péptido hidrófilo, un polisacárido y un dendrímero; y en donde la línea ondulada indica la unión a un precursor de la Unidad Ensanchadora (Z'), ya sea directa o indirectamente a través de una Unidad Conectora o Unidad Conectora Paralela o Unidad Conectora y Unidad Conectora Paralela); y # indica la unión a la Unidad de Fármaco o a un Espaciador (ya sea directa o indirectamente a través de un grupo funcional intermedio u otro resto).

En algunas modalidades, R^{1S}, R^{2S} y R^{3S} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, -CN o $-NO_2$. En algunas modalidades, R^{1S}, R^{2S} y R^{3S} son cada uno hidrógeno. En algunas modalidades, R^{2S} es un grupo atractor de electrones, preferentemente NO_2, y R^{1S} y R^{3S} son cada uno hidrógeno.

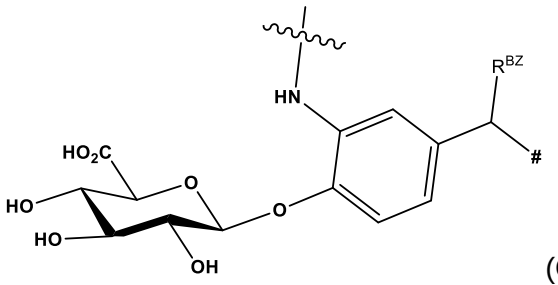
En algunos de estos aspectos, el grupo autoinmolativo activable capaz de ser escindido por la glucosidasa para iniciar la secuencia de reacción autoinmolativa está representado por la fórmula Gd:



(Gd),

en donde R^{4S} es CH_2OH o $–CO_2H$, la línea ondulada indica la unión covalente a una unidad ensanchadora (Z) (o su precursor Z'), ya sea directa o indirectamente a través de una unidad conectora o unidad conectora paralela o unidad de conectora y unidad conectora paralela, y la marca de numeral (#) indica la unión covalente a la unidad de carbamato de metileno.

En algunas modalidades en donde el resto autoinmolativo activable comprende una unidad glucósida (por ejemplo, glucurónido), está representado por la siguiente fórmula Ge:



(Ge),

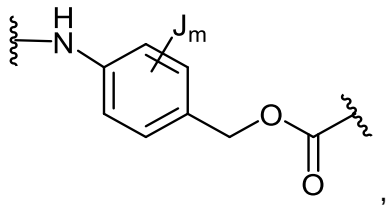
en donde la línea ondulada indica la unión covalente a una Unidad ensanchadora (Z) (o su precursor Z'), ya sea directa o indirectamente a través de una Unidad Conectora o Unidad Conectora Paralela o Unidad Conectora y Unidad Conectora Paralela y la marca de numeral (#) indica la unión covalente del carbono bencílico de un Espaciador o grupo funcional unido a la Unidad de Fármaco. En algunas modalidades, la estructura de fórmula Ge se une a la Unidad de Fármaco a través de una amina terciaria cuaternizada (N^+), en donde el átomo de nitrógeno procede de un grupo funcional de amina terciaria de la Unidad de Fármaco no conjugada.

Otro tipo de enlazador liberable que proporciona un mecanismo para la separación de la unidad de fármaco de la unidad de ligando y otros componentes de la unidad enlazadora mediante la activación de una cascada de autoinmolación dentro de la unidad enlazadora comprende un resto de p-aminobenciloxicarbonilo (PAB) cuyo componente fenileno está sustituido con J_m, en donde el subíndice m que indica el número de sustituyentes es un número entero comprendido entre 0 y 4, y cada J es independientemente -alquilo de C_1-C_8, -O-(alquilo de C_1-C_8), -halógeno, -nitro o -ciano.

En algunas modalidades, RL es un grupo autoinmolativo capaz de liberar -D sin necesidad de un paso de hidrólisis separado o un evento autoinmolantivo posterior. En algunas modalidades, -RL- es un resto PAB que está unido al carbonilo de -W- a través del átomo de nitrógeno amino del grupo PAB, y conectado directamente a -D a través de un grupo carbonato. En modalidades relacionadas, -RL- comprende un resto PAB que está unido al carbonilo de -A-, -S*- o -B- a través del átomo de nitrógeno amino del grupo PAB, y conectado directamente a -D a través de un grupo carbonato. Sin estar limitado por ninguna teoría o mecanismo en particular, en Toki *et al.* se muestra un posible mecanismo de liberación de fármaco de RL que comprende un resto PAB en el que RL se une directamente a -D a través de un grupo carbonato. (2002) J Org. Chem. 67:1866-1872.

En algunas modalidades, las unidades RL que contienen un resto PAB están

representadas por la fórmula:

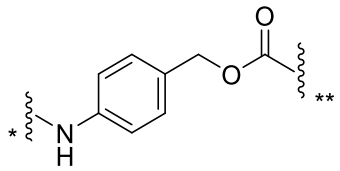


en donde el subíndice m es un número entero comprendido entre 0-4, y cada J es independientemente -alquilo de C_1-C_8, -O-(alquilo de C_1-C_8), -halógeno, -nitro o -ciano.

Otros ejemplos de grupos autoinmolantivos incluyen, pero no se limitan a, compuestos aromáticos que son electrónicamente similares al resto PAB, tal como los derivados 2-aminoimidazol-5-metanol (Hay *et al.* (1999) Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:2237) y orto o para-aminobencilacetales. Otros RL sufren ciclización tras la hidrólisis del enlace amida, tal como las amidas sustituidas y no sustituidas del ácido 4-aminobutírico (Rodrigues *et al.* Chemistry Biology, 1995, 2, 223), sistemas de anillos biciclo[2,2,1] y biciclo[2,2,2] adecuadamente sustituidos (Storm, *et al.* J. Amer. Chem. Soc. 1972, 94, 5815) y amidas del ácido 2-aminofenilpropiónico (Amsberry, *et al.* J. Org. Chem. 1990, 55, 5867).

En una modalidad, RL es una unidad ramificada de bis(hidroximetil)estireno (BHMS).

En algunas modalidades, RL tiene la fórmula:



en donde la línea ondulada marcada con ** indica el sitio de unión a D; y la línea ondulada marcada con * indica el punto de unión a componentes enlazadores adicionales de Q. En algunas modalidades, un RL que contiene PAB se une directamente a la Unidad de Fármaco.

6. Agente de partición S^*

Los conjugados ligando-fármaco descritos en el presente documento también pueden incluir un agente separador (S^*). Las porciones de Agente De partición son útiles, por ejemplo, para enmascarar la hidrofobicidad de determinadas Unidades de Fármaco o componentes de

Unidades Enlazadoras.

Los agentes de partición representativos incluyen unidades de polietilenglicol (PEG), unidades de ciclodextrina, poliamidas, péptidos hidrofílicos, polisacáridos y dendrímeros.

Cuando las unidades de polietilenglicol (PEG), las unidades de ciclodextrina, las poliamidas, los péptidos hidrófilos, los polisacáridos o los dendrímeros se incluyen en Q, los grupos pueden estar presentes como componente "en línea" o como componente de cadena lateral o ramificada. Para aquellas modalidades en las que está presente una versión ramificada, las Unidades Enlazadoras pueden incluir un residuo de lisina (o Unidad Conectora Paralela, B) que proporciona una conjugación funcional simple de, por ejemplo, la unidad de PEG, al resto de la Unidad Enlazadora.

Unidad de polietilenglicol (PEG)

Cuando están presentes, los PEG polidispersos, los PEG monodispersos y los PEG discretos se utilizan como parte de los Agentes de Partición en Compuestos de la presente invención. Los PEG polidispersos son una mezcla heterogénea de tamaños y pesos moleculares, mientras que los PEG monodispersos suelen purificarse a partir de mezclas heterogéneas y, por lo tanto, proporcionan una única longitud de cadena y peso molecular. Las unidades de PEG preferidas son los PEG discretos, compuestos que se sintetizan de forma escalonada y no mediante un proceso de polimerización. Los PEG discretos proporcionan una única molécula con una longitud de cadena definida y especificada.

La unidad de PEG proporcionada en el presente documento puede comprender una o varias cadenas de polietilenglicol. Una cadena de polietilenglicol está compuesta por al menos dos subunidades de óxido de etileno (CH_2CH_2O). En algunas modalidades, las cadenas de polietilenglicol están unidas entre sí, por ejemplo, en una configuración lineal, ramificada o en forma de estrella. Típicamente, al menos una de las cadenas de PEG se derivitiza en un extremo para la unión covalente a un sitio apropiado en un componente de la Unidad Enlazadora (por ejemplo, B) o se utiliza como un grupo de enlace en línea (por ejemplo, bifuncional) dentro para unir covalentemente dos de los componentes de la Unidad Enlazadora (por ejemplo, Z-A-S*-RL-, Z-A-S*-RL-Y-). Ejemplos de uniones dentro de la unidad enlazadora son por medio de uniones no escindibles condicionalmente o por medio de uniones escindibles condicionalmente. Las uniones ejemplares son a través de enlaces amida, enlaces éter, enlaces éster, enlaces hidrazona, enlaces oxima, enlaces disulfuro, enlaces peptídicos o

enlaces triazol. En algunas modalidades, la unión dentro de la Unidad Enlazadora es por medio de un enlace no escindible condicionalmente. En algunas modalidades, la unión dentro de la Unidad Enlazadora no se realiza a través de un enlace éster, un enlace hidrazona, un enlace oxima o un enlace disulfuro. En algunas modalidades, la unión dentro de la Unidad Enlazadora no se realiza a través de un enlace de hidrazona.

Un enlace escindible condicionalmente se refiere a un enlace que no es sustancialmente sensible a la escisión mientras circula en el plasma, pero que es sensible a la escisión en un entorno intracelular o intratumoral. Un enlace no escindible condicionalmente es aquel que no es sustancialmente sensible a la escisión en ningún entorno biológico. La hidrólisis química de una hidrazona, la reducción de un disulfuro y la escisión enzimática de un enlace peptídico o glicosídico son ejemplos de enlaces escindibles condicionalmente.

En algunas modalidades, la Unidad de PEG está directamente unida a una Unidad Conectora Paralela B, en donde el otro extremo (o extremos) de la Unidad PEG está libre y no unido y puede adoptar la forma de un grupo metoxi, ácido carboxílico, alcohol u otro grupo funcional adecuado. El metoxi, ácido carboxílico, alcohol u otro grupo funcional adecuado actúa como tapón para la subunidad PEG terminal de la unidad PEG. Por no unido, se entiende que la Unidad de PEG no estará unida en ese sitio no unido a una Unidad de Fármaco, a un anticuerpo o a otro componente de enlace. El experto en la materia entenderá que la unidad de PEG, además de comprender subunidades de etilenglicol repetidas, también puede contener material no PEG (por ejemplo, para facilitar el acoplamiento de múltiples cadenas de PEG entre sí). El material no PEG se refiere a los átomos de la unidad de PEG que no forman parte de las subunidades repetitivas $-CH_2CH_2O-$. En algunas modalidades previstas en el presente documento, la unidad de PEG comprende dos cadenas monoméricas de PEG unidas entre sí mediante elementos no PEG. En otras modalidades previstas en el presente documento, la Unidad de PEG comprende dos cadenas lineales de PEG unidas a un núcleo central o Unidad Conectora Paralela (es decir, la propia Unidad de PEG es ramificada).

Existen varios métodos de unión de PEG a disposición de los expertos en la materia, [véase, por ejemplo, Goodson, et al. (1990) *Bio/Technology* **8**:343 (PEGilación de interleucina-2 en su sitio de glicosilación tras mutagénesis dirigida al sitio); EP 0 401 384 (acoplamiento de PEG a G-CSF); Malik, et al. (1992) *Exp. Hematol*. **20**:1028-1035 (PEGilación de GM-CSF utilizando cloruro de tresilo); PCT Pub. No. WO 90/12874 (PEGilación de eritropoyetina que contiene un residuo de cisteína introducido recombinantemente utilizando un derivado mPEG

específico de cisteína); Pat. US No. 5.757.078 (PEGilación de péptidos de EPO); Pat. US No. 5.672.662 (Poli(etilenglicol) y polímeros monosustituídos relacionados con los ácidos propiónico y butanóico y derivados funcionales de los mismos para aplicaciones biotécnicas); Pat. US No. 6.077.939 (PEGilación de un carbono .alfa. N-terminal de un péptido); Veronese et al. (1985) *Appl. Biochem. Biotechnol* **11**:141-142 (PEGilación de un α-carbono N-terminal de un péptido con PEG-nitrofenilcarbonato ("PEG-NPC") o PEG-triclorofenilcarbonato); y Veronese (2001) *Biomaterials* **22**:405-417 (Artículo de revisión sobre la PEGilación de péptidos y proteínas)].

Por ejemplo, el PEG puede unirse covalentemente a residuos de aminoácidos mediante un grupo reactivo. Los grupos reactivos son aquellos a los que puede unirse una molécula de PEG activada (por ejemplo, un grupo amino o carboxilo libre). Por ejemplo, los residuos de aminoácidos N-terminales y los residuos de lisina (K) tienen un grupo amino libre; y los residuos de aminoácidos C-terminales tienen un grupo carboxilo libre. Los grupos tiol (por ejemplo, como los que se encuentran en los residuos de cisteína) también pueden ser útiles como grupo reactivo para unir PEG. Además, se han descrito métodos asistidos por enzimas para introducir grupos activados (por ejemplo, grupos hidrazida, aldehído y aromático-amino) específicamente en el extremo C-terminal de un polipéptido (véase Schwarz, et al. (1990) *Methods Enzymol.* **184**:160; Rose, et al. (1991) *Bioconjugate Chem*. **2**:154; y Gaertner, et al. (1994) *J. Biol. Chem*. **269**:7224].

En algunas modalidades, las moléculas de PEG pueden unirse a grupos amino utilizando PEG metoxilado ("mPEG") que tiene diferentes moléculas reactivas. Ejemplos no limitantes de dichos restos reactivos se incluyen el succinato de succinimidilo (SS), carbonato de succinimidilo (SC por sus siglas en inglés), mPEG-imidato, para-nitrofenilcarbonato (NPC), propionato de succinimidilo (SPA por sus siglas en inglés) y el cloruro cianúrico. Ejemplos no limitantes de tales mPEGs incluyen mPEG-succinato de succinimidilo (mPEG-SS), $mPEG_2$-succinato de succinimidilo ($mPEG_2$-SS); mPEG-carbonato de succinimidilo (mPEG-SC), $mPEG_2$-carbonato de succinimidilo ($mPEG_2$-SC); mPEG-imidato, mPEG-para-nitrofenilcarbonato (mPEG-NPC), mPEG-imidato; $mPEG_2$-para-nitrofenilcarbonato ($mPEG_2$-NPC); mPEG-propionato de succinimidilo (mPEG-SPA); mPEG2-propionato de succinimidilo ($mPEG_2$-SPA); mPEG-N-hidroxi-succinimida (mPEG-NHS); mPEG2-N-hidroxi-succinimida (mPEG2-NHS); mPEG-cloruro cianúrico; mPEG2-cloruro cianúrico; $mPEG_2$-Lisinol-NPC, y $mPEG_2$-Lys-NHS.

Generalmente, al menos una de las cadenas de PEG que componen la Unidad de

PEG está funcionalizada para que sea capaz de unirse covalentemente a otros componentes de la Unidad Enlazadora.

La funcionalización incluye, por ejemplo, a través de una amina, tiol, éster NHS, maleimida, alquino, azida, carbonilo u otro grupo funcional. En algunas modalidades, la Unidad de PEG comprende además material no PEG (es decir, material que no comprende -CH_2CH_2O-) que proporciona acoplamiento a otros componentes de la Unidad Enlazadora o para facilitar el acoplamiento de dos o más cadenas de PEG.

La presencia de la unidad de PEG (u otro agente de partición) en la unidad enlazadora puede tener dos impactos potenciales sobre la farmacocinética del conjugado ligando-fármaco resultante. El impacto deseado es una disminución del aclaramiento (y el consiguiente aumento de la exposición) que surge de la reducción de las interacciones no específicas inducidas por los elementos hidrófobos expuestos del conjugado ligando-fármaco o a la propia unidad de fármaco. El segundo impacto es indeseado y es una disminución del volumen y de la velocidad de distribución que a veces surge del aumento del peso molecular del conjugado ligando-fármaco.

El aumento del número de subunidades de PEG incrementa el radio hidrodinámico de un conjugado, lo que suele traducirse en una disminución de la difusividad. A su vez, la disminución de la difusividad suele reducir la capacidad del conjugado ligando-fármaco para penetrar en un tumor (Schmidt y Wittrup, *Mol Cancer Ther* 2009;8:2861-2871). Debido a estos dos efectos farmacocinéticos contrapuestos, es deseable utilizar un PEG que sea lo suficientemente grande como para disminuir el aclaramiento del conjugado ligando-fármaco, aumentando así la exposición plasmática, pero no tan grande como para disminuir en gran medida su difusividad, hasta el punto de que interfiera con la capacidad del conjugado ligando-fármaco para alcanzar la población celular diana prevista. Véanse los ejemplos (por ejemplo, ejemplos 1, 18 y 21) de US2016/0310612, que se incorporan por referencia en el presente documento, para la metodología de selección de un tamaño de PEG óptimo para un enlazador de fármaco concreto.

En un grupo de modalidades, la unidad de PEG comprende una o más cadenas lineales de PEG que tienen cada una al menos 2 subunidades, al menos 3 subunidades, al menos 4 subunidades, al menos 5 subunidades, al menos 6 subunidades, al menos 7 subunidades, al menos 8 subunidades, al menos 9 subunidades, al menos 10 subunidades, al menos 11 subunidades, al menos 12 subunidades, al menos 13 subunidades, al menos 14 subunidades, al menos 15 subunidades, al menos 16 subunidades, al menos 17 subunidades,

al menos 18 subunidades, al menos 19 subunidades, al menos 20 subunidades, al menos 21 subunidades, al menos 22 subunidades, al menos 23 subunidades, o al menos 24 subunidades. En algunas modalidades, la unidad de PEG comprende un total combinado de al menos 4 subunidades, al menos 6 subunidades, al menos 8 subunidades, al menos 10 subunidades o al menos 12 subunidades. En algunas de estas modalidades, la unidad de PEG comprende no más de un total combinado de aproximadamente 72 subunidades, preferiblemente no más de un total combinado de aproximadamente 36 subunidades.

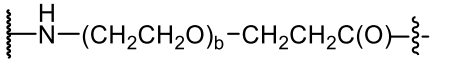
En un grupo de modalidades, la unidad de PEG comprende una o más cadenas lineales de PEG que tienen cada una 2 subunidades, 3 subunidades, 4 subunidades, 5 subunidades, 6 subunidades, 7 subunidades, 8 subunidades, 9 subunidades, 10 subunidades, 11 subunidades, 12 subunidades, 13 subunidades, 14 subunidades, 15 subunidades, 16 subunidades, 17 subunidades, 18 subunidades, 19 subunidades, 20 subunidades, 21 subunidades, 22 subunidades, 23 subunidades o 24 subunidades. En algunas modalidades, la unidad de PEG comprende un total combinado de 4 subunidades, 6 subunidades, 8 subunidades, 10 subunidades o 12 subunidades. En algunas de estas modalidades, la unidad de PEG comprende no más de un total combinado de aproximadamente 72 subunidades, preferiblemente no más de un total combinado de aproximadamente 36 subunidades.

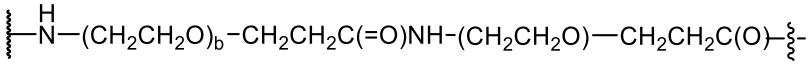
En otro grupo de modalidades, la unidad de PEG comprende un total combinado de 4 a 72, 4 a 60, 4 a 48, 4 a 36 o 4 a 24 subunidades, de 5 a 72, 5 a 60, 5 a 48, 5 a 36 o 5 a 24 subunidades, de 6 a 72, 6 a 60, 6 a 48, 6 a 36 o de 6 a 24 subunidades, de 7 a 72, 7 a 60, 7 a 48, 7 a 36 o 7 a 24 subunidades, de 8 a 72, 8 a 60, 8 a 48, 8 a 36 o 8 a 24 subunidades, de 9 a 72, 9 a 60, 9 a 48, 9 a 36 o 9 a 24 subunidades, de 10 a 72, 10 a 60, 10 a 48, 10 a 36 o 10 a 24 subunidades, de 11 a 72, 11 a 60, 11 a 48, 11 a 36 o 11 a 24 subunidades, de 12 a 72, 12 a 60, 12 a 48, 12 a 36 o 12 a 24 subunidades, de 13 a 72, 13 a 60, 13 a 48, 13 a 36 o 13 a 24 subunidades, de 14 a 72, 14 a 60, 14 a 48, 14 a 36 o 14 a 24 subunidades, de 15 a 72, 15 a 60, 15 a 48, 15 a 36 o 15 a 24 subunidades, de 16 a 72, 16 a 60, 16 a 48, 16 a 36 o 16 a 24 subunidades, de 17 a 72, 17 a 60, 17 a 48, 17 a 36 o 17 a 24 subunidades, de 18 a 72, 18 a 60, 18 a 48, 18 a 36 o 18 a 24 subunidades, de 19 a 72, 19 a 60, 19 a 48, 19 a 36 o 19 a 24 subunidades, de 20 a 72, 20 a 60, 20 a 48, 20 a 36 o 20 a 24 subunidades, de 21 a 72, 21 a 60, 21 a 48, 21 a 36 o 21 a 24 subunidades, de 22 a 72, 22 a 60, 22 a 48, 22 a 36 o 22 a 24 subunidades, de 23 a 72, 23 a 60, 23 a 48, 23 a 36 o 23 a 24 subunidades, o de 24 a 72, 24 a 60, 24 a 48, 24 a 36 o 24 subunidades.

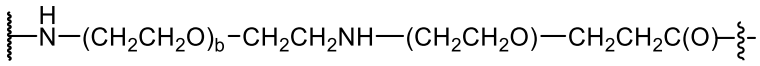
En algunas modalidades, el agente de partición S* es una unidad lineal de PEG que

comprende de 2 a 20, o de 2 a 12, o de 4 a 12, o 4, 8 o 12 subunidades -CH_2CH_2O-. En algunas modalidades, la Unidad PEG lineal está conectada en un extremo de la Unidad de PEG a la Unidad RL y en el otro extremo de la Unidad de PEG a las Unidades Ensanchadora/Conectora (Z-A-). En algunas modalidades, la Unidad de PEG está conectada a la Unidad RL a través de un grupo -$CH_2CH_2C(O)$- que forma un enlace amida con la Unidad RL (p. ej. -$(CH_2CH_2O)_n$-$CH_2CH_2C(O)$-RL) y a la Unidad Ensanchadora/Unidad Conectora (Z-A-) a través de un grupo -NH- (p. ej. Z-A-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-) que forma un enlace amida con la porción Z-A-.

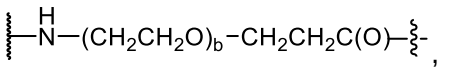
A continuación, se muestran modalidades ilustrativas para las Unidades de PEG que están conectadas al RL y a las Unidades Ensanchadora/Conectora (Z-A-):






,

y en una modalidad particular, la Unidad de PEG es:

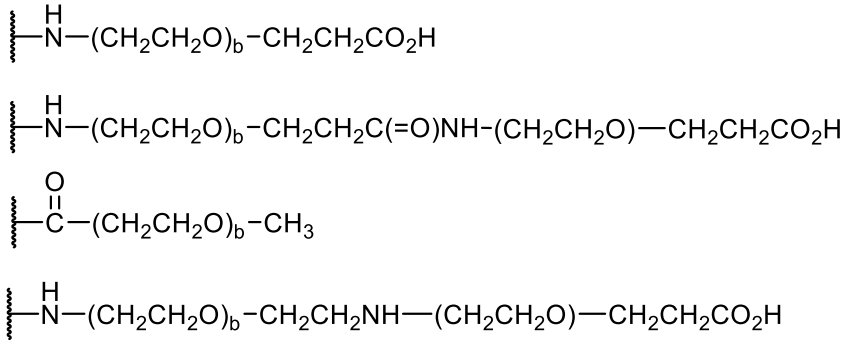

,

en donde la línea ondulada de la izquierda indica el sitio de unión a Z-A-, la línea ondulada de la derecha indica el sitio de unión a RL, y cada b se selecciona independientemente de 2 a 72, 4 a 72, 6 a 72, 8 a 72, 10 a 72, 12 a 72, 2 a 24, 4 a 24, 6 a 24, u 8 a 24, 2 a 12, 4 a 12, 6 a 12, y 8 a 12. En algunas modalidades, el subíndice b es 2, 4, 8, 12 o 24. En algunas modalidades, el subíndice b es 2. En algunas modalidades, el subíndice b es 4. En algunas modalidades, el subíndice b es 8. En algunas modalidades, el subíndice b es 12.

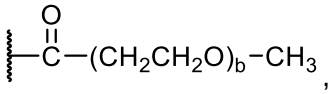
En algunas modalidades, la Unidad de PEG lineal que está conectada a la Unidad Conectora Paralela en un extremo y comprende un tapón terminal en el otro extremo. En algunas modalidades, la Unidad de PEG está conectada a la Unidad Conectora Paralela a través de un grupo carbonilo que forma un enlace amida con el grupo amino del residuo de lisina de la Unidad Conectora Paralela (por ejemplo, –$CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_k$–C(O)-B-, en donde k es un número entero de 1 a 36) e incluye un grupo tapón terminal de la Unidad de PEG

seleccionado del grupo que consiste en alquilo de C_{1-4}- y alquilo de C_{1-4}-CO_2H. En algunas modalidades, el agente de partición S* es una unidad lineal de PEG que comprende 4, 8 o 12 subunidades -CH_2CH_2O- y un tapón terminal de metilo.

Las unidades dePEG lineales ilustrativas que se utilizan en cualquiera de las modalidades proporcionadas en el presente documento son las siguientes:



y en una modalidad particular, la Unidad de PEG es:



en donde la línea ondulada indica el sitio de unión a la unidad conectora paralela (B), y cada n se selecciona independientemente entre 4 y 72, 6 y 72, 8 y 72, 10 y 72, 12 y 72, 6 y 24 u 8 y 24. En algunas modalidades, el subíndice b es aproximadamente 4, aproximadamente 8, aproximadamente 12 o aproximadamente 24.

Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "PEG2", "PEG4", "PEG8" y "PEG12" se refieren a modalidades específicas de la unidad de PEG que comprende el número de subunidades de PEG (es decir, el número de suscripción "b"). Por ejemplo, "PEG2" se refiere a modalidades de la unidad de PEG que comprende 2 subunidades PEG, "PEG4" se refiere a modalidades de la unidad de PEG que comprende 4 subunidades PEG, "PEG8" se refiere a modalidades de la unidad de PEG que comprende 8 subunidades PEG, y "PEG12" se refiere a modalidades de la unidad PEG que comprende 12 subunidades PEG.

Como se describe en el presente documento, la unidad de PEG se selecciona de forma que mejore la eliminación del conjugado ligando-fármaco resultante, pero que no afecte significativamente a la capacidad del conjugado para penetrar en el tumor. En las modalidades, la unidad de PEG que se seleccione para usarse tendrá preferiblemente de 2

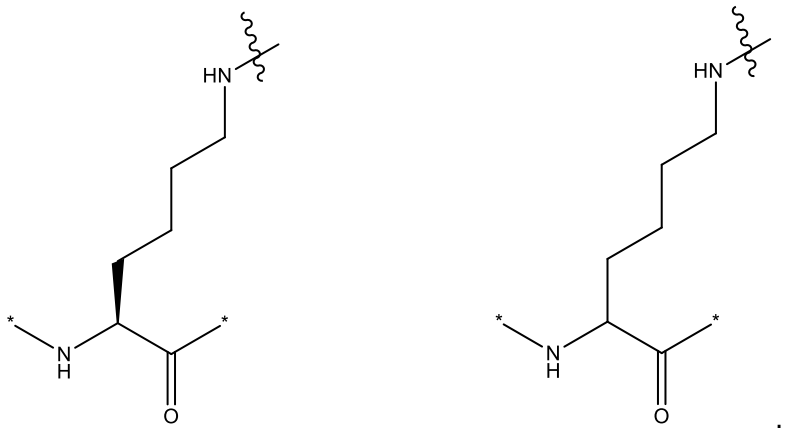
subunidades a aproximadamente 24 subunidades, de 4 subunidades a aproximadamente 24 subunidades, más preferiblemente de aproximadamente 4 subunidades a aproximadamente 12 subunidades.

En algunas modalidades de la presente divulgación, la unidad de PEG es de aproximadamente 300 daltons a aproximadamente 5 kilodaltons; de aproximadamente 300 daltons a aproximadamente 4 kilodaltons; de aproximadamente 300 daltons a aproximadamente 3 kilodaltons; de aproximadamente 300 daltons a aproximadamente 2 kilodaltons; o de aproximadamente 300 daltons a aproximadamente 1 kilodalton. En algunos aspectos, la unidad de PEG tiene al menos 6 subunidades o al menos 8, 10 o 12 subunidades. En algunos de estos aspectos, la unidad de PEG tiene al menos 6 subunidades o al menos 8, 10 o 12 subunidades, pero no más de 72 subunidades, preferiblemente no más de 36 subunidades.

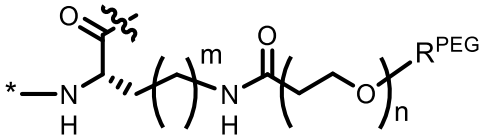
Se apreciará que cuando se hace referencia a subunidades de PEG, y dependiendo del contexto, el número de subunidades puede representar un número promedio, por ejemplo, cuando se hace referencia a una población de conjugados ligando-fármaco o compuestos fármaco-enlazador, y/o cuando se utilizan PEG polidispersos.

7. Unidad conectora paralela (B)

En algunas modalidades, los Conjugados Ligando-Fármaco y los Compuestos Fármaco-Enlazador comprenderán una Unidad Conectora Paralela para proporcionar un punto de unión a un Agente de Partición (mostrado en las Unidades Enlazadoras como -B(S^*)-). En algunas modalidades, la Unidad de PEG está unida a una Unidad Conectora Paralela, tal como la lisina, como se muestra a continuación, en donde la línea ondulada y los asteriscos indican enlace covalente dentro de la Unidad Enlazadora de un Conjugado Ligando-Fármaco o Compuesto Fármaco-Enlazador:



En algunas modalidades, la unidad conectora paralela (B) y el agente de partición (S*) (conjuntamente, -B(S*)-) tienen la estructura de



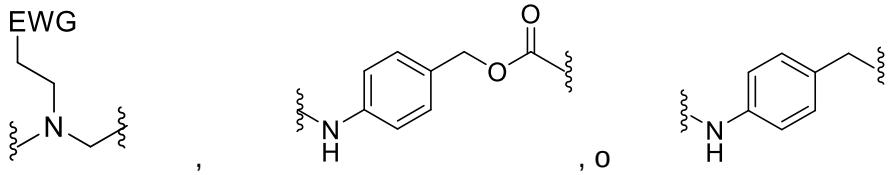
en donde m varía de 0 a 6; n varía de 2 a 24; R^{PEG} es una Unidad Tapón de PEG, preferentemente H, $-CH_3$, o $–CH_2CH_2CO_2H$, el asterisco (*) indica unión covalente a una Unidad Conectora A correspondiente en la fórmula Za, Za', Zb' o Zc' y la línea ondulada indica unión covalente al Enlazador Liberable (RL). En algunas modalidades, la estructura está unida a una Unidad Conectora A de fórmula Za o Za'. En algunas modalidades, n es 2, 4, 8 o 12. En casos como los mostrados en el presente documento, el grupo PEG mostrado pretende ser un ejemplo de una variedad de Agentes de Partición, incluyendo grupos PEG de diferentes longitudes y otros Agentes de Partición que están directamente unidos o modificados para su unión a la Unidad Conectora Paralela.

8. Unidad espaciadora (Y)

En algunas modalidades, los conjugados ligando-fármaco proporcionados en el presente documento tendrán un espaciador (Y) entre el enlazador liberable (RL) y la unidad de fármaco. La Unidad Espaciadora es un grupo funcional para facilitar la unión de RL a la Unidad de Fármaco, o proporciona componentes estructurales adicionales para facilitar aún más la liberación de la Unidad de Fármaco del resto del Conjugado (por ejemplo, una unidad de carbamato de metileno o un componente para-aminobencílico (PAB) autoinmolativo).

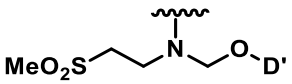
En dichas modalidades, para facilitar aún más la liberación de la Unidad de Fármaco

como fármaco libre, la Unidad Espaciadora Y está representada por una de las siguientes fórmulas:



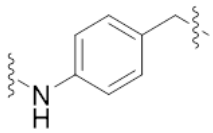
en donde EWG representa un grupo electrón-atractor y las líneas onduladas indican el sitio de unión al resto del compuesto Fármaco-Enlazador o sal del mismo. En algunas modalidades, el EWG se selecciona del grupo que consiste en -CN, $-NO_2$, $-CX_3$, -X, $-C(=O)OR'$, $-C(=O)N(R')_2$, $-C(=O)R'$, $-C(=O)X$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2OR'$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')_2$, $-P(=O)(OR')_2$, $-P(=O)(CH_3)NHR'$, -NO, $-N(R')_3^+$, en donde X es -F, -Br, -Cl, o -I, y R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_1-C_6.

En algunas modalidades, el grupo de Unidad Espaciadora-Unidad de Fármaco (-Y-T*-D) está representado por una de las siguientes fórmulas:



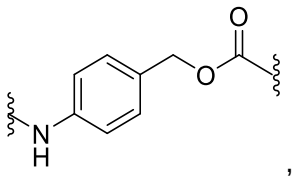
en donde la línea ondulada adyacente es el punto de unión covalente a RL, T* es como se ha definido anteriormente, y D' representa el resto de la Unidad de Fármaco, en donde T* y D' juntos forman una Unidad de Fármaco de Fórmula (Ia), o cualquier subfórmula de la misma.

En algunas modalidades, la unidad espaciadora está representada por la fórmula:



en donde la línea ondulada adyacente al átomo de nitrógeno es el punto de unión covalente a RL, tal como se ha definido anteriormente, y la línea ondulada junto al átomo de carbono bencílico conecta con una Unidad de Fármaco. En algunas modalidades, la Unidad de Fármaco está unida al átomo de carbono bencílico a través de una amina terciaria cuaternizada (N^+) de D.

En otras modalidades, la unidad espaciadora está representada por la fórmula:

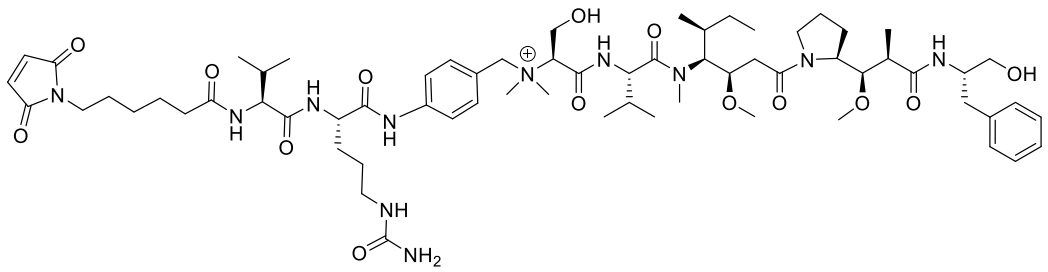
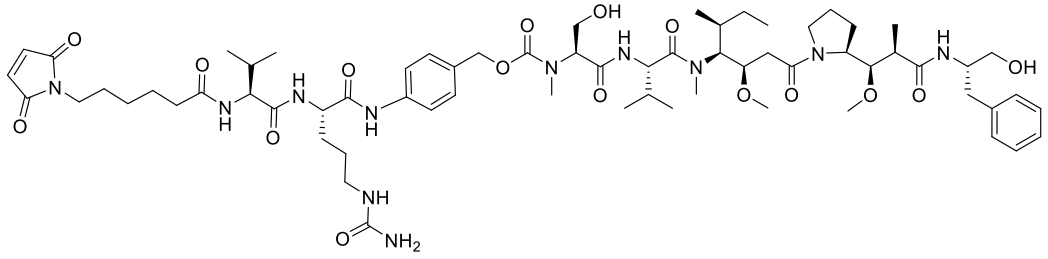


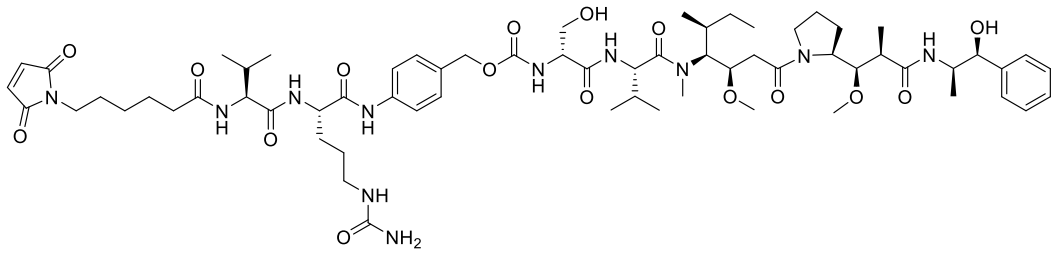
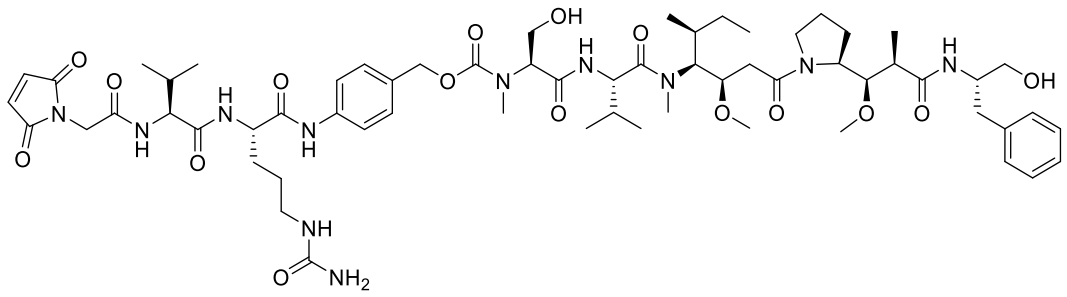
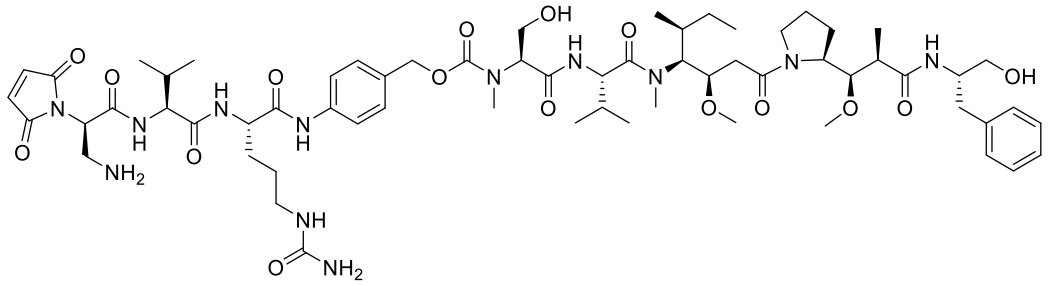
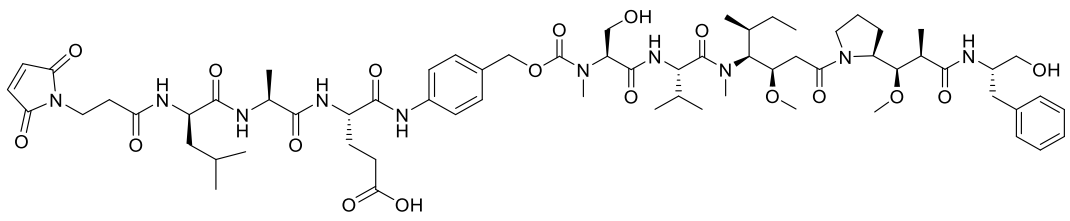
,

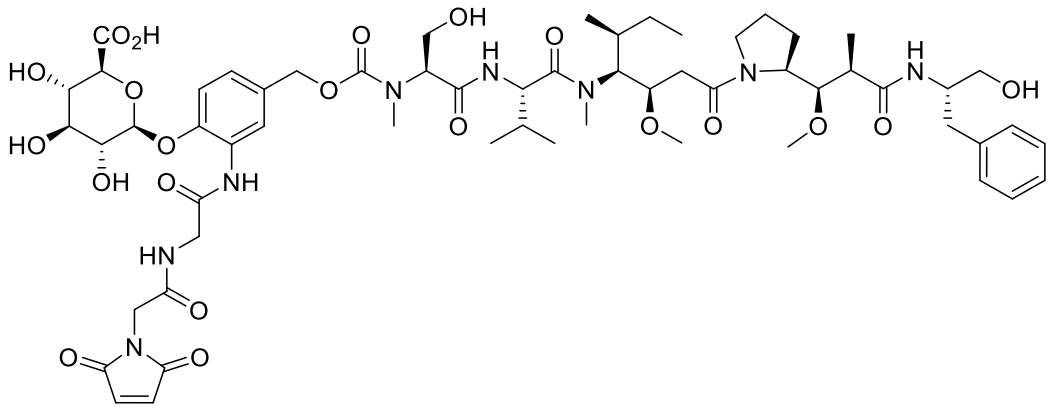
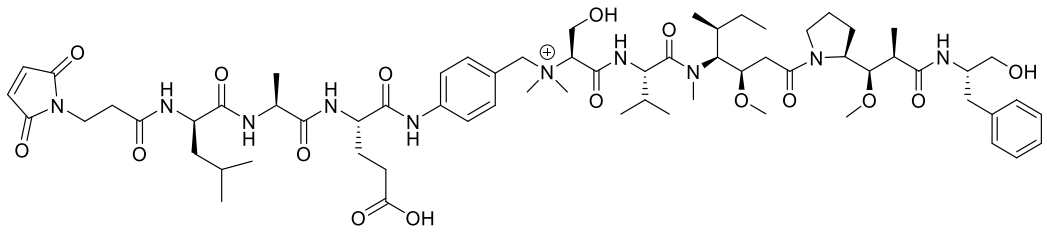
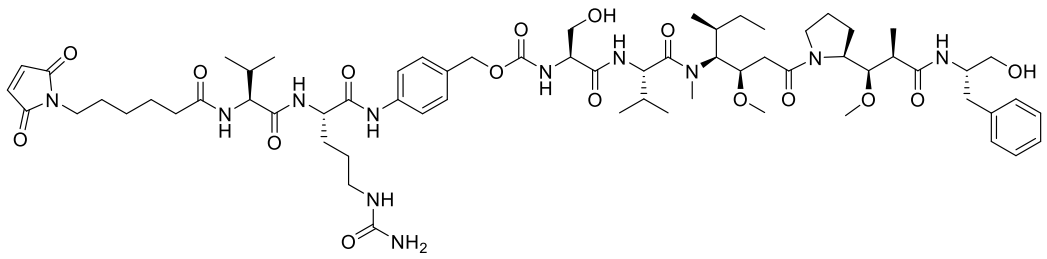
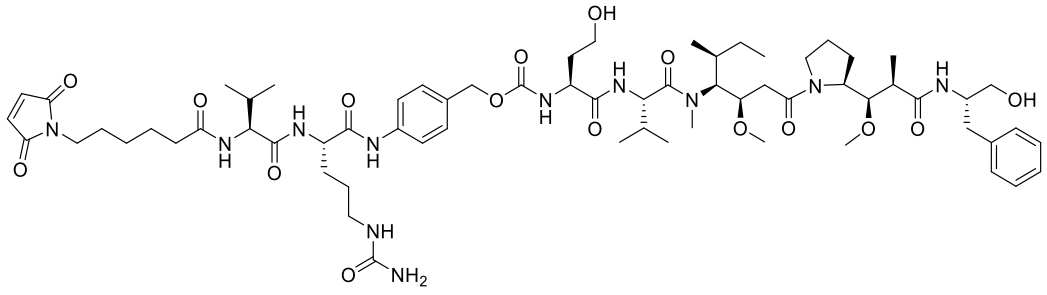
en donde la línea ondulada adyacente al átomo de nitrógeno es el punto de unión covalente a RL, tal como se ha definido anteriormente, y la línea ondulada junto al grupo -OC(O)- conecta con una Unidad de Fármaco. En algunas modalidades, la Unidad de Fármaco se une a través de una amina primaria o secundaria.

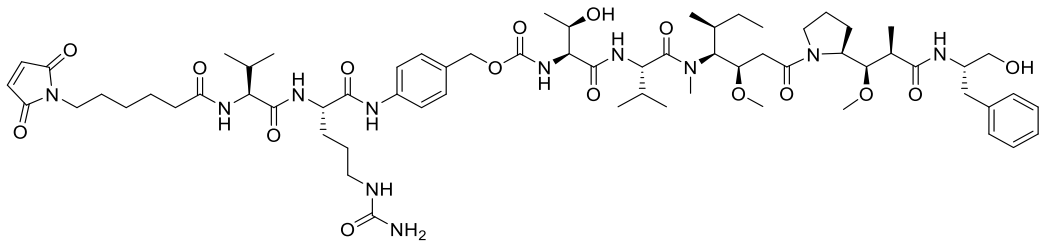
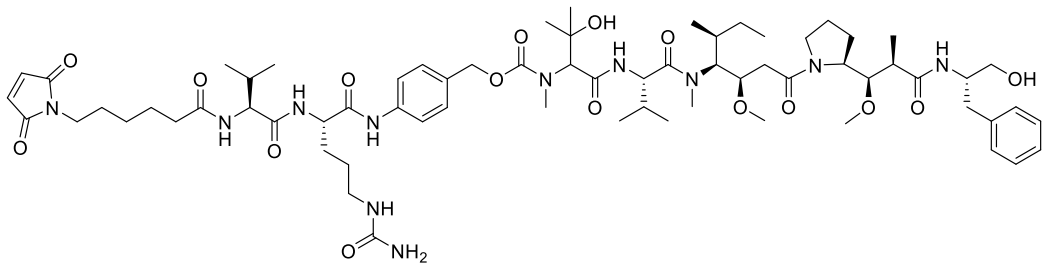
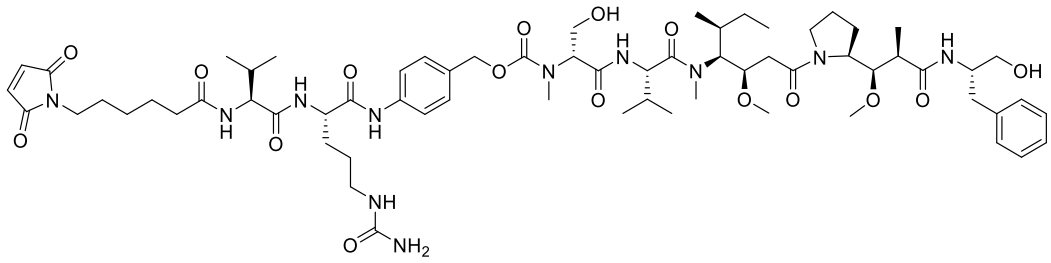
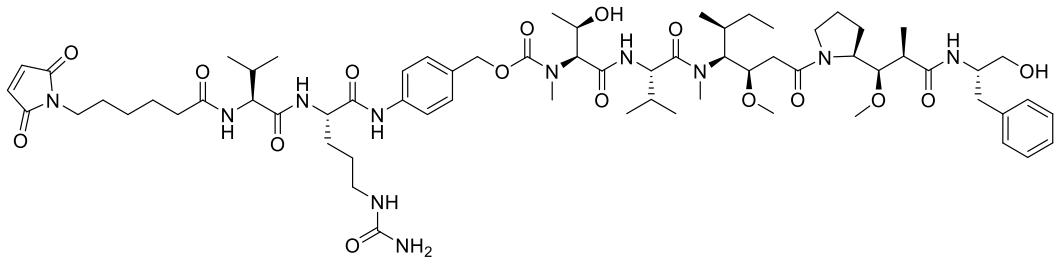
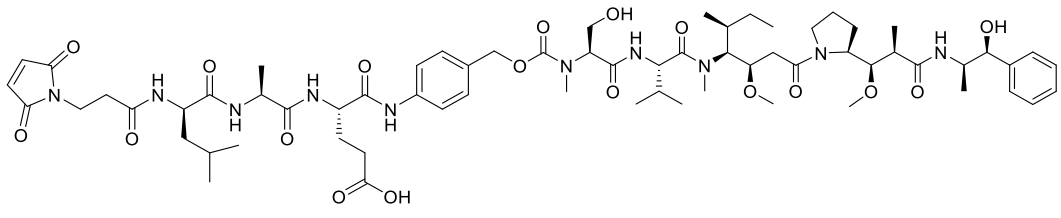
En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento un compuesto Fármaco-Enlazador de la Tabla 2, o una sal del mismo.

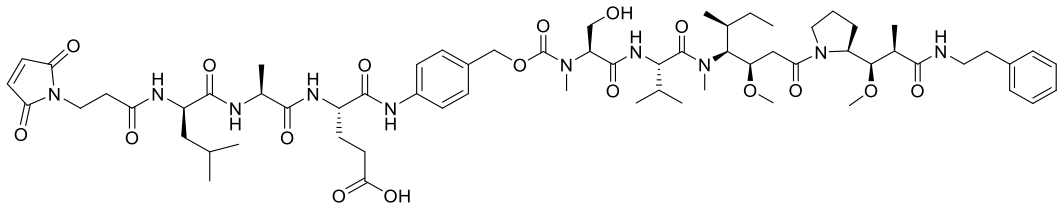
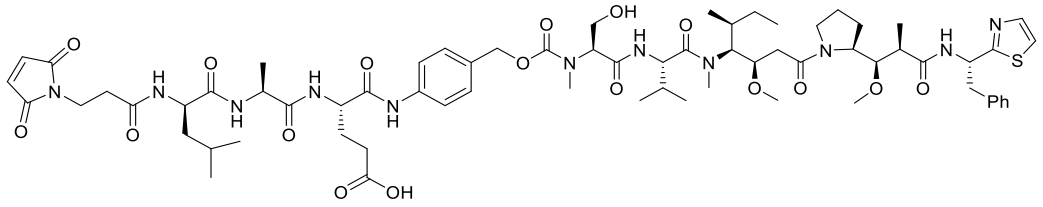
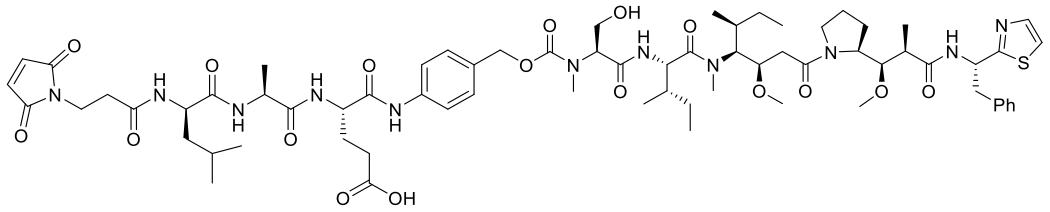
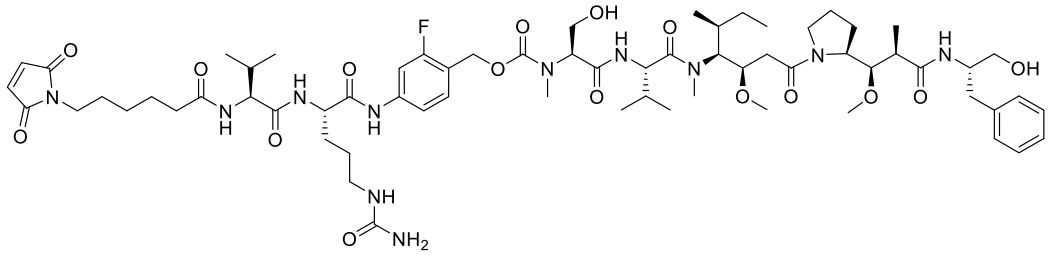
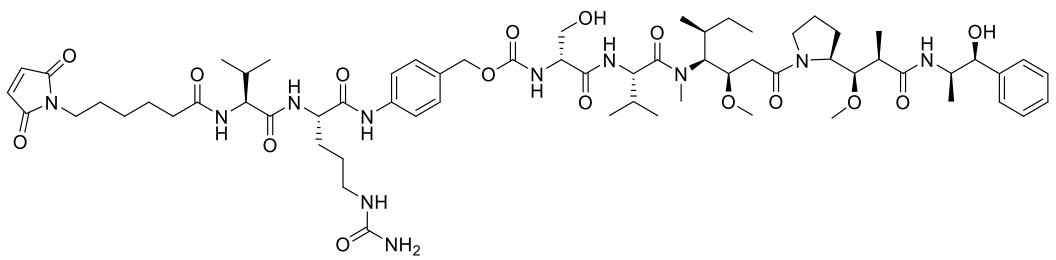
Tabla 2. Compuestos fármaco-enlazador

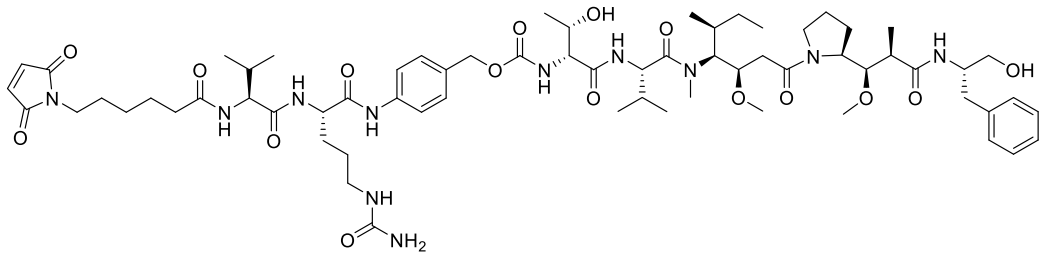
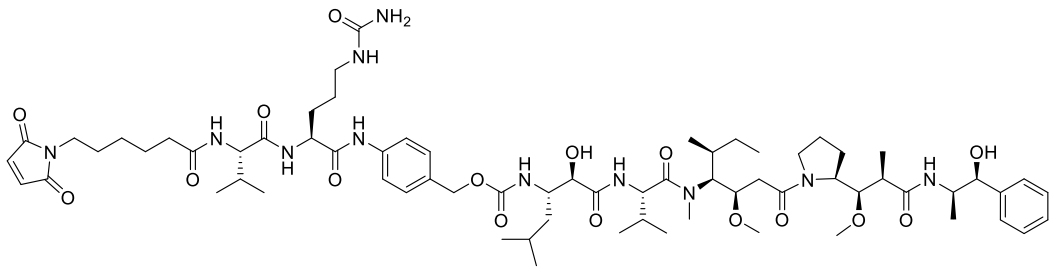
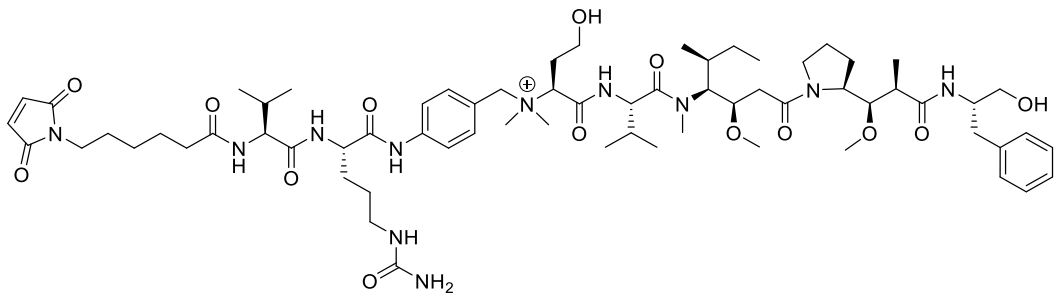
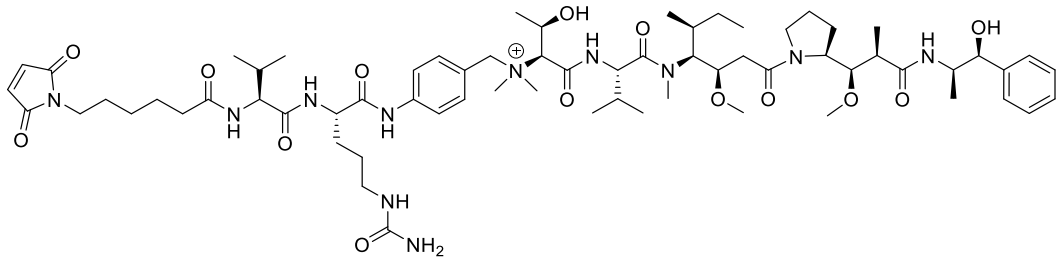
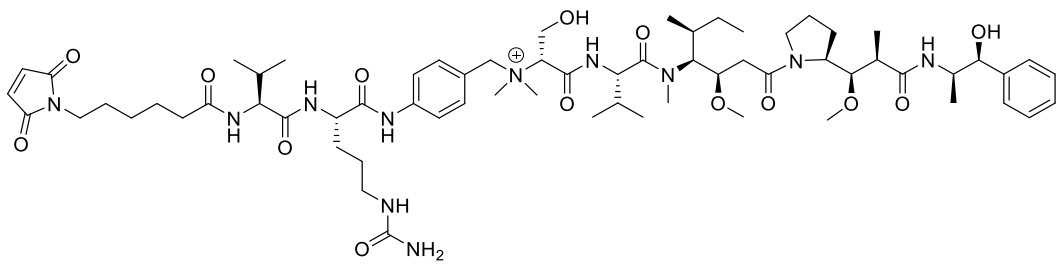
#	**Estructura fármaco-enlazador**
2,1	
2,2	

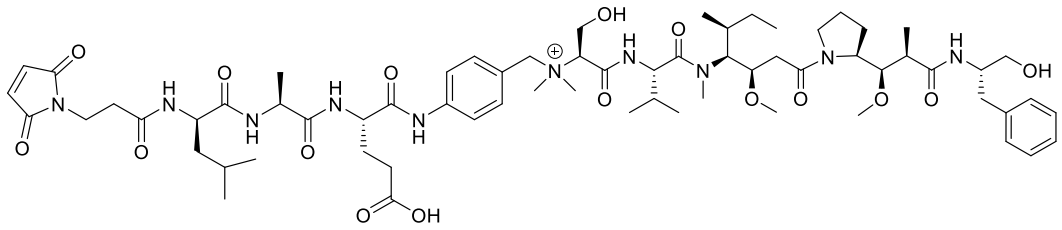
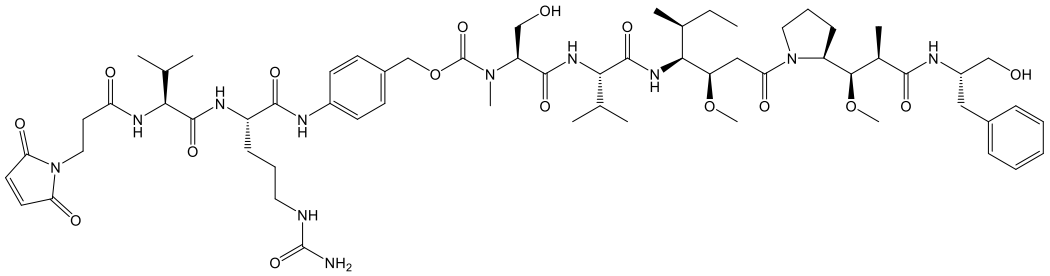
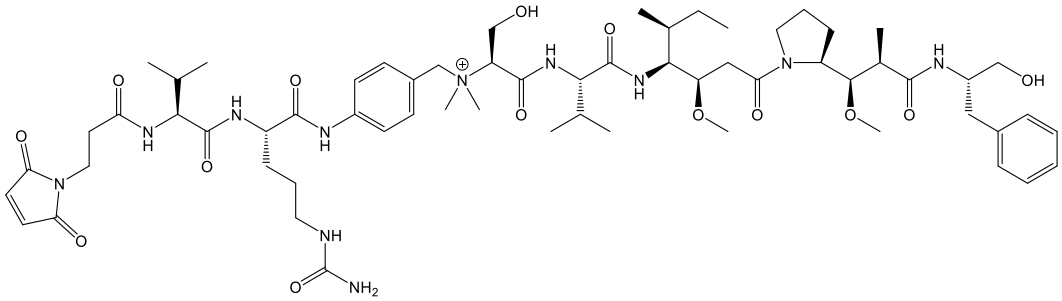
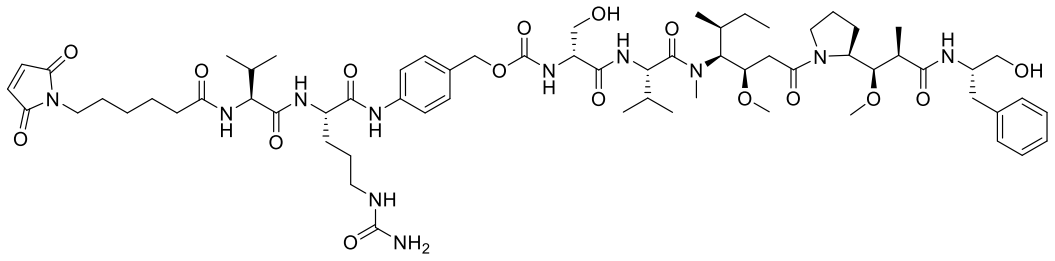
2,3	
2,4	
2,5	
2,6	

2,7	
2,8	
2,9	
2,10	

2,11	
2,12	
2,13	
2,14	
2,15	

2,16	
2,17	
2,18	
2,19	
2,20	

2,21	
2,22	
2,23	
2,24	
2,25	

2,26	
2,27	
2,28	
2,29	

Compuestos ligando-fármaco conjugados

En el contexto de los compuestos conjugados ligando-fármaco, el ensamblaje se describe mediante los grupos de componentes descritos para los compuestos fármaco-enlazador, con la excepción de la unidad ensanchadora Z y la unidad de ligando L. La unidad ensanchadora Z se coordina con la unidad de ligando L en los compuestos conjugados ligando-fármaco, como se describe a continuación. Aunque en el presente documento se describen algunos procedimientos para la preparación de compuestos conjugados ligando-

fármaco, el orden de ensamblaje y las condiciones generales para preparar los compuestos serán bien comprendidos por un experto en la materia.

En algunas modalidades, un compuesto conjugado ligando-fármaco comprende un compuesto de auristatina de Fórmula (I), o cualquier subfórmula de la misma, una unidad enlazadora (Q) que comprende un enlazador liberable (RL) que no es una unidad glucósida (por ejemplo, glucurónido) a través de la cual la unidad de ligando está conectada al compuesto de auristatina conjugado, y una unidad de ligando (L). La Unidad Enlazadora comprende, además del RL, una Unidad Ensanchadora (Z) conectada a la Unidad de Ligando y es capaz de conectar (directa o indirectamente) el RL a la Unidad de Ligando. En algunas modalidades, una Unidad Conectora Paralela (B) está presente cuando se desea añadir un Agente de Partición (S^*) como apéndice de cadena lateral. En cualquiera de esas modalidades, una Unidad Conectora (A) está presente cuando es deseable añadir más distancia entre la Unidad Ensanchadora y RL.

En algunas modalidades, un compuesto conjugado ligando-fármaco comprende un compuesto de auristatina de Fórmula (I), o cualquier subfórmula de la misma, y una unidad enlazadora (Q), en donde Q comprende un enlazador liberable (RL) que es una unidad glucósida (p. ej. Glucurónido), unida directamente a una Unidad Ensanchadora (Z) o indirectamente a Z a través de la unión a componente(s) interviniente(s) de la Unidad Enlazadora del compuesto Conjugado Ligando-Fármaco (es decir, A, S^* y/o B(S^*)), en donde Z forma un enlace covalente a un agente diana (por ejemplo, una Unidad Ligando).

En otro grupo de modalidades, un compuesto conjugado ligando-fármaco comprende una auristatina de Fórmula (I), o cualquier subfórmula de la misma, una unidad enlazadora (Q), en donde Q comprende un enlazador liberable (RL) que no es una unidad glucósido (p. ej. glucurónido) (RL), unida directamente a una Unidad ensanchadora (Z) o indirectamente a Z a través de la unión a componente(s) interviniente(s) de la Unidad Enlazadora del compuesto conjugado ligando-fármaco (es decir, A, S^* y/o B(S^*)), en donde Z forma un enlace covalente a un agente diana (por ejemplo, una Unidad de Ligando).

En algunas modalidades, el compuesto conjugado ligando-fármaco tiene la fórmula:

$L\text{-}(Q\text{-}D)_p$

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

L es una unidad de ligando;

Q es una unidad enlazadora seleccionada del grupo que consiste en:

(i) Z'-A-RL-,

(ii) Z'-A-RL-Y-,

(iii) Z'-A-S*-RL-,

(iv) Z'-A-S*-RL-Y-,

(v) Z'-A-B(S*)-RL-,

(vi) Z'-A-B(S*)-RL-Y-,

(vii) Z'-A-,

(viii) Z'-A-S*-W-,

(ix) Z'-A-B(S*)-W-,

(x) Z'-A-S*-W-RL-, y

(xi) Z'-A-B(S*)-W-RL-;

Z' es un precursor de la Unidad Ensanchadora;

A es un enlace o una Unidad Conectora;

B es una unidad de conexión en paralelo;

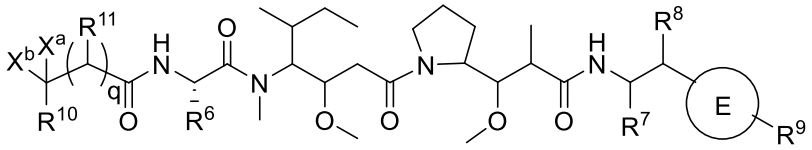
S* es un agente de partición;

RL es un enlazador liberable;

W es una unidad de aminoácido;

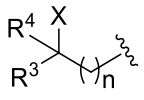
Y es una Unidad Espaciadora; y

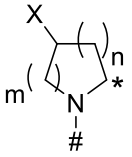
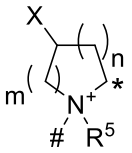
D es una Unidad Farmacéutica de Fórmula (I'):



(I')

en donde

X^b es $-NR^{2-\#}$ o $-N^+R^1R^{5-\#}$, en donde # indica el punto de unión a Q, y X^a es  ; o

X^a y X^b se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar  o  , en donde el asterisco denota el átomo de carbono de la Fórmula (I) que lleva los grupos X^a y X^b, y el # denota el punto de unión a Q;

R^1 y R^5 son independientemente alquilo de C_1-C_4;

X es H, OH, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$ $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, o $-NHC(O)R^a$;

R^2, R^3, R^4, R^{10}, R^a y R^b son cada uno independientemente H o alquilo de C_1-C_4;

R^6 es alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH;

R^7 es H, alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, o heteroarilo de 5-6 miembros;

E es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

R^8, R^9 y R^{11} son cada uno independientemente H u OH;

n es 0, 1, 2 ó 3;

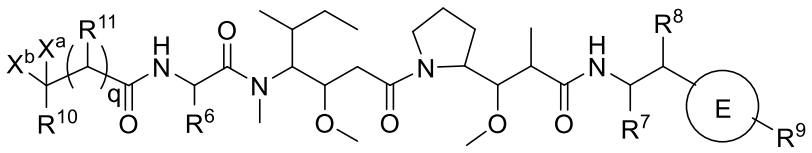
m es 1, 2, 3 ó 4;

q es 0 o 1; y

p es un número entero comprendido entre 1 y 12,

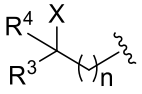
en donde cuando X es H, al menos dos de R^7, R^8, R^9 y R^{11} comprenden un resto OH.

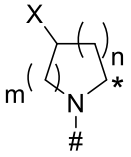
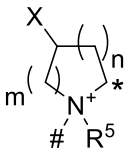
En algunas modalidades, se proporcionan en el presente documento compuestos conjugados ligando-fármaco de fórmula L-(Q-D)$_p$, en donde la unidad de fármaco D tiene fórmula (Iz*):



(Iz*)

en donde

X^b es -$NR^{2-\#}$ o -$N^+R^1R^{5-\#}$, en donde # denota el punto de unión a Q, y X^a es  ; o

X^a y X^b se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar  o  , en donde el asterisco denota el átomo de carbono de la Fórmula (I) que lleva los grupos X^a y X^b, y el # denota el punto de unión a Q;

R^1 y R^5 son independientemente alquilo de C_1-C_4;

X is OH, -$S(O)_2R^a$, -S(O)-R^a -$S(O)_2NR^aR^b$, -$NHS(O)_2R^a$, o -$NHC(O)R^a$;

R^2, R^3, R^4, R^{10}, R^a y R^b son cada uno independientemente H o alquilo de C_1-C_4;

R^6 es alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH;

R^7 es H, alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH, o heteroarilo de 5-6 miembros;

E es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

R^8, R^9 y R^{11} son cada uno independientemente H u OH;

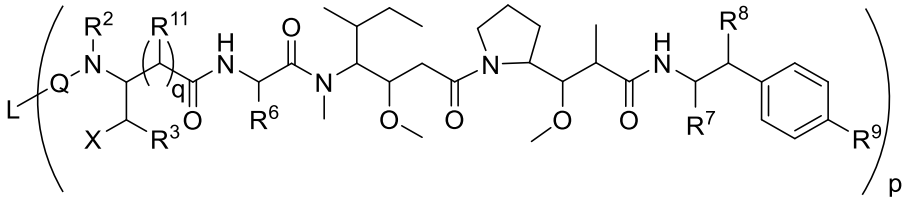
n es 0, 1, 2 ó 3;

m es 1, 2, 3 ó 4;

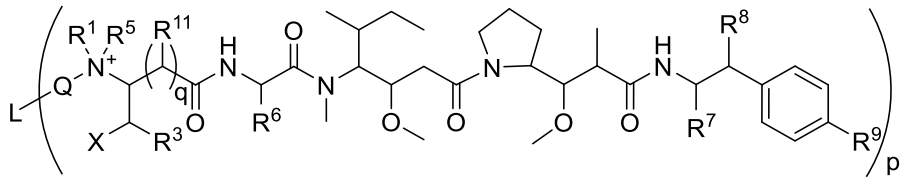
q es 0 o 1; y

p es un número entero comprendido entre 1 y 12.

En algunas modalidades, el compuesto conjugado ligando-fármaco tiene la fórmula (Ia*) o (Ia**):



(Ia*)



(Ia**)

una sal del mismo, en donde

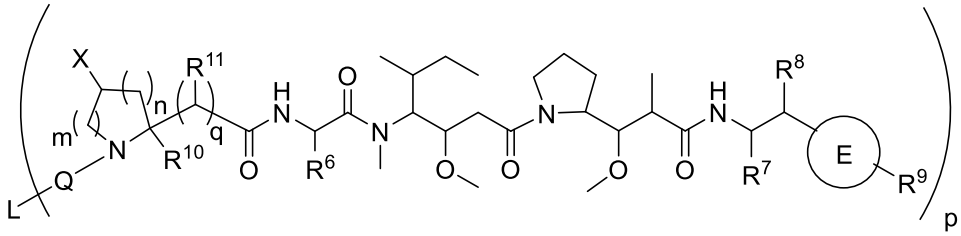
L es una unidad de ligando;

Q es una unidad enlazadora como se ha descrito anteriormente;

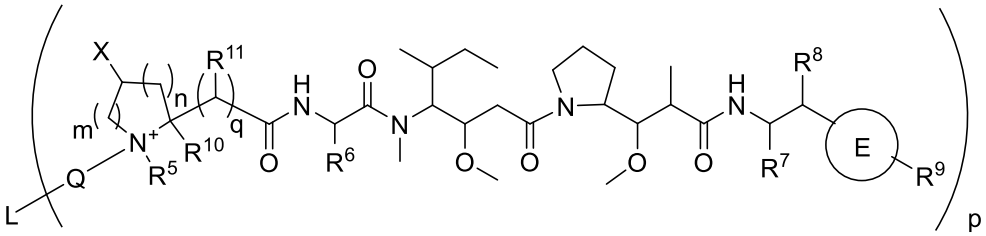
p es un número entero comprendido entre 1 y 12; y

las variables restantes son las descritas anteriormente para los restos Fármaco-Enlazador de Fórmula (Ia') o Fórmula (Ia'').

En algunas modalidades, el compuesto conjugado ligando-fármaco tiene la fórmula (Ib*) o (Ib**):



(Ib*)



(Ib**)

una sal del mismo, en donde

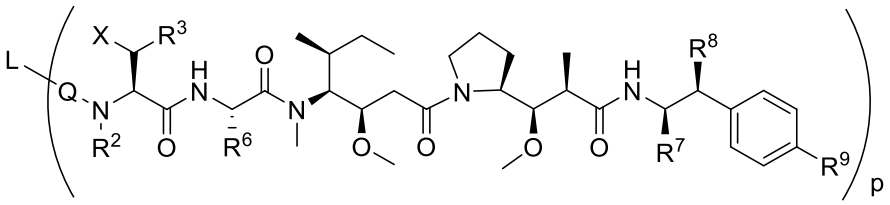
L es una unidad de ligando;

Q es una unidad enlazadora como se ha descrito anteriormente;

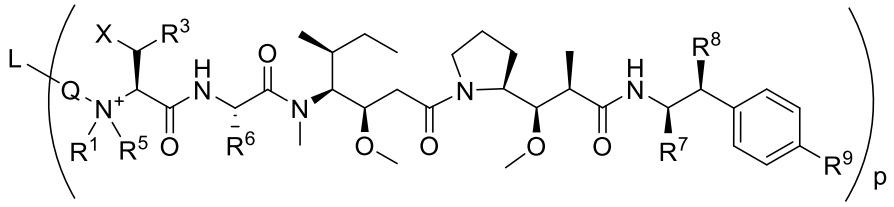
p es un número entero comprendido entre 1 y 12; y

las variables restantes son las descritas anteriormente para los restos Fármaco-Enlazador de Fórmula (Ib') o Fórmula (Ib'').

En algunas modalidades, el compuesto conjugado ligando-fármaco tiene la fórmula (Ic*) o (Ic**):



(Ic*)



(Ic**)

una sal del mismo, en donde

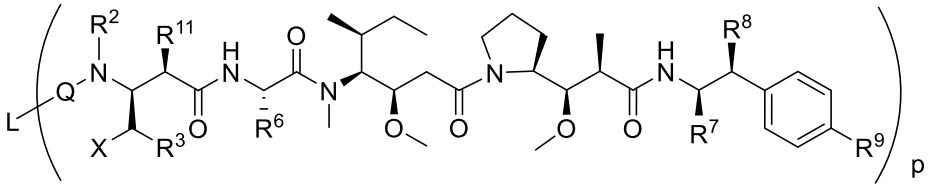
L es una unidad de ligando;

Q es una unidad enlazadora como se ha descrito anteriormente;

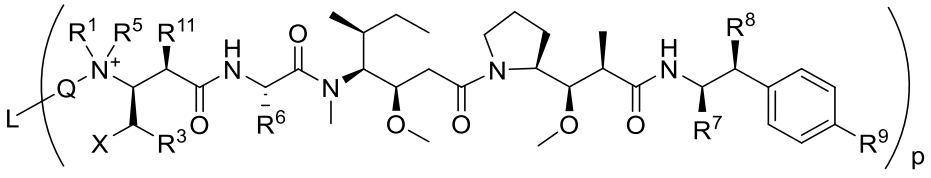
p es un número entero comprendido entre 1 y 12; y

las variables restantes son las descritas anteriormente para los restos Fármaco-Enlazador de Fórmula (Ic') o Fórmula (Ic'').

En algunas modalidades, el compuesto conjugado ligando-fármaco tiene la Fórmula (Id*) o (Id**):



(Id*)



(Id**)

una sal del mismo, en donde

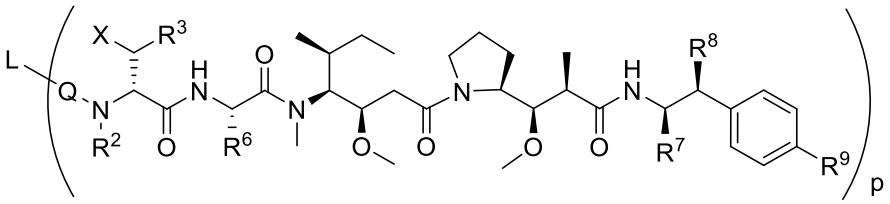
L es una unidad de ligando;

Q es una unidad enlazadora como se ha descrito anteriormente;

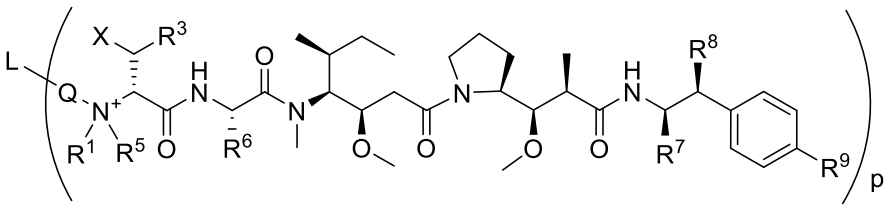
p es un número entero comprendido entre 1 y 12; y

las variables restantes son las descritas anteriormente para los restos Fármaco-Enlazador de Fórmula (Id') o Fórmula (Id'').

En algunas modalidades, el compuesto conjugado ligando-fármaco tiene la Fórmula (Ie*) o (Ie**):



(Ie*)



(Ie**)

una sal del mismo, en donde

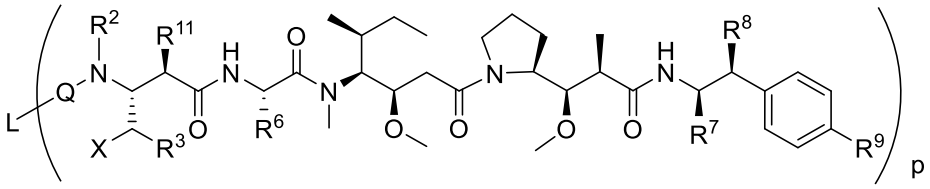
L es una unidad de ligando;

Q es una unidad enlazadora como se ha descrito anteriormente;

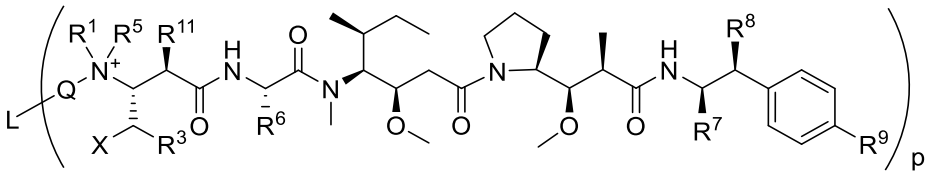
p es un número entero comprendido entre 1 y 12; y

las variables restantes son las descritas anteriormente para los restos Fármaco-Enlazador de Fórmula (Ie') o Fórmula (Ie'').

En algunas modalidades, el compuesto conjugado ligando-fármaco tiene la Fórmula (If*) o (If**):



(If*)



(If**)

una sal del mismo, en donde

L es una unidad de ligando;

Q es una unidad enlazadora como se ha descrito anteriormente;

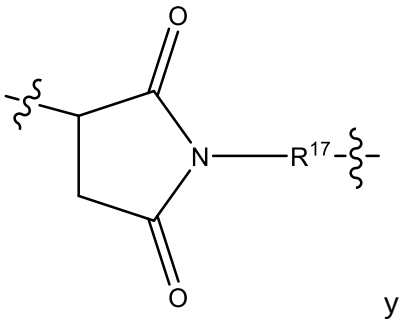
p es un número entero comprendido entre 1 y 12; y

las variables restantes son las descritas anteriormente para los restos Fármaco-Enlazador de Fórmula (If') o Fórmula (If'').

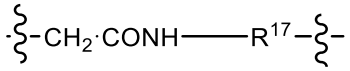
En el contexto de los compuestos conjugados ligando-fármaco, el ensamblaje se describe mejor en términos de los grupos que lo componen. Aunque en el presente documento se describen algunos procedimientos para la preparación de compuestos conjugados ligando-fármaco, el orden de ensamblaje y las condiciones generales para preparar los compuestos serán bien comprendidos por un experto en la materia. Los grupos de componentes de los compuestos conjugados ligando-fármaco descritos son en muchos casos idénticos a los grupos de componentes de los compuestos ligando-fármaco descritos anteriormente, incluidos A, B, S*, RL, W, Y y D. Debe entenderse que se contemplan modalidades en donde la unidad de fármaco D de los conjugados ligando-fármaco descritos en el presente documento se ajusta a la descripción de la fórmula (I') o a cualquier subfórmula de la misma. A continuación se describen otros grupos de componentes.

Unidad Ensanchadora Z

Las unidades ensanchadoras representativas de tales modalidades incluyen las que tienen las estructuras de:



y



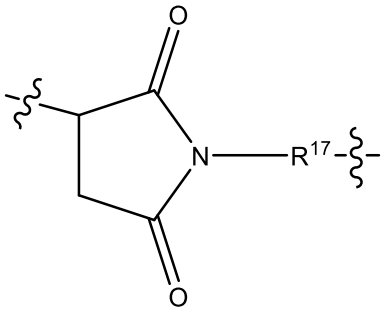
,

en donde la línea ondulada adyacente a R^{17} indica la unión a la Unidad Conectora Paralela (B) o a la Unidad Conectora (A) si B está ausente, o a un Agente de Partición (S^*), si B está ausente, la otra línea ondulada indica la unión covalente a un átomo de azufre de una Unidad de Ligando, y R^{17} es $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_k-$, -alquileno de C_1-C_{10}-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-, -carbociclo de C_3-C_8-, -O-(alquileno de C_1-C_8)-, -arileno-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbocilo de C_3-C_8)-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-, -heterociclo de C_3-C_8-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-, -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-, -alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -carbociclo de C_3-C_8-C(=O)-, -O-(alquileno de C_1-C_8)-C(=O)-, -arileno-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-C(=O)-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-C(=O)-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -heterociclo de C_3-C_8-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-C(=O)-, -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-NH-, -heteroalquileno de C_1-C_{10}-NH-, -carbociclo de C_3-C_8-NH-, -O-(alquileno de C_1-C_8)-NH-, -arileno-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-NH-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-NH-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-NH-, -heterociclo de C_3-C_8-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-NH-, -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-S-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-S-, -carbociclo de C_3-C_8-S-, -O-(alquileno de C_1-C_8)-S -, -arileno-S-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-S-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-S-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-S-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-S-, -heterociclo de C_3-C_8-S-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-S-, o -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de

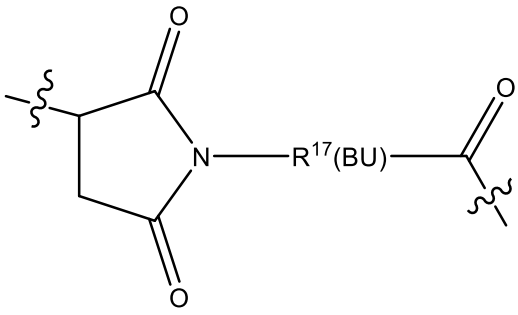
C_1-C_{10}-S-, siendo el subíndice k un número entero comprendido entre 1 y 36.

En algunas modalidades, el grupo R^{17} está opcionalmente sustituido por una Unidad Básica (BU) tal como un resto de aminoalquilo, por ejemplo $–(CH_2)_xNH_2$, $–(CH_2)_xNHR^a$, y $–(CH_2)_xNR^a_2$, en donde el subíndice x es un número entero de 1-4 y cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-6} y haloalquilo de C_{1-6}, o dos grupos R^a se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo.

Una unidad ensanchadora ilustrativa es la de Fórmula Za o Za-BU en la que R^{17} es $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_k$-, -alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -heteroalquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -carbociclo de C_3-C_8-C(=O)-, -O-(alquileno de C_1-C_8)-C(=O)-, -arileno-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-C(=O)-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-C(=O)-,-(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -heterociclo de C_3-C_8-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-C(=O)-, o -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-C(=O), en donde el subíndice k un número entero comprendido entre 1 y 36:



(Za),

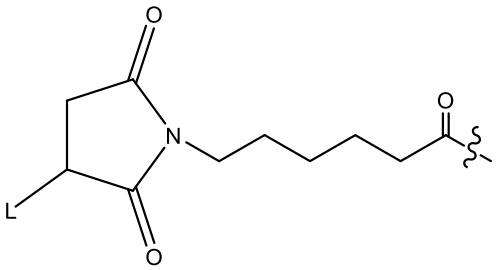
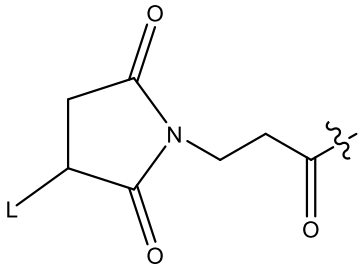
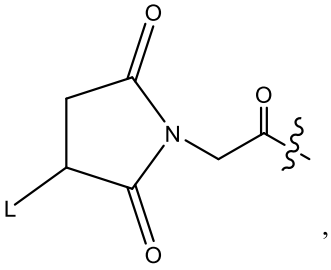
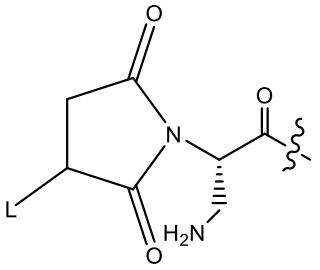
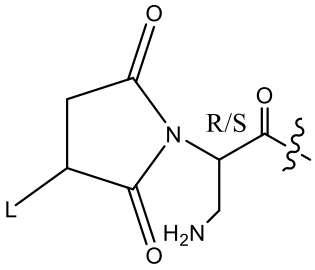
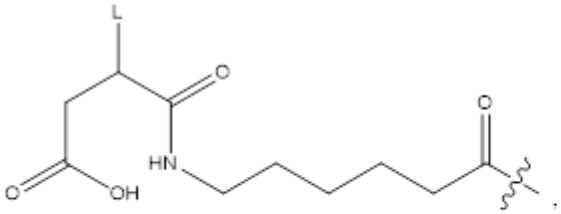
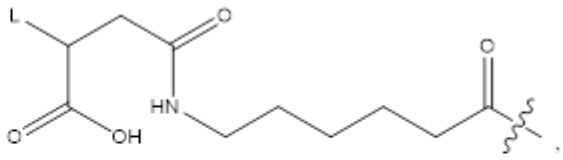
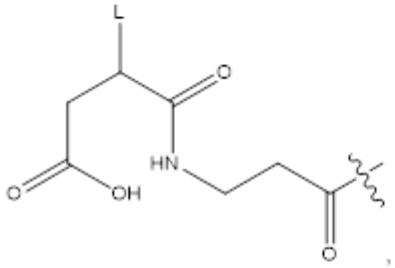
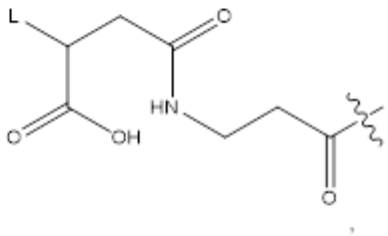
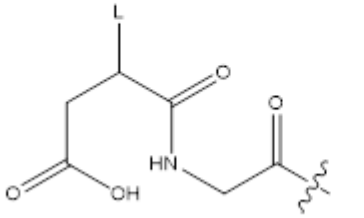
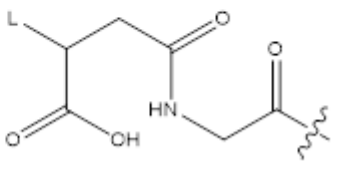


(Za-BU),

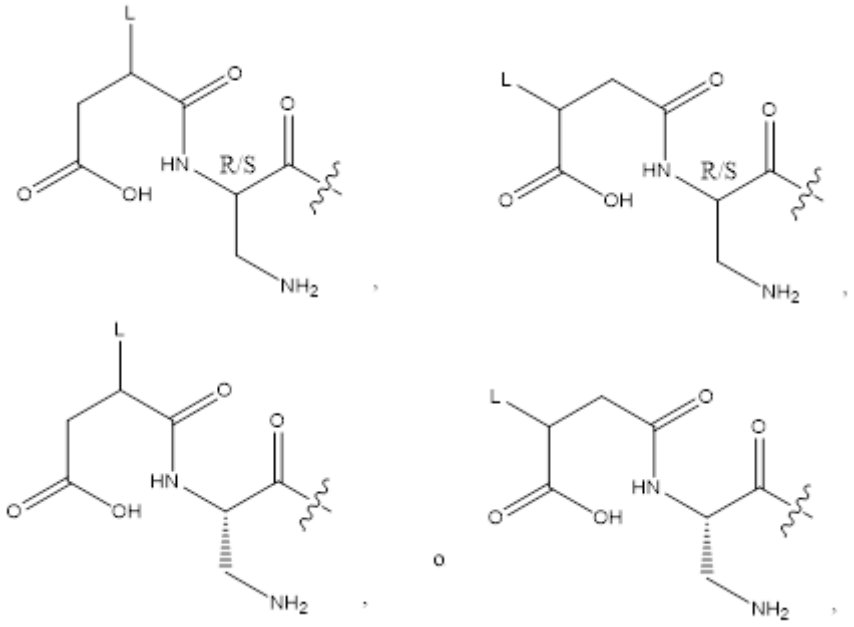
en donde la línea ondulada adyacente al átomo de carbono de carbonilo indica unión a L^P, B, A o S^*, en las fórmulas anteriores, dependiendo de la presencia o ausencia de A y/o B, y la otra línea ondulada indica unión covalente del átomo de carbono del anillo de succinimida a un átomo de azufre de una Unidad de Ligando. En algunos aspectos, el grupo funcional amino básico de la Unidad Básica (BU) está protegido por un grupo protector durante

la síntesis.

En algunas modalidades, las unidades ensanchadoras de Fórmula Za y Za-BU son las siguientes:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

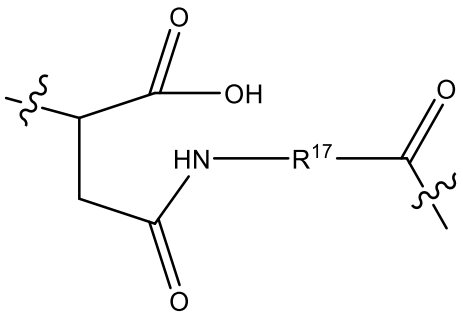
5



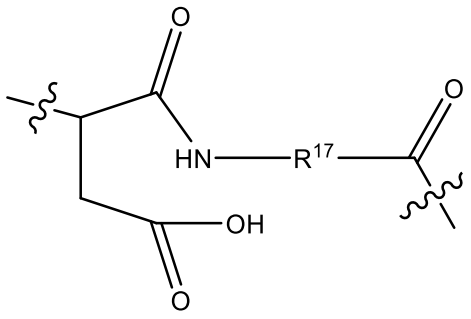
en donde la línea ondulada adyacente al átomo de carbono de carbonilo indica unión a B, A o S*, en las fórmulas anteriores, dependiendo de la presencia o ausencia de A y/o B, y la otra línea ondulada indica unión covalente del átomo de carbono del anillo de succinimida a un átomo de azufre de una Unidad de Ligando.

Se entenderá que una succinimida sustituida por unidad de ligando puede existir en forma(s) hidrolizada(s). Dichas formas se ejemplifican a continuación para la hidrólisis de Za o Za-BU, en donde las estructuras que representan los regioisómeros de dicha hidrólisis tienen la fórmula Zb y Zc o Zb-BU y Zc-BU.

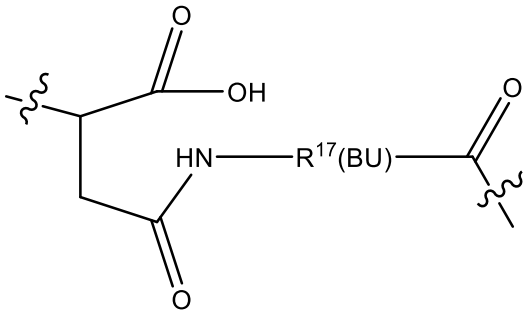
Por consiguiente, en algunas modalidades, una unidad ensanchadora (Z) comprende un resto de ácido succínico-amida representado por lo siguiente**:**



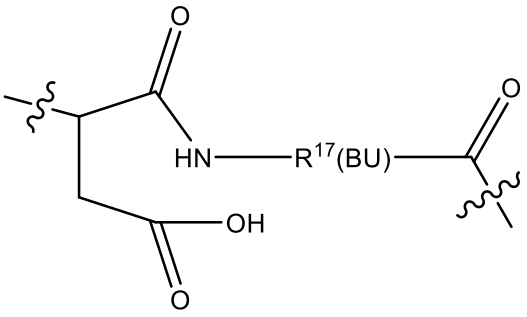
(Zb),



(Zc),



(Zb-BU),



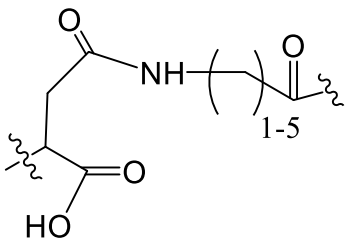
(Zc-BU),

en donde la línea ondulada adyacente al átomo de carbono de carbonilo unido a R^{17} y la línea ondulada adyacente al átomo de carbono del resto ácido succínico-amida es como se define para Za o Za-BU, dependiendo de la presencia o ausencia de A y/o B; y R^{17} es -alquileno de C_1-C_5-, en donde en Zb-BU y Zc-BU el alquileno está sustituido por una Unidad Básica (BU), en donde BU es $–(CH_2)_xNH_2$, $–(CH_2)_xNHR^a$, o $–(CH_2)_xN(R^a)_2$, en donde el subíndice x es un número entero de 1-4 y cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-6} y haloalquilo de C_{1-6}, o ambos R^a junto con el nitrógeno al que están unidos definen un grupo azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo.

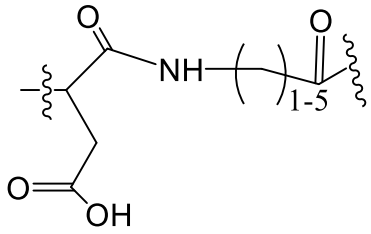
En algunas modalidades, -Z-A- comprende un resto derivado de un resto de maleimido-ácido alcanoico o un resto de mDPR. Véase, por ejemplo, WO 2013/173337. En un grupo de modalidades, Z-A- se deriva de un resto maleimido-propionil.

En algunas modalidades, una unidad ensanchadora (Z) comprende un resto de ácido

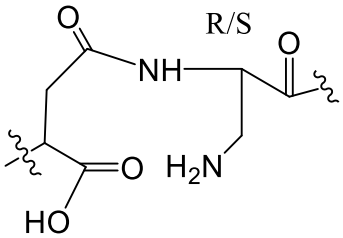
succínico-amida representado por la estructura de fórmula Zb', Zc', (R/S)-Zb'-BU, (S)-Zb'-BU, (R/S)-Zc'-BU o (S)-Zc'-BU como sigue:



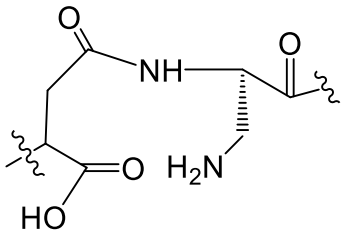
Zb'



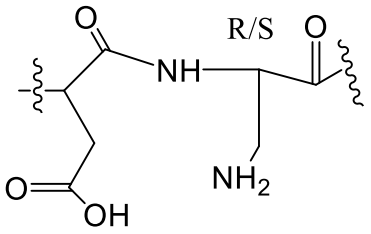
Zc'



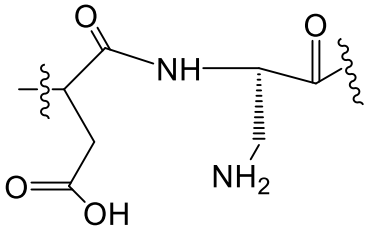
(R/S)-Zb'-BU



(S)-Zb'-BU



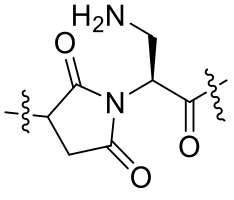
(R/S)-Zc'-BU



(S)-Zc'-BU

en donde las líneas onduladas son las definidas para Za o Za-BU.

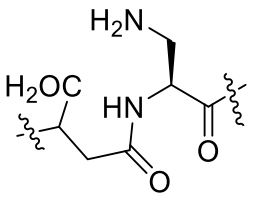
En algunas modalidades, una unidad ensanchadora (Z) comprende un resto de succinimida representado por la estructura de



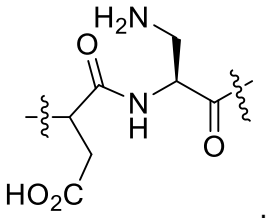
. ,

que puede generarse a partir de un análogo de maleimido-amino-propionilo (mDPR)

(un derivado de ácido 3-amino-2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)propanoico), o comprende un resto de ácido succínico-amida representado por la estructura de:

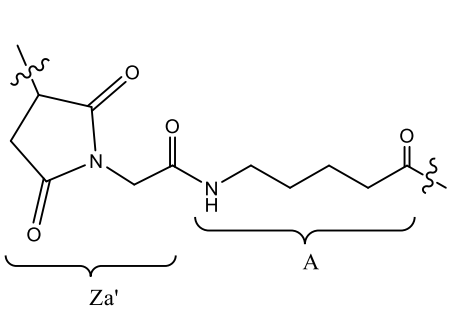


o

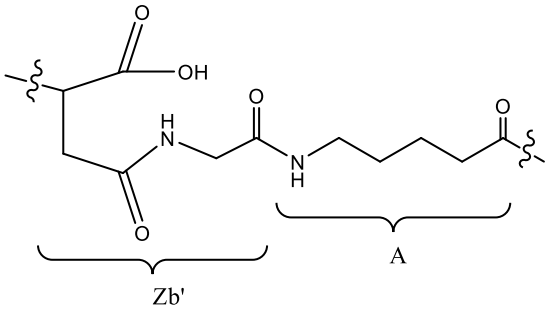


.

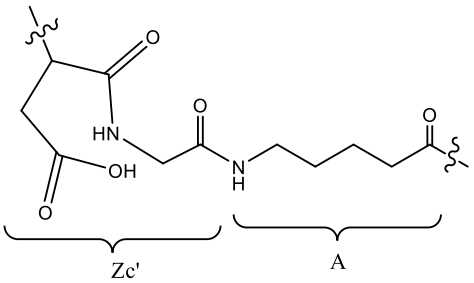
Las unidades ensanchadoras ilustrativas unidas a una unidad conectora (A) que comprenden Za', Zb' o Zc', en las que -R^{17}- de Za, Zb o Zc es -CH_2- o -CH_2CH_2-, o comprenden Za'-BU, Zb'-BU o Zc'-BU en las que -R^{17}(BU)- de Za'-BU, Zb'-BU o Zc'-BU es -$CH(CH_2NH_2)$-, tienen las siguientes estructuras:



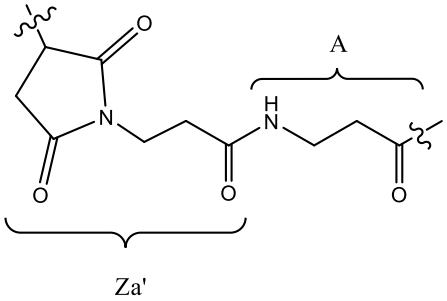
,



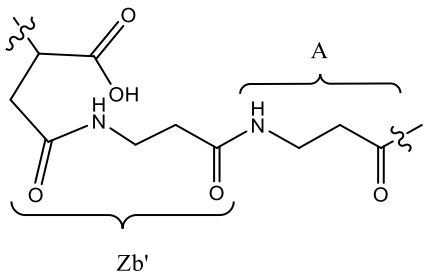
,



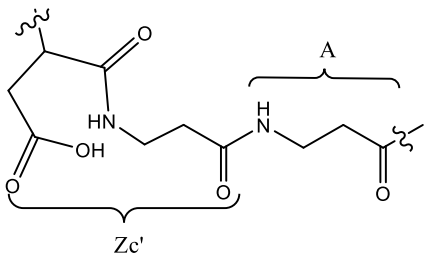
,



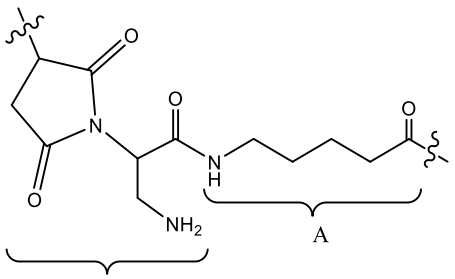
,



,

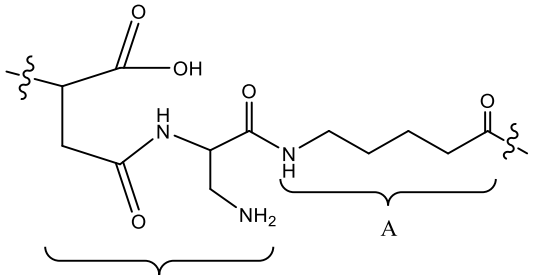


,



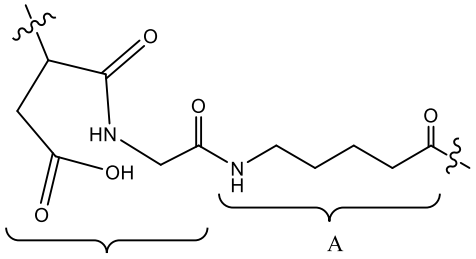
Za'-BU

,



Zb'-BU

,

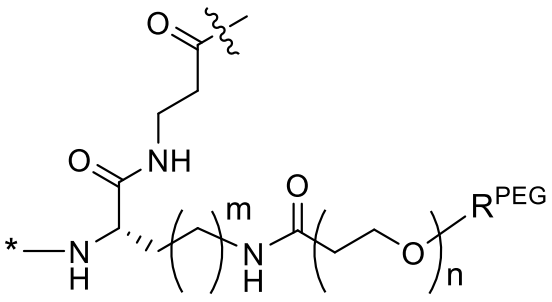


Zc'-BU

,

en donde las líneas onduladas son las definidas para Za o Za-BU.

Otras Unidades Ensanchadoras unidas a una Unidad de Ligando (L) y una Unidad Conectora (A) tienen las estructuras anteriores en donde A en cualquiera de las estructuras -Za'-A-, -Za'(BU)-A-, -Za'-A-, -Za'(BU)-A-, -Zb'-A-, -Zb'(BU)-A-, -Zb'-A-, -Zb'(BU)-, -Zc'-A- y Zc'(BU)-A- se sustituye por una Unidad Conectora Paralela que tiene la estructura de:

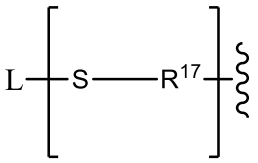


,

en donde el subíndice m varía de 1 a 6; n varía de 8 a 24; R^{PEG} es una unidad tapón de PEG, preferiblemente H, $-CH_3$, o $-CH_2CH_2CO_2H$, el asterisco (*) indica la unión covalente a una unidad ensanchadora correspondiente en estructura a la fórmula Za, Za', Zb' o Zc' y la línea ondulada indica la unión covalente al enlazador liberable (RL).

En otra modalidad, la unidad ensanchadora se une a la unidad de ligando mediante un enlace disulfuro entre un átomo de azufre de la unidad de ligando y un átomo de azufre de la unidad ensanchadora. Una unidad ensanchadora representativa de esta modalidad se

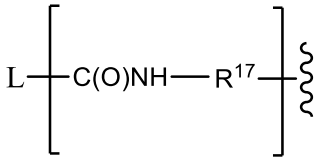
representa entre los corchetes de la Fórmula Zb:



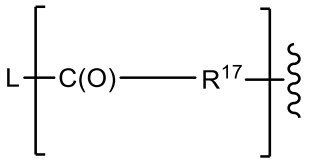
(Zb),

en donde la línea ondulada indica la unión a la unidad conectora paralela (B) o a la unidad de conexión (A) si B está ausente o a un agente de partición (S^*), si A y B están ausentes y R^{17} es $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_k-$, -alquileno de C_1-C_{10}-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-, -carbociclo C_3-C_8-, -O-(alquileno de C_1-C_8)-, -arileno-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-, -heterociclo de C_3-C_8-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-, -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-, -alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -carbociclo de C_3-C_8-C(=O)-, -O-(alquileno de C_1-C_8)-C(=O)-, -arileno-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-C(=O)-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-C(=O)-,-(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -heterociclo de C_3-C_8-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-C(=O)-, -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-NH-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-NH-, -carbociclo de C_3-C_8-NH-, -O-(alquileno de C_1-C_8)-NH-, -arileno-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-NH-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-NH-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-NH-, -heterociclo de C_3-C_8-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-NH-, -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-S-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-S -, -carbociclo de C_3-C_8-S -, -O-(alquileno de C_1-C_8)-S -, -arileno-S-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-S-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-S-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-S-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-S-, -heterociclo de C_3-C_8-S-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-S-, o -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-S-, en donde el subíndice k un número entero comprendido entre 1 y 36.

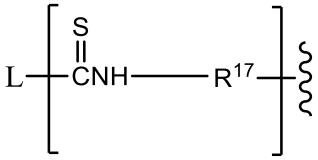
En otra modalidad más, el grupo reactivo de un precursor de Unidad ensanchadora contiene un sitio reactivo que puede formar un enlace con un grupo amino primario o secundario de una Unidad de Ligando. Ejemplos de estos sitios reactivos incluyen, pero no se limitan a, ésteres activados tales como ésteres de succinimida, ésteres de 4-nitrofenilo, ésteres de pentafluorofenilo, ésteres de tetrafluorofenilo, anhídridos, cloruros ácidos, cloruros de sulfonilo, isocianatos e isotiocianatos. Las unidades ensanchadoras representativas de esta modalidad se representan entre los corchetes de las Fórmulas Zci, Zcii y Zciii:



(Zci),



(Zcii),

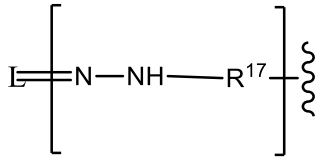


(Zciii),

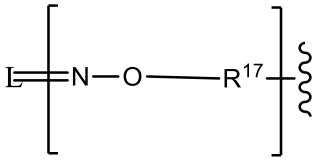
en donde la línea ondulada indica la unión a la unidad conectora paralela (B) o a la unidad de conexión (A) si B está ausente o a un agente de partición (S*), si A y B están ausentes y R^{17} es $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_k-$, -alquileno de C_1-C_{10}-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-, -carbociclo C_3-C_8-, -O-(alquileno de C_1-C_8)-, -arileno-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-, -heterociclo de C_3-C_8-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-, -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-, -alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -carbociclo de C_3-C_8-C(=O)-, -O-(alquileno de C_1-C_8)-C(=O)-, -arileno-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-C(=O)-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-C(=O)-,-(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -heterociclo de C_3-C_8-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-C(=O)-, -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-NH-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-NH-, -carbociclo de C_3-C_8-NH-, -O-(alquileno de C_1-C_8)-NH-, -arileno-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-NH-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-NH-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-NH-, -heterociclo de C_3-C_8-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-NH-, -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-S-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-S -, -carbociclo de C_3-C_8-S -, -O-(alquileno de C_1-C_8)-S -, -arileno-S-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-S-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-S-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-S-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-S-, -heterociclo de C_3-C_8-S-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-S-, o -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-S-, en donde el subíndice k un número entero comprendido entre 1 y 36.

En otras modalidades, el grupo reactivo del precursor de la Unidad Ensanchadora

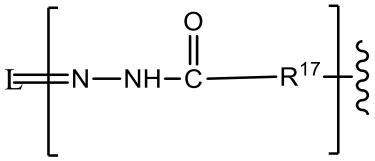
contiene un nucleófilo reactivo que es capaz de reaccionar con un electrófilo presente en, o introducido en, una Unidad de Ligando. Por ejemplo, en algunos aspectos, un resto de carbohidrato en un ligando diana se oxida ligeramente usando un reactivo tal como periodato de sodio y el grupo funcional electrófilo resultante (-CHO) del carbohidrato oxidado se condensa con un precursor de la Unidad Ensanchadora que contiene un nucleófilo reactivo tal como una hidrazida, una oxima, una amina primaria o secundaria, una hidrazina, una tiosemicarbazona, un carboxilato de hidrazina o una arilhidrazida tal como las descritas por Kaneko, T. *et al.* (1991) Bioconjugate Chem. 2:133-41. Las unidades ensanchadoras representativas de esta modalidad se representan entre los corchetes de las Fórmulas Zdi, Zdii y Zdiii:



(Zdi),



(Zdii),



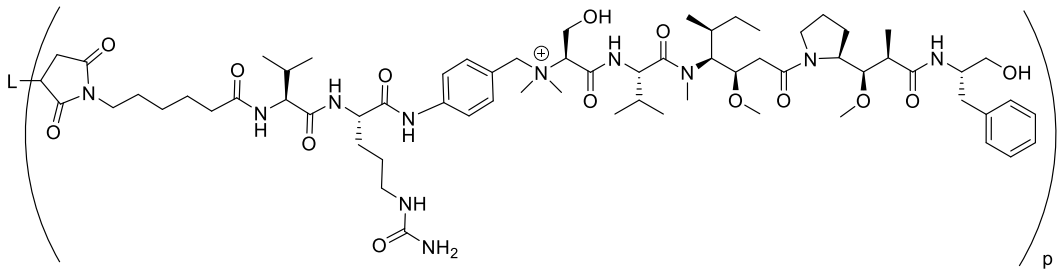
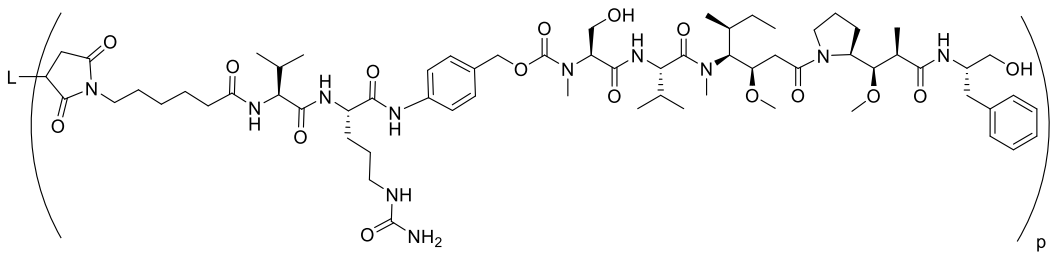
(Zdiii),

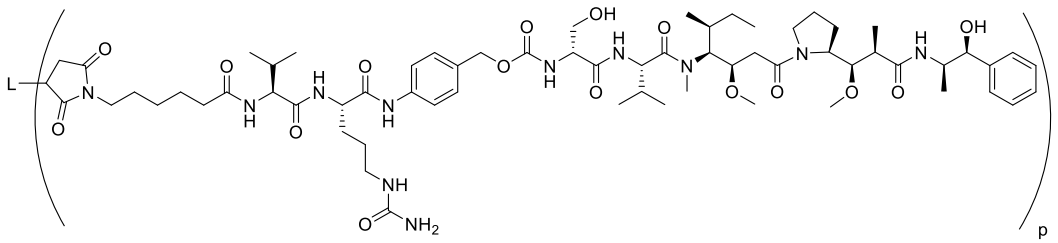
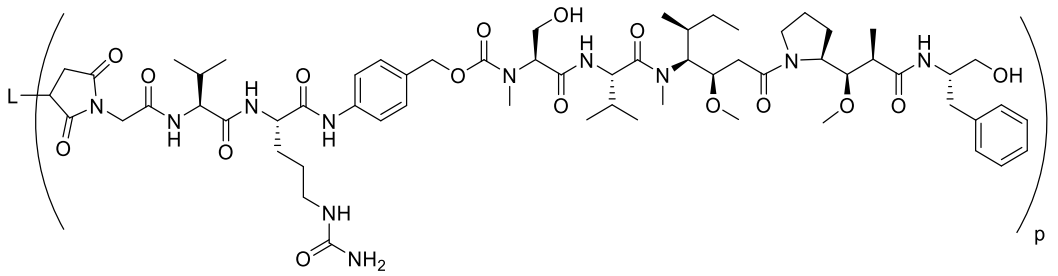
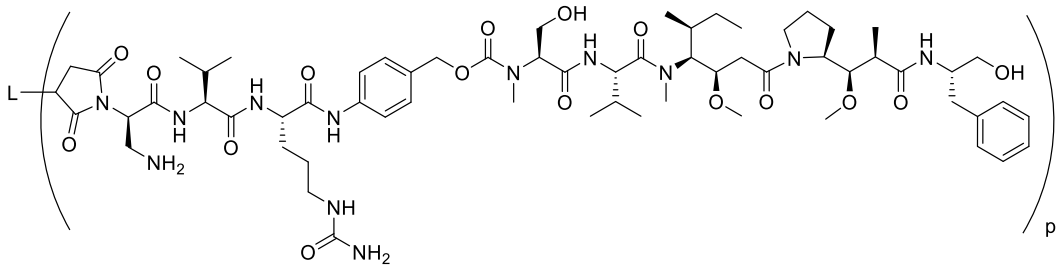
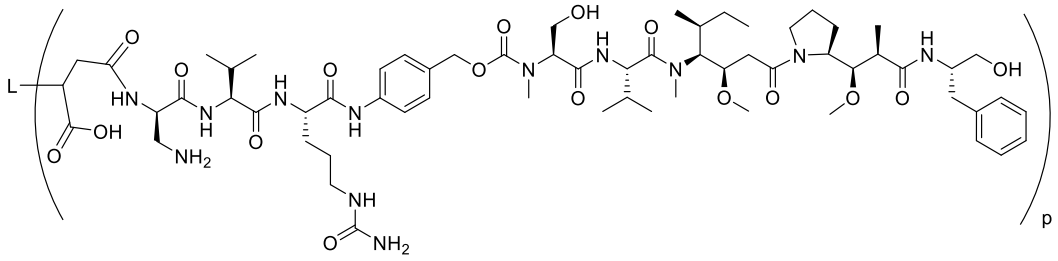
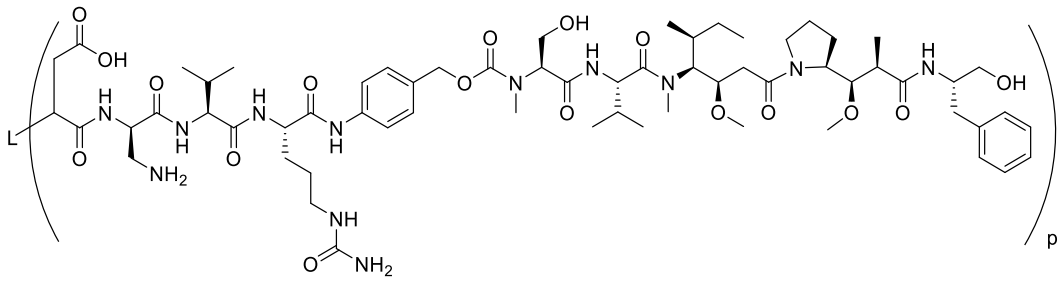
en donde la línea ondulada indica la unión a la unidad conectora paralela (B) o a la unidad conectora (A), o a un agente de partición (S^*), si A y B están ausentes y R^{17} es -$CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_k$-, -alquileno de C_1-C_{10}-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-, -carbociclo C_3-C_8-, -O-(alquileno de C_1-C_8)-, -arileno-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-, -heterociclo de C_3-C_8-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-, -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-, -alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -carbociclo de C_3-C_8-C(=O)-, -O-(alquileno de C_1-C_8)-C(=O)-, -arileno-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-C(=O)-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-C(=O)-,-(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -heterociclo de C_3-C_8-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-C(=O)-, -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-NH-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-NH-, -carbociclo de C_3-C_8-

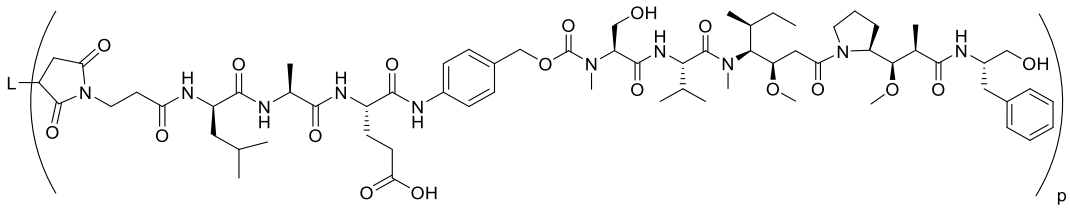
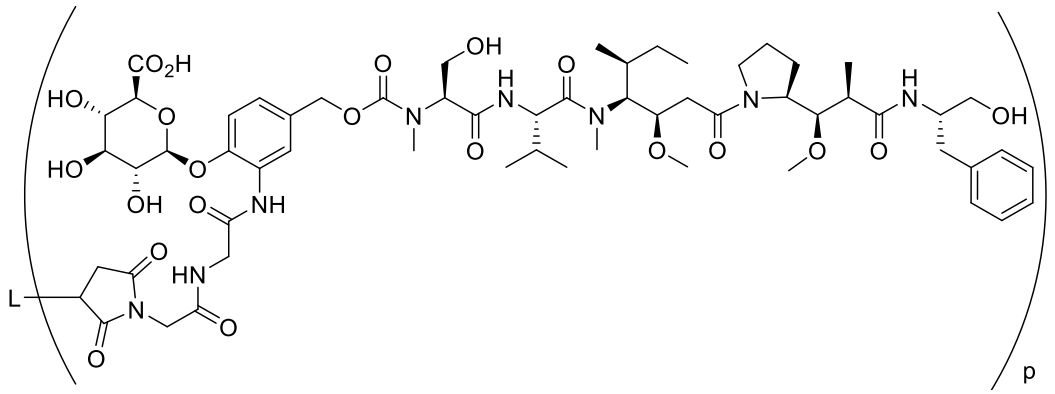
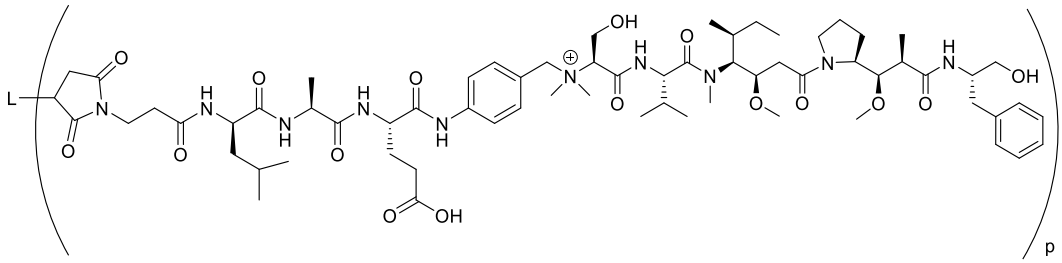
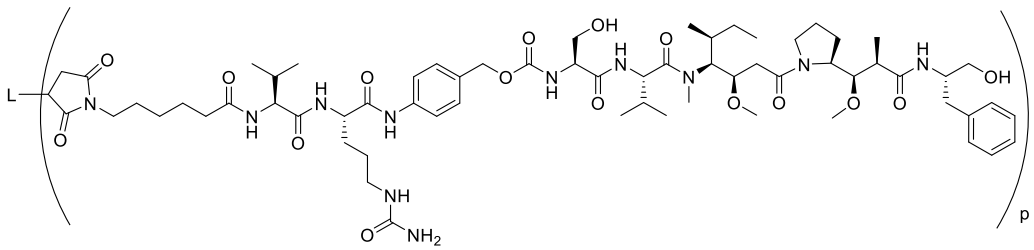
NH-, -O-(alquileno de C_1-C_8)-NH-, -arileno-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-NH-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-NH-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-NH-, -heterociclo de C_3-C_8-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-NH-, -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-S-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-S -, -carbociclo de C_3-C_8-S -, -O-(alquileno de C_1-C_8)-S -, -arileno-S-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-S-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-S-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-S-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-S-, -heterociclo de C_3-C_8-S-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-S-, o -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-S-, en donde el subíndice k un número entero comprendido entre 1 y 36.

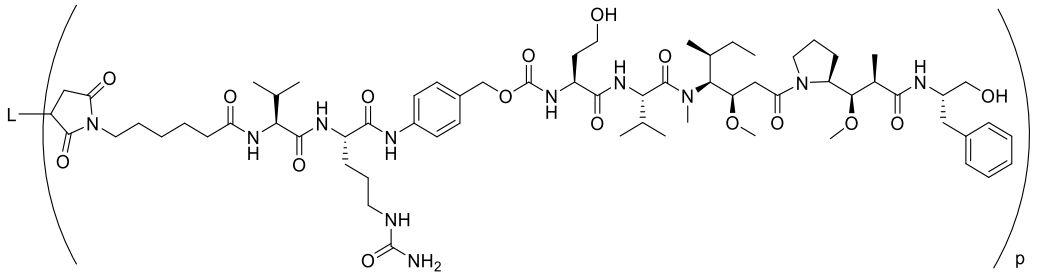
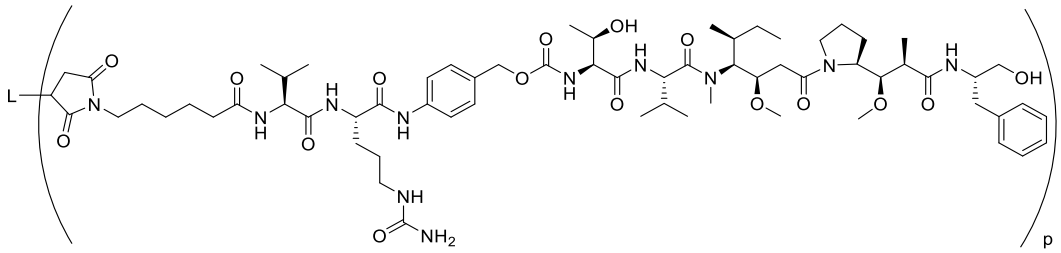
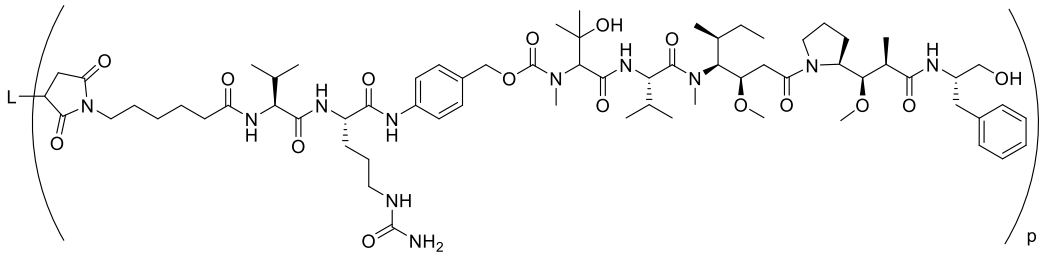
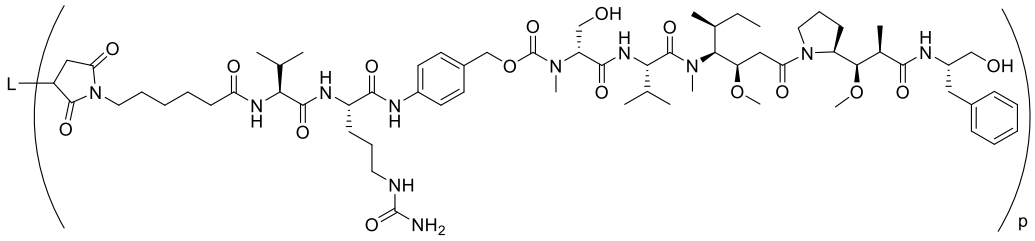
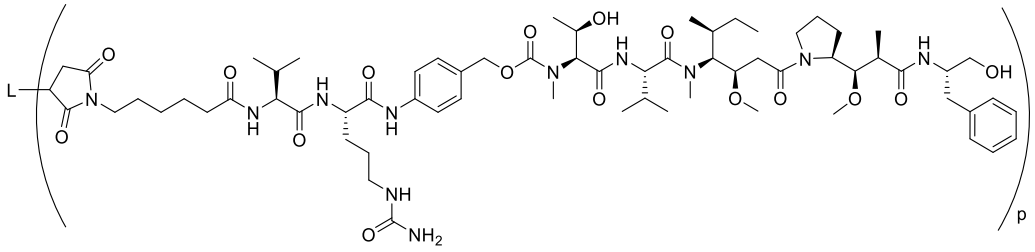
En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento un compuesto conjugado ligando-fármaco de la Tabla 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se contemplan compuestos conjugados ligando-fármaco correspondientes a los compuestos de la Tabla 3 pero que tienen un resto de ácido succínico-amida en lugar del resto de succinimida.

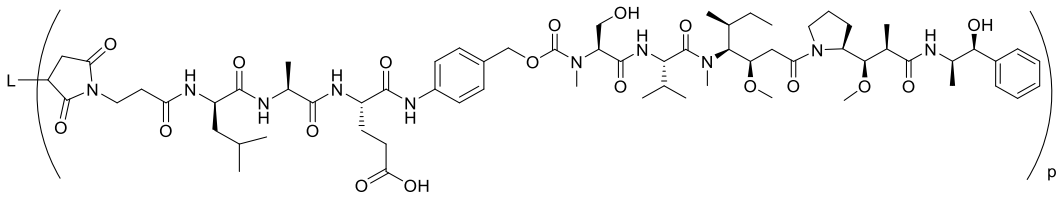
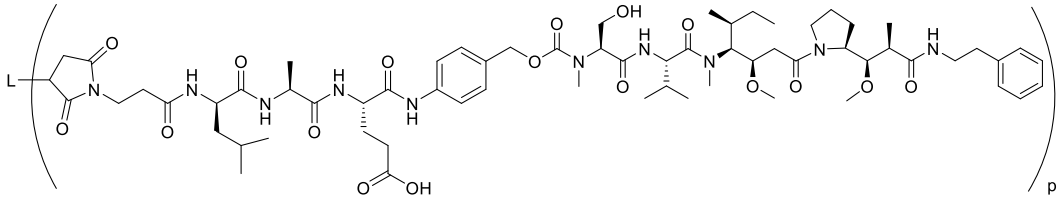
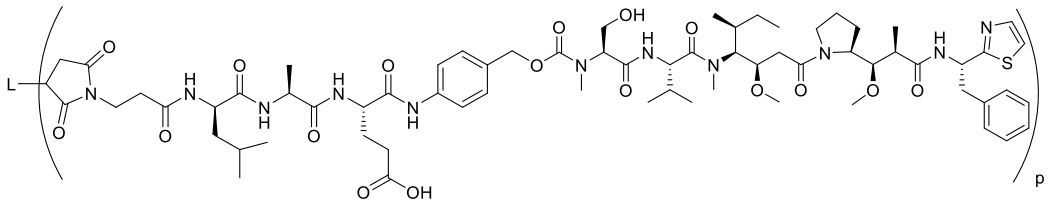
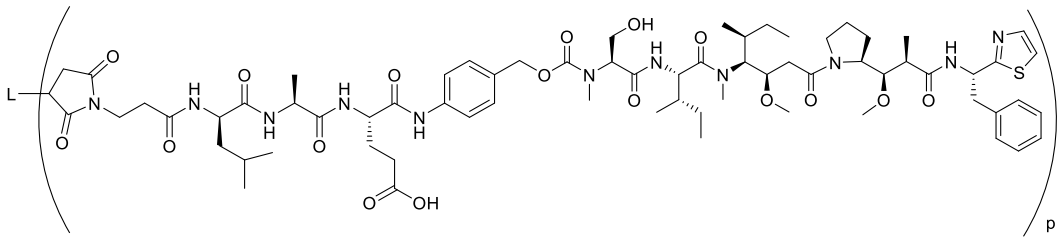
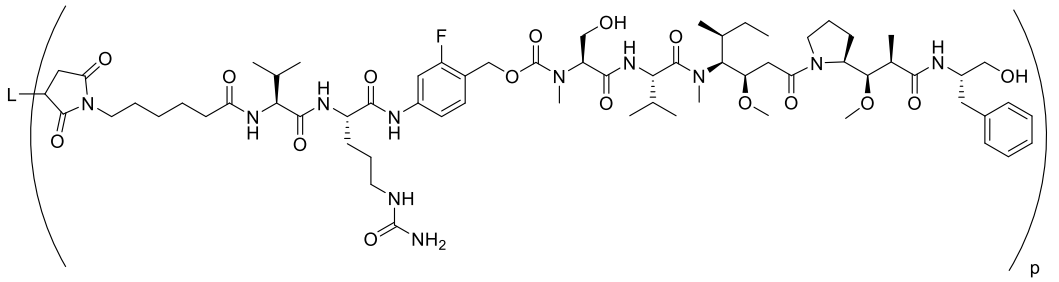
Tabla 3. Compuestos conjugados ligando-fármaco

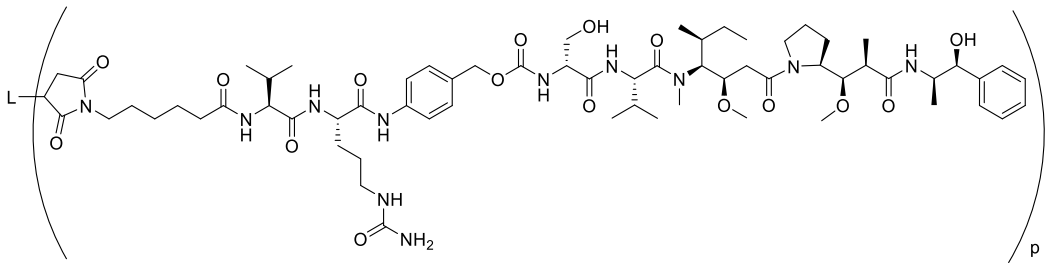
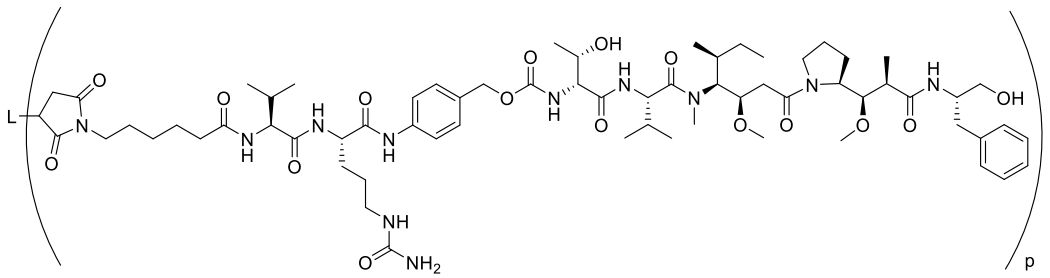
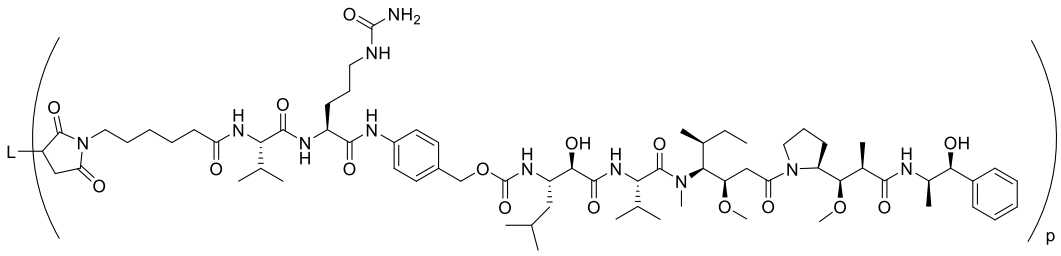
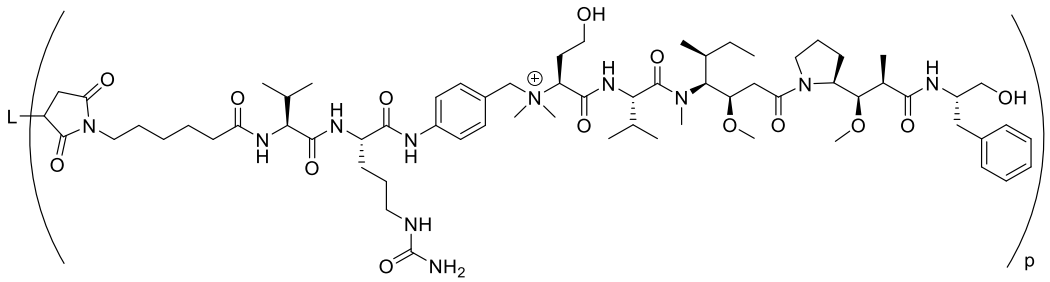
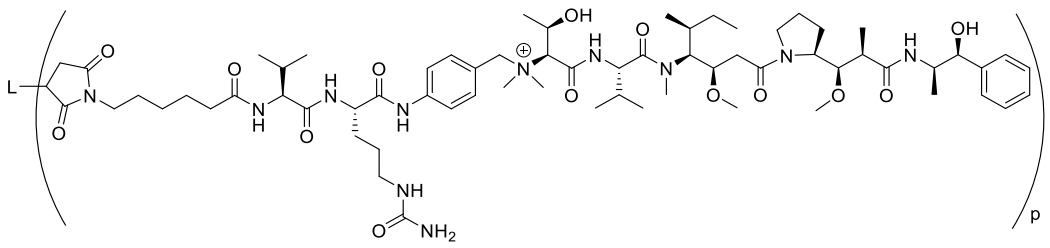
#	**Estructura del compuesto conjugado ligando-fármaco**
3,1	
3,2	

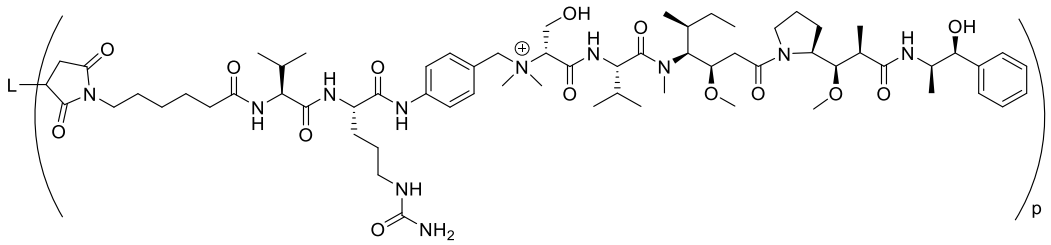
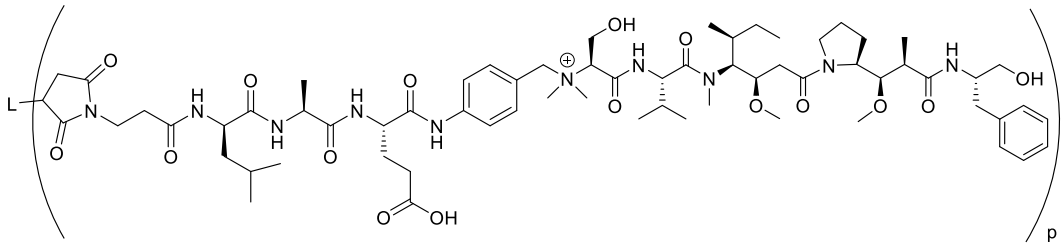
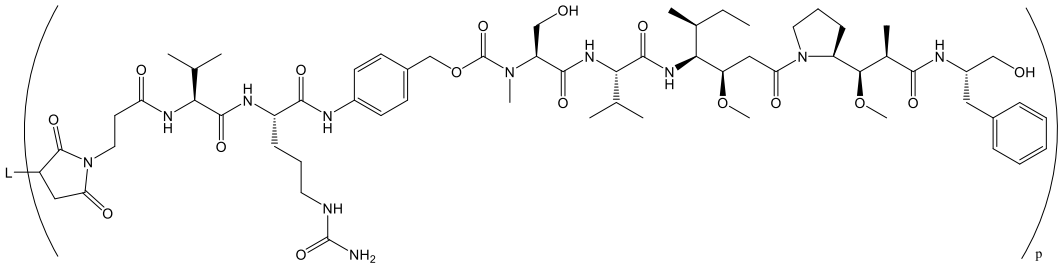
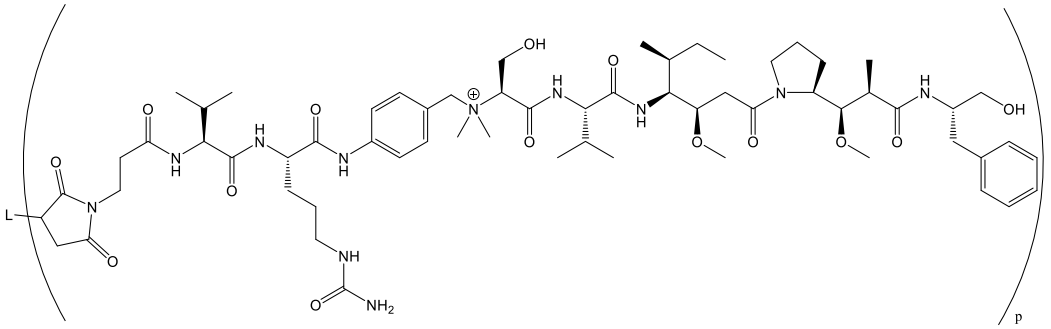
3,3	
3,4	
3,5	
3,6	
3,7	

3,8	
3,9	
3,10	
3,11	

3,12	
3,13	
3,14	
3,15	
3,16	

3,17	
3,18	
3,19	
3,20	
3,21	

3,22	
3,23	
3,24	
3,25	
3,26	

3,27	
3,28	
3,29	
3,30	

Subíndice p

El subíndice p representa el número de moléculas enlazadoras de fármacos en una unidad de ligando de un compuesto conjugado ligando-fármaco individual y es un número entero comprendido entre 1 y 16, 1 y 12, 1 y 10 o 1 y 8. En cualquiera de las modalidades del presente documento, hay 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 restos enlazadores de fármacos conjugados con una unidad de ligando de un compuesto conjugado ligando-

fármaco individual.

En algunas modalidades, cualquiera de las estructuras y descripciones descritas en el presente documento representan una población de compuestos conjugados ligando-fármaco individuales sustancialmente idénticos excepto por el número de restos fármaco-enlazador unidos a cada unidad de ligando (es decir, una composición de conjugado ligando-fármaco) de modo que el subíndice p representa el número promedio de restos fármaco-enlazador unidos a las unidades de ligando de la composición de conjugado ligando-fármaco. En ese grupo de modalidades, el subíndice p es un número comprendido entre 1 y aproximadamente 16, 1 y aproximadamente 12, 1 y aproximadamente 10, o 1 y aproximadamente 8, entre 2 y aproximadamente 16, 2 y aproximadamente 12, 2 y aproximadamente 10, o 2 y aproximadamente 8. En algunos aspectos, p es aproximadamente 2. En algunos aspectos, p es aproximadamente 4. En algunos aspectos, p es aproximadamente 8. En algunos aspectos, p es aproximadamente 16. En algunos aspectos, p es 2. En algunos aspectos, p es 4. En algunos aspectos, p es 8. En algunos aspectos, p es 16. En algunas modalidades, el valor del subíndice p se refiere a la carga promedio de fármaco, así como a la carga de fármaco del compuesto conjugado ligando-fármaco predominante en la composición.

En algunas modalidades, la conjugación se hará a través de los disulfuros reducidos entre cadenas y habrá de 1 a aproximadamente 8 moléculas de Compuesto Fármaco-Enlazador conjugadas con un agente diana que se convierte en una Unidad de Ligando. En algunas modalidades, la conjugación se hará a través de un residuo de cisteína introducido así como disulfuros reducidos entre cadenas y habrá de 1 a 10 o 1 a 12 o 1 a 14 o 1 a 16 restos de Compuesto Fármaco-Enlazador conjugados a una Unidad de Ligando. En algunas modalidades, la conjugación se hará a través de un residuo de cisteína introducido y habrá 2 o 4 moléculas de Compuesto Fármaco-Enlazador conjugadas a una Unidad de Ligando.

Unidad de ligando L

En algunas modalidades de la invención, está presente una Unidad de Ligando. La unidad de ligando (L-) es un agente diana que se une específicamente a un resto diana. En un grupo de modalidades, la Unidad de Ligando se une específica y selectivamente a un componente celular (un Agente de Unión Celular) o a otra molécula diana de interés. La Unidad de Ligando actúa para dirigir y presentar la Unidad de Fármaco (tal como una de Fórmula (I) o cualquier subformula de la misma) a la población celular diana particular con la que la Unidad de Ligando interactúa debido a la presencia de su componente o molécula diana y permite la subsiguiente liberación de fármaco libre dentro (es decir, intracelularmente)

o dentro de la vecindad de las células diana (es decir, extracelularmente). Las unidades de ligando, L, incluyen, pero no se limitan a, proteínas, polipéptidos y péptidos. Las unidades de ligando adecuadas incluyen, por ejemplo, anticuerpos, p. ej. anticuerpos de longitud completa y fragmentos de unión a antígenos de los mismos, interferones, linfoquinas, hormonas, factores de crecimiento y factores estimulantes de colonias, vitaminas, moléculas de transporte de nutrientes (tales como, pero no limitadas a, transferrina) o cualquier otra molécula o sustancia de unión celular. En algunas modalidades, la Unidad de Ligando (L) es de un anticuerpo o de un agente dirigido a proteínas no anticuerpo.

En un grupo de modalidades una Unidad de Ligando está unida a Q (una Unidad Enlazadora) que comprende un Enlazador Glucurónido Liberable. Como se ha indicado anteriormente, en algunos aspectos hay otros componentes de enlace presentes en los conjugados descritos en el presente documento para servir el propósito de proporcionar espacio adicional entre el compuesto de la unidad de fármaco y la unidad de ligando (p. ej. una unidad ensanchadora y, opcionalmente, una unidad conectora, A), o proporcionar atributos a la composición para aumentar la solubilidad (p. ej. un agente de partición, S^*). En algunas de esas modalidades, la Unidad de Ligando está unida a Z de la Unidad Enlazadora a través de un heteroátomo de la Unidad de Ligando. Los heteroátomos que pueden estar presentes en una Unidad de Ligando para dicha unión incluyen azufre (en una modalidad, a partir de un grupo sulfhidrilo de un ligando diana), oxígeno (en una modalidad, a partir de un grupo carboxilo o hidroxilo de un ligando diana) y nitrógeno, opcionalmente sustituido (en una modalidad, a partir de un grupo funcional amina primaria o secundaria de un ligando diana o en otra modalidad a partir de un nitrógeno amida opcionalmente sustituido). Estos heteroátomos están presentes en el ligando diana en el estado natural del ligando, por ejemplo, en un anticuerpo natural, o se introducen en el ligando diana mediante modificación química o ingeniería biológica.

En algunas modalidades, la Unidad de Ligando es un anticuerpo.

Los anticuerpos policlonales útiles son poblaciones heterogéneas de moléculas de anticuerpos derivadas del suero de animales inmunizados. Los anticuerpos monoclonales útiles son poblaciones homogéneas de anticuerpos para un determinante antigénico concreto (por ejemplo, un antígeno de células cancerosas o inmunitarias, una proteína, un péptido, un carbohidrato, una sustancia química, un ácido nucleico o fragmentos de los mismos). Un anticuerpo monoclonal (mAb) para un antígeno de interés puede prepararse utilizando cualquier técnica conocida en la técnica que proporcione la producción de moléculas de

anticuerpo por líneas celulares continuas en cultivo.

Los anticuerpos monoclonales útiles incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos monoclonales humanos, anticuerpos monoclonales humanizados o anticuerpos monoclonales quiméricos humano-ratón (u otras especies). Los anticuerpos incluyen anticuerpos de longitud completa y fragmentos de unión a antígeno de los mismos. Los anticuerpos monoclonales humanos pueden fabricarse mediante cualquiera de las numerosas técnicas conocidas en la técnica (por ejemplo, Teng *et al.* 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.* 80:7308-7312; Kozbor *et al.* 1983, *Immunology Today* 4:72-79; y Olsson *et al.* 1982, *Meth. Enzymol*. 92:3-16).

En algunas modalidades, un anticuerpo incluye un fragmento funcionalmente activo, derivado o análogo de un anticuerpo que se une específicamente a células diana (por ejemplo, antígenos de células cancerosas) u otros anticuerpos unidos a células cancerosas o matriz. A este respecto, "funcionalmente activo" significa que el fragmento, derivado o análogo es capaz de unirse específicamente a las células diana. Para determinar qué secuencias CDR se unen al antígeno, se suelen utilizar péptidos sintéticos que contienen las secuencias CDR en ensayos de unión con el antígeno mediante cualquier método de ensayo de unión conocido en la técnica (por ejemplo, el ensayo Biacore) (Véase, por ejemplo, Kabat *et al .* 1991, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md; Kabat E *et al.* 1980, *J. Immunology* 125(3):961-969).

Además, los anticuerpos recombinantes, tales como los anticuerpos monoclonales quiméricos y humanizados, que comprenden porciones tanto humanas como no humanas, que se obtienen típicamente utilizando técnicas estándar de ADN recombinante, son anticuerpos útiles. Un anticuerpo quimérico es una molécula en la que diferentes porciones derivan de diferentes especies animales, tales como, por ejemplo, las que tienen una región variable derivada de un monoclonal murino y una región constante derivada de una inmunoglobulina humana. *Véanse*, por ejemplo, la patente estadounidense No. 4.816.567 y la patente estadounidense No. 4.816.397, la cual se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. Los anticuerpos humanizados son moléculas de anticuerpos de especies no humanas que tienen una o más CDR de la especie no humana y una región marco de una molécula de inmunoglobulina humana. *Véase*, por ejemplo, la patente estadounidense No. 5.585.089, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. Tales anticuerpos monoclonales quiméricos y humanizados pueden producirse mediante técnicas de ADN recombinante conocidas en la técnica, por ejemplo, utilizando los métodos descritos en la Publicación Internacional No. WO 87/02671; la Publicación de

Patente Europea No. 0 184 187; la Publicación de Patente Europea No. 0 171 496; la Publicación de Patente Europea No. 0 173 494; la Publicación Internacional No. WO 86/01533; la Patente de EE. UU. No. 4.816.567; la Publicación de Patente Europea No. 012 023; Berter *et al,* 1988, *Science* 240:1041-1043; Liu *et al.* 1987, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:3439-3443; Liu *et al.* 1987, *J. Immunol*. 139:3521-3526; Sun *et al.* 1987, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:214-218; Nishimura *et al.* 1987, *Cancer. Res.* 47:999-1005; Wood *et al.* 1985, *Nature* 314:446-449; y Shaw *et al.* 1988, *J. Natl. Cancer Inst*. 80:1553-1559; Morrison, 1985, *Science* 229:1202-1207; Oi *et al.* 1986, *BioTechniques* 4:214; Patente US No. 5.225.539; Jones *et al.* 1986, *Nature* 321: 522-525; Verhoeyan *et al.* 1988, *Science* 239:1534; y Beidler *et al.* 1988, *J. Immunol.* 141:4053-4060; cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, un anticuerpo es un anticuerpo completamente humano. En algunas modalidades, un anticuerpo se produce utilizando ratones transgénicos que son incapaces de expresar genes de cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulinas endógenas, pero que son capaces de expresar genes de cadenas pesadas y ligeras humanas.

En algunas modalidades, un anticuerpo es un anticuerpo intacto o totalmente reducido. El término "totalmente reducido" se refiere a un anticuerpo en el que los cuatro enlaces disulfuro entre cadenas se han reducido para proporcionar ocho tioles que pueden unirse a un enlazador (L).

La unión a un anticuerpo puede realizarse mediante enlaces tioéter a partir de residuos de cisteína nativos y/o diseñados, o a partir de un residuo de aminoácido modificado para participar en una reacción de cicloadición (tal como una reacción click) con el intermediario enlazador correspondiente. *Véase,* por ejemplo*,* Maerle, et al. *PLOS One* 2019: 14(1); e0209860. En algunas modalidades, un anticuerpo es un anticuerpo intacto o totalmente reducido, o es un anticuerpo con un grupo cisteína diseñado que se modifica con un grupo funcional que puede participar en, por ejemplo, química de clic u otras reacciones de cicloadición para la unión de otros componentes del ADC como se describe en el presente documento (por ejemplo, reacciones de Diels-Alder u otras cicloadiciones [3+2] o [4+2]). *Véase,* por ejemplo*,* Agard, et al. *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 126, pp. 15046-15047 (2004); Laughlin, et al. *Science*, Vol. 320, pp. 664-667 (2008); Beatty, et al. *ChemBioChem*, Vol. 11, pp. 2092-2095 (2010); y Van Geel, et al. *Bioconjug. Chem.* Vol. 26, pp,2233-2242 (2015).

Los anticuerpos que se unen específicamente a un antígeno de células cancerosas o inmunitarias están disponibles comercialmente o se producen por cualquier método conocido

por un experto en la materia tal como, por ejemplo, síntesis química o técnicas de expresión recombinante. Las secuencias de nucleótidos que codifican anticuerpos que se unen específicamente a un antígeno de células cancerosas o inmunitarias pueden obtenerse, por ejemplo, de la base de datos GenBank o similar, de publicaciones bibliográficas o mediante clonación y secuenciación rutinarias.

En algunas modalidades, el anticuerpo puede utilizarse para el tratamiento de un cáncer (por ejemplo, un anticuerpo aprobado por la FDA y/o la EMA). Los anticuerpos que se unen específicamente a un antígeno de células cancerosas o inmunitarias están disponibles comercialmente o se producen por cualquier método conocido por un experto en la materia tal como, por ejemplo, técnicas de expresión recombinante. Las secuencias de nucleótidos que codifican anticuerpos que se unen específicamente a un antígeno de células cancerosas o inmunitarias pueden obtenerse, por ejemplo, de la base de datos GenBank o similar, de publicaciones bibliográficas o mediante clonación y secuenciación rutinarias.

En algunos casos, el anticuerpo tiene una mutación o modificación postraduccional que afecta a la captación no mediada por Fab. Las células inmunitarias periféricas, que son muy sensibles a los agonistas TLR7/8, pueden facilitar respuestas sistémicas potentes cuando se activan mediante la captación no específica de antígeno mediada por Fc del conjugado anticuerpo-fármaco TLR7/8, que puede ser nocivo o indeseable por otros motivos. En tales casos, el anticuerpo puede tener una mutación que disminuye la función efectora, tal como L234A/L235A, D265A/N297A, D270A, K322A, P329A, P329G o una combinación de las mismas, que disminuye la captación no inmunitaria (por ejemplo, la captación mediada por FcgR).

En algunas modalidades, un anticuerpo puede estar configurado para unirse a un antígeno de superficie de una célula. El anticuerpo, o un complejo que comprende el anticuerpo, puede configurarse para internalizarse dentro de una célula tras unirse al antígeno de superficie. Por ejemplo, el anticuerpo o un ADC que comprenda el anticuerpo puede configurarse para endocitarse al unirse a un antígeno de superficie de una célula. En algunas modalidades, el anticuerpo (o un ADC que comprende el anticuerpo) está configurado para internalizarse dentro de una célula cancerosa. En algunas modalidades, el anticuerpo (o un ADC que comprende el anticuerpo) está configurado para internalizarse dentro de una célula inmunitaria. En algunas modalidades, la célula inmunitaria es un macrófago asociado a un tumor. En algunas modalidades, el antígeno de superficie es un receptor o un complejo de receptor (por ejemplo, expresado en linfocitos). En algunas modalidades, el receptor o

complejo de receptor comprende un miembro de la superfamilia de genes de inmunoglobulina, un miembro de la superfamilia de receptores de TNF, una integrina, un receptor de citoquinas, un receptor de quimioquinas, una proteína mayor de histocompatibilidad, una lectina o una proteína de control del complemento u otro receptor de superficie expresado por células inmunitarias.

En algunas modalidades, un anticuerpo está configurado para unirse específicamente a un antígeno de células cancerosas. En algunas modalidades, un anticuerpo está configurado para unirse específicamente a un antígeno de células inmunitarias. En algunas modalidades, el antígeno celular inmunitario es un antígeno macrófago asociado a tumor. En algunas modalidades, un anticuerpo está configurado para unirse específicamente a EphA2. Se entenderá que el componente anticuerpo en un ADC es un anticuerpo en forma de residuo de tal manera que "Ab" en las estructuras de ADC descritas en el presente documento incorpora la estructura del anticuerpo.

Se divulgan ejemplos no limitantes de anticuerpos que pueden utilizarse para el tratamiento del cáncer y anticuerpos que se unen específicamente a antígenos asociados a tumores en Franke, A. E. Sievers, E. L. y Scheinberg, D. A. "Cell surface receptor-targeted therapy of acute myeloid leukemia: a review", *Cancer Biother Radiopharm*. 2000, 15, 459-76; Murray, J. L. “Monoclonal antibody treatment of solid tumors: a coming of age” *Semin Oncol*. 2000, 27, 64-70; Breitling, F. y Dubel, S. *Recombinant Antibodies*, John Wiley, and Sons, Nueva York, 1998, cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

Ejemplos no limitantes de antígenos a los que pueden dirigirse los anticuerpos de la presente divulgación incluyen ADAM12 (por ejemplo, Catálogo #14139-1-AP); ADAM9 (por ejemplo, IMGC936); AFP (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-25959); AGR2 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-34517); AKAP-4 (por ejemplo, Catálogo #PA5-52230); ALK (por ejemplo, DLX521); ALPP (por ejemplo, Catálogo #MA5-15652); ALPPL2 (por ejemplo, Catálogo #PA5-22336); AMHR2 (por ejemplo, Catálogo ThermoFisher #PA5-13902); receptor de andrógenos (por ejemplo, Catálogo ThermoFisher #MA5-13426); ANTXR1 (por ejemplo, Catálogo #MA1-91702); ANXA1 (por ejemplo, Catálogo #71-3400); ARTN (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-47063); ASCT2 (por ejemplo, idactamab); Axl (por ejemplo, BA3011; tilvestamab); B7-DC (por ejemplo, Catálogo #PA5-20344); B7-H3 (por ejemplo, enoblituzumab, omburtamab, MGD009, MGC018, DS-7300); B7-H4 (por ejemplo, Catálogo #14-5949-82); B7-H6 (por ejemplo, Catálogo #12-6526-42); B7-H7; BAFF-R (por ejemplo, Catálogo #14-9117-82); BCMA; BCR-ABL; BMPR2; BORIS; C4,4a; CanAg;

complemento C5 (por ejemplo, BCD-148; CAN106); CA-125; CA19-9 (por ejemplo, AbGn-7; MVT-5873); CA9 (por ejemplo, girentuximab); CALCR(véase, por ejemplo, la publicación internacional No. WO 2015077826); CAMPATH-1 (por ejemplo, alemtuzumab; ALLO-647; ANT1034); antígeno carcinoembrionario (por ejemplo, arcitumomab; cergutuzumab; amunaleukin; labetuzumab); CCNB1; CD112(véase, por ejemplo, la publicación estadounidense No. 20100008928); CD115 (por ejemplo, axatilimab; cabiralizumab; emactuzumab); CD123 (por ejemplo, BAY-943; CSL360); CD137 (por ejemplo, ADG106; CTX-471); CD138; CD142; CD166; CD147 (por ejemplo, gavilimomab; metuzumab); CD155 (por ejemplo, publicación estadounidense No. 2018/0251548); CD19 (por ejemplo, ALLO-501); CD20 (por ejemplo, divozilimab; ibritumomab tiuxetan); CD24 (véase, por ejemplo, la patente estadounidense No. 8.614.301); CD244 (por ejemplo, R&D AF1039); CD247 (por ejemplo, AFM15); CD27 (por ejemplo, varlilumab); CD274 (por ejemplo, adebrelimab; atezolizumab; garivulimab); CD3 (por ejemplo, otelixizumab; visilizumab); CD30 (por ejemplo, iratumumab); CD33 (por ejemplo, lintuzumab; BI 836858; AMG 673); CD288; CD352 (por ejemplo, SGN-CD352A); CD37 (por ejemplo, lilotomab; GEN3009); CD38 (por ejemplo, felzartamab; AMG 424); CD3D; CD3E (por ejemplo, foralumab; teplizumab); CD3G; CD45 (por ejemplo, apamistamab); CD47 (por ejemplo, letaplimab; magrolimab); CD48 (por ejemplo, SGN-CD48A); CD5 (por ejemplo, MAT 304; zolimomab aritox); CD56; CD59; CD70 (por ejemplo, cusatuzumab); CD74 (por ejemplo, milatuzumab); CD79A (véase, por ejemplo, la Publicación Internacional No. WO 2020252110); CD79b; CD96; CD97; CD-262 (por ejemplo, tigatuzumab); CDCP1 (por ejemplo, RG7287); CDH17 (véase, por ejemplo, Publicación internacional No. WO 2018115231); CDH3 (por ejemplo, PCA062); CDH6 (por ejemplo, HKT288); CEACAM1; CEACAM5; CEACAM6; CLDN1 (por ejemplo, INSERM anti-Claudin-1); CLDN16; CLDN18,1 (por ejemplo, zolbetuximab); CLDN18,2 (por ejemplo, zolbetuximab); CLDN19; CLDN2 (véase, por ejemplo, la Publicación Internacional No. WO 2018123949); CLEC12A (por ejemplo, tepoditamab); CS1; CLPTM1L; CSPG4 (por ejemplo, Patente de EE. UU. No. 10.822.427); CXCR4 (por ejemplo, ulocuplumab); CYP1B1; c-Met; DCLK1 (véase, por ejemplo, la Publicación Internacional No. WO 2018222675); DDR1; de2-7 EGFR (por ejemplo, MAb 806); DLL-3; DPEP1; DPEP3; DPP4; DR4 (por ejemplo, mapatumumab); DSG2 (véase, por ejemplo, la patente estadounidense No. 10.836.823); EGF; EGFR; endosialina (por ejemplo, ontuxizumab); ENPP1; EPCAM (por ejemplo, adecatumumab); receptores EPHA; EPHA2; ERBB2 (por ejemplo, trastuzumab); ERBB3; ERVMER34_1; ETV6-AML (por ejemplo, Catálogo #PA5-81865); FAS; FasL; antígeno 1 relacionado a Fas; FBP; FGFR1 (por ejemplo, RG7992); FGFR2 (por ejemplo, aprutumab); FGFR3 (por ejemplo, vofatamab); FGFR4 (por ejemplo, MM-161); FLT3 (por ejemplo, 4G8SDIEM); FN; FN1; FOLR1 (por

ejemplo, farletuzumab); FRa; FSHR; FucGM1 (p. ej. BMS-986012); FZD5; FZD8; G250; GAGE; GCC; GD2 (p. ej. dinutuximab); GD3 (p. ej. mitumomab); GITR (p. ej. ragifilimab); GloboH; GM2 (p. ej. BIW-8962); GM3 (por ejemplo, racotumomab); gp100; GPA33 (por ejemplo, KRN330); GPC3 (por ejemplo, codrituzumab); gpNMB (por ejemplo, glembatumumab); GPR87; GUCY2C (por ejemplo, indusatumumab); HAS3; HAVCR2; HLA-E; HLA-F; HLA-G (p. ej. TTX-080); HPV E6 E7; hTERT; ICAM1; IDO1; IFNAR1 (p. ej. faralimomab); IFNAR2; IL13Ra2; IL1RAP (p. ej. nidanilimab); IL-21R (p. ej. PF-05230900); IL-5R (p. ej. benralizumab); ITGAV (p. ej. abituzumab); ITGB6; ITGB8; KISS1R; L1CAM (p. ej. JCAR023); LAG-3 (p. ej. encelimab); LAMP1; LCK; legumina; LMP2; LY6G6D (p. ej. PA5-23303); LY9 (por ejemplo, PA5-95601); LYPD1 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-26749); MAD-CT-1; MAD-CT-2; MAGEA1 (por ejemplo, Catálogo #MA5-11338); MAGEA3 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #60054-1-IG); MAGEA4 (por ejemplo, Catálogo #MA5-26117); MAGEC2 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-64010); MELTF (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #H00004241-M04A); MerTk (por ejemplo, DS5MMER, Catálogo #12-5751-82); una metaloproteinasa; MFSD13A; MICA (por ejemplo, 1E2C8, Catálogo #66384-1-IG); MICB (por ejemplo, Catálogo #MA5-29422); Mincle (por ejemplo, OTI2A8, Catálogo #TA505101); MLANA (por ejemplo, Catálogo #MA5-15237); ML-IAP (por ejemplo, 88C570, Catálogo ThermoFisher #40958); MSLN (por ejemplo, 5B2, Catálogo #MA5-11918); MUC1 (por ejemplo, MH1 (CT2), ThermoFisher Catálogo #MA5-11202); MUC5AC (e.g. 45M1, Catálogo #MA5-12178); MYCN (e.g. NCM-II 100, ThermoFisher Catálogo #MA1-170); NA17; NCAM1 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #MA5-11563); Nectin-4 (por ejemplo, enfortumab); NOX1 (por ejemplo, Catálogo #PA5-103220); NT5E (por ejemplo, 7G2, ThermoFisher Catálogo #41-0200); NY-BR-1 (por ejemplo, NY-BR-1 No. 2, Catálogo #MA5-12645); NY-ESO-1 (por ejemplo, E978m, Catálogo #35-6200); OX40 (por ejemplo, ABM193); OY-TES1; p53; p53 mutante; PAP; PAX3 (por ejemplo, GT1210, ThermoFisher Catálogo #MA5-31583); PAX5; PDGFR-B (por ejemplo, rinucumab); PDPN (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #14-5381-82); PLAVl; PMSA; ácido polisialico (véase, por ejemplo, Watzlawik et al. J Nat Sci. 2015; 1(8):e141); PR1; PROM1 (por ejemplo, Catálogo #14-1331-82); PSA (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA1-38514; Daniels-Wells et al. *BMC Cancer* 2013; 13:195); PSCA (por ejemplo, AGS-1C4D4); PSMA (por ejemplo, BAY 2315497); PTK7 (por ejemplo, cofetuzumab); PVRIG; Ras mutante (por ejemplo, Shin et al. *Sci Adv.* 2020; 6(3):eaay2174); RET (por ejemplo, WO20210551); RGS5 (por ejemplo, TF-TA503075); RhoC (por ejemplo, ThermoFisher Catalog PA5-77866); ROR1 (por ejemplo, cirmtuzumab); ROR2 (por ejemplo, BA3021); ROS1 (p. ej. WO 2019107671); Puntos de rotura de translocación en sarcomas; SART3 (p. ej. TF 18025-1-AP); Sialil-Thomsen-nouveau-antígeno (p. ej. Eavarone

et al. *PLoS One*. 2018; 13(7): e0201314); Siglecs 1-16 (véase, por ejemplo, Angata et al. Trends *Pharmacol Sci.* 2015; 36(10): 645-660); SIRPa (por ejemplo, Catálogo #17-1729-42); SIRPg (por ejemplo, PA5-104381); SIT1 (por ejemplo, PA5-53825); SLAMF7 (por ejemplo, elotuzumab); SLC10A2 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-18990); SLC12A2 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #13884-1-AP); SLC17A2 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-106752); SLC38A1 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #12039-1-AP); SLC39A5 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #MA5-27260); SLC39A6 (por ejemplo, ladiratuzumab); SLC44A4 (por ejemplo, ASG-5ME); SLC6A15 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-52586); SLC6A6 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-53431); SLC7A11 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA1-16893); SLC7A5; sLe; SLITRK6 (por ejemplo, sirtratumab); proteína espermática 17 (por ejemplo, BS-5754R); SSX2 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #MA5-24971); survivina (por ejemplo, PA1-16836); TACSTD2 (por ejemplo, PA5-47074); TAG-72 (por ejemplo, MA1-25956); tenascina; TF (por ejemplo, tisotumab); Tie3; TLR2/4/1 (por ejemplo, tomaralimab); TM4SF5 (por ejemplo, 18239-1-AP); TMEM132A (por ejemplo, Catálogo #PA5-62524); TMEM40 (por ejemplo, PA5-60636); TMPRSS11D (por ejemplo, PA5-30927); Tn; TNFRSF12 (por ejemplo, BAY-356); TRAIL (por ejemplo, Catálogo #12-9927-42); TRAIL1; TRP-2 (por ejemplo, PA5-52736); ULBP1/2/3/4/5/6 (por ejemplo, PA5-82302); uPAR (por ejemplo, ATN-658); UPK1B (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-56863); UPK2 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-60318); UPK3B (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-52696); VEGF (por ejemplo, GNR-011); VEGFR2 (por ejemplo, gentuximab); VSIR (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-52493); WT1 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #MA5-32215); y XAGE1 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-46413).

Ejemplos no limitantes de antígenos diana incluyen Axl (por ejemplo, BA3011; tilvestamab); B7-1 (por ejemplo, galiximab); B7-2 (por ejemplo, Catálogo #12-0862-82); B7-DC (por ejemplo, Catálogo #PA5-20344); B7-H3 (por ejemplo, enoblituzumab, omburtamab, MGD009, MGC018, DS-7300); B7-H4 (por ejemplo, catálogo #14-5949-82); B7-H6 (por ejemplo, catálogo #12-6526-42); B7-H7; BAFF-R (por ejemplo, catálogo #14-9117-82); BCMA; complemento C5 (por ejemplo, BCD-148; CAN106); CCR4 (por ejemplo, AT008; mogamulizumab-kpkc); CCR8 (por ejemplo, JTX-1811); CD112 (véase, por ejemplo, la publicación estadounidense No. 20100008928); CD115 (por ejemplo, axatilimab; cabiralizumab; emactuzumab); CD123 (por ejemplo, BAY-943; CSL360); CD137 (por ejemplo, ADG106; CTX-471); CD155 (por ejemplo, publicación estadounidense No. 2018/0251548); CD163 (por ejemplo, TBI 304H); CD19 (por ejemplo, ALLO-501); CD2 (por ejemplo, BTI-322; siplizumab); CD20 (por ejemplo, divozilimab; ibritumomab); CD24 (véase, por ejemplo, la

patente estadounidense No. 8.614.301); CD244 (por ejemplo, R&D AF1039); CD247 (por ejemplo, AFM15); CD25 (por ejemplo, basiliximab); CD27 (por ejemplo, varlilumab); CD274 (por ejemplo, adebrelimab; atezolizumab; garivulimab); CD278 (por ejemplo, feladilimab; vopratelimab); CD28 (por ejemplo, REGN5668); CD3 (por ejemplo, otelixizumab; visilizumab); CD30 (por ejemplo, iratumumab); CD30L (véase, por ejemplo, la patente estadounidense No. 9.926.373); CD32 (por ejemplo, mAb 2B6); CD33 (por ejemplo, lintuzumab; BI 836858; AMG 673); CD352 (por ejemplo, SGN-CD352A), CD37 (por ejemplo, lilotomab; GEN3009); CD38 (por ejemplo, felzartamab; AMG 424); CD3D; CD3E (por ejemplo, foralumab; teplizumab); CD3G; CD40 (por ejemplo, dacetuzumab; lucatumumab); CD44 (por ejemplo, RG7356); CD45 (por ejemplo, apamistamab); CD47 (por ejemplo, letaplimab; magrolimab); CD48 (por ejemplo, SGN-CD48A); CD5 (por ejemplo, MAT 304; zolimomab aritox); CD51; CD70 (por ejemplo, cusatuzumab); CD74 (por ejemplo, milatuzumab); CD79A (véase, por ejemplo, Publicación internacional No. WO 2020252110); CD83 (por ejemplo, CBT004); CD97; CD262 (por ejemplo, tigatuzumab); CLEC12A (por ejemplo, tepoditamab); CTLA4 (por ejemplo, ipilimumab); CXCR4 (por ejemplo, ulocuplumab); DCIR; DCSIGN (véase, por ejemplo, la publicación internacional No. WO 2018134389); Dectin1 (véase, por ejemplo, la patente estadounidense No. 9.045.542); Dectin2 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo # MA5-16250); DR4 (por ejemplo, mapatumumab); endosialina (por ejemplo, ontuxizumab); FasL; FLT3 (por ejemplo, 4G8SDIEM); GITR (por ejemplo, ragifilimab); HAVCR2; HER2; HER3; HLA-DR; HLA-E; HLA-F; HLA-G (por ejemplo, TTX-080); ICAM1; IDO1; IFNAR1 (por ejemplo, faralimomab); IFNAR2; IGF-1R; IL1RAP (por ejemplo, nidanilimab); IL-21R (por ejemplo, PF-05230900); IL-5R (por ejemplo, benralizumab); Integrina αvβ6; LAG-3 (por ejemplo, encelimab); LAMP1; LAYN; LCK; LILRB2; LILRB4; MerTk (por ejemplo, DS5MMER, Catálogo #12-5751-82); Mesotelina; MICA (por ejemplo, 1E2C8, Catálogo #66384-1-IG); MICB (por ejemplo, Catálogo #MA5-29422); MICA; Mincle (por ejemplo, OTI2A8, Catálogo #TA505101); MRC1 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #12-2061-82); MUC1; Muc16; NcaPi2B; Nectin-4; OX40 (por ejemplo, ABM193); PD-1 (por ejemplo, balstilimab; budigalimab; geptanolimab); PD-L1; Receptor de prolactina; PTK7; PVRIG; ROR-1; Sialil-Thomsen-nouveau-antígeno (por ejemplo, Eavarone et al. PLoS One, 2018; 13(7): e0201314); Siglecs 1-16 (véase, por ejemplo, Angata et al. Trends Pharmacol Sci. 2015; 36(10): 645-660); SIRPa (por ejemplo, Catálogo #17-1729-42); SIRPg (por ejemplo, PA5-104381); SIT1 (por ejemplo, PA5-53825); SLAMF7 (por ejemplo, elotuzumab); SLTRK6; STEAP1; TIGIT (por ejemplo, etigilimab); TLR2/4/1 (por ejemplo, tomaralimab); Trem2 (p. ej. PY314); TROP2; Tyrol; ULBP1/2/3/4/5/6 (p. ej. PA5-82302); uPAR (p. ej. ATN-658); VSIR (p. ej. ThermoFisher Catálogo #PA5-52493); ZIP6 (Anti-Integrina αvβ6).

(i) Regiones variables de la cadena pesada y de la cadena ligera

En algunos casos, un anticuerpo diana se selecciona del grupo formado por ADAM9, ASCT2, Axl, B7-H3, B7H4, BCMA, BCMA, C4,4a, CanAg, CD123, CD138, CD142, CD166, CD19, CD20, CD228, CD25, CD30, CD33, CD352, CD38, CD48, CD56, CD59, CD70, CD74, CD79b, CDCP1, CEACAM5, Claudin-18,2, c-Met, gpNMB, CS1, DLL-3, DPEP-3, EGFR, EpCAM, EphA2, FGFR2, FRa, GCC, gpA33, GPC3, Integrina αvβ6 , h2A2, H2G12/STn, HER2, HER3, ZIP6, IGF-1R, IL1Rap, ITGav/CD51, Mesothelin, MICA, MUC-1, Muc16, NaPi2B, Nectin-4, PD-L1, Prolactin receptor, PTK7, ROR-1, SLAMF7, SLTRK6, STEAP1, TIGIT, y TROP2.

En algunos casos, un anticuerpo de la presente divulgación comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una primera secuencia y una región variable de cadena ligera que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una segunda secuencia, y en donde: la primera secuencia es SEQ ID NO: 19 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 20; la primera secuencia es SEQ ID NO: 44 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 45; la primera secuencia es SEQ ID NO: 55 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 56; la primera secuencia es SEQ ID NO: 69 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 70; la primera secuencia es SEQ ID NO: 83 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 84; la primera secuencia es SEQ ID NO: 97 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 98; la primera secuencia es SEQ ID NO: 105 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 106; la primera secuencia es SEQ ID NO:113 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 114; la primera secuencia es SEQ ID NO: 121 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 122; la primera secuencia es SEQ ID NO: 129 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 130; la primera secuencia es SEQ ID NO: 137 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 138; la primera secuencia es SEQ ID NO: 153 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 154; la primera secuencia es SEQ ID NO: 161 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 162; la primera secuencia es SEQ ID NO: 169 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 170; la primera secuencia es SEQ ID NO: 177 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 178; la primera secuencia es SEQ ID NO: 185 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 186; la primera secuencia es SEQ ID NO: 193 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 194; la primera secuencia es SEQ ID NO: 201 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 202; la primera secuencia es SEQ ID NO: 209 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 210; la primera secuencia es SEQ ID NO: 217 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 218; la primera secuencia es SEQ ID NO: 225 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 226; la primera secuencia es SEQ ID NO: 233 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 234; la primera

secuencia es SEQ ID NO: 241 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 242; la primera secuencia es SEQ ID NO: 249 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 250; la primera secuencia es SEQ ID NO: 297 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 298; la primera secuencia es SEQ ID NO: 307 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 308; la primera secuencia es SEQ ID NO: 315 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 316; la primera secuencia es SEQ ID NO: 323 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 324; la primera secuencia es SEQ ID NO: 331 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 332; la primera secuencia es SEQ ID NO: 339 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 340; la primera secuencia es SEQ ID NO: 347 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 348; la primera secuencia es SEQ ID NO: 355 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 356; la primera secuencia es SEQ ID NO: 363 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 364; la primera secuencia es SEQ ID NO: 371 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 372; la primera secuencia es SEQ ID NO: 379 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 380; la primera secuencia es SEQ ID NO: 387 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 388; la primera secuencia es SEQ ID NO: 395 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 396; la primera secuencia es SEQ ID NO: 403 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 404; la primera secuencia es SEQ ID NO: 411 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 412; la primera secuencia es SEQ ID NO: 419 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 420; la primera secuencia es SEQ ID NO: 427 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 428; la primera secuencia es SEQ ID NO: 435 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 436; la primera secuencia es SEQ ID NO: 443 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 444; la primera secuencia es SEQ ID NO: 451 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 452; la primera secuencia es SEQ ID NO: 459 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 460; la primera secuencia es SEQ ID NO: 467 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 468; la primera secuencia es SEQ ID NO: 475 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 476; la primera secuencia es SEQ ID NO: 483 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 484; la primera secuencia es SEQ ID NO: 491 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 492; la primera secuencia es SEQ ID NO: 501 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 502; la primera secuencia es SEQ ID NO: 509 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 510; la primera secuencia es SEQ ID NO: 517 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 518; la primera secuencia es SEQ ID NO: 525 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 526; la primera secuencia es SEQ ID NO: 533 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 534; la primera secuencia es SEQ ID NO: 541 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 542; la primera secuencia es SEQ ID NO: 549 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 550; la primera secuencia es SEQ ID NO: 557 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 558; la primera

secuencia es SEQ ID NO: 565 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 566; la primera secuencia es SEQ ID NO: 574 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 574; la primera secuencia es SEQ ID NO: 581 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 582; la primera secuencia es SEQ ID NO: 589 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 590; la primera secuencia es SEQ ID NO: 597 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 598; la primera secuencia es SEQ ID NO: 605 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 606; la primera secuencia es SEQ ID NO: 613 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 614; la primera secuencia es SEQ ID NO: 621 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 622; la primera secuencia es SEQ ID NO: 629 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 630; la primera secuencia es SEQ ID NO: 637 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 638; la primera secuencia es SEQ ID NO: 645 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 646; la primera secuencia es SEQ ID NO: 653 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 654; la primera secuencia es SEQ ID NO: 661 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 662; la primera secuencia es SEQ ID NO: 669 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 670; la primera secuencia es SEQ ID NO: 677 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 678; la primera secuencia es SEQ ID NO: 685 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 686; la primera secuencia es SEQ ID NO: 693 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 694; la primera secuencia es SEQ ID NO: 701 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 702; la primera secuencia es SEQ ID NO: 703 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 704; la primera secuencia es SEQ ID NO: 711 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 712; la primera secuencia es SEQ ID NO: 713 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 714; la primera secuencia es SEQ ID NO: 715 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 716; la primera secuencia es SEQ ID NO: 731 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 732; la primera secuencia es SEQ ID NO: 739 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 740; la primera secuencia es SEQ ID NO: 747 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 748; la primera secuencia es SEQ ID NO: 755 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 756; la primera secuencia es SEQ ID NO: 765 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 766; la primera secuencia es SEQ ID NO: 773 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 774; la primera secuencia es SEQ ID NO: 781 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 782; la primera secuencia es SEQ ID NO: 789 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 790; la primera secuencia es SEQ ID NO: 797 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 798; la primera secuencia es SEQ ID NO: 805 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 806; la primera secuencia es SEQ ID NO: 813 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 814; la primera secuencia es SEQ ID NO: 821 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 822; la primera secuencia es SEQ ID NO: 829 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 830; la primera

secuencia es SEQ ID NO: 837 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 838; la primera secuencia es SEQ ID NO: 845 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 846; la primera secuencia es SEQ ID NO: 853 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 854; la primera secuencia es SEQ ID NO: 861 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 862; la primera secuencia es SEQ ID NO: 869 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 870; la primera secuencia es SEQ ID NO: 877 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 878; la primera secuencia es SEQ ID NO: 885 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 886; la primera secuencia es SEQ ID NO: 893 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 894; la primera secuencia es SEQ ID NO: 900 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 901; la primera secuencia es SEQ ID NO: 909 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 910; la primera secuencia es SEQ ID NO: 917 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 918; la primera secuencia es SEQ ID NO: 925 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 926; la primera secuencia es SEQ ID NO: 933 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 934; la primera secuencia es SEQ ID NO: 941 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 942; la primera secuencia es SEQ ID NO: 943 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 944; la primera secuencia es SEQ ID NO: 951 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 952; la primera secuencia es SEQ ID NO: 959 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 960; la primera secuencia es SEQ ID NO: 967 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 968; la primera secuencia es SEQ ID NO: 975 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 976; la primera secuencia es SEQ ID NO: 983 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 984; la primera secuencia es SEQ ID NO: 991 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 992; la primera secuencia es SEQ ID NO: 993 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 994; la primera secuencia es SEQ ID NO: 995 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 996; la primera secuencia es SEQ ID NO: 1003 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 1004; la primera secuencia es SEQ ID NO: 1011 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 1012; la primera secuencia es SEQ ID NO: 1019 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 1020; la primera secuencia es SEQ ID NO: 1027 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 1028; la primera secuencia es SEQ ID NO: 1035 y 1036; o la primera secuencia es SEQ ID NO: 1043 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 1044.

En algunos casos, un anticuerpo de la presente divulgación se dirige a un punto de control inmunitario seleccionado del grupo que consiste en PDL1, B7H4, B7H3 y TIGIT. Por ejemplo, en algunos casos, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una primera secuencia y una región variable de cadena ligera que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una segunda secuencia, en donde: la primera secuencia es SEQ ID NO: 19 y la segunda

secuencia es SEQ ID NO: 20; la primera secuencia es SEQ ID NO: 83 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 84; la primera secuencia es SEQ ID NO: 97 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 98; la primera secuencia es SEQ ID NO: 105 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 106; la primera secuencia es SEQ ID NO:113 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 114; la primera secuencia es SEQ ID NO: 121 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 122; la primera secuencia es SEQ ID NO: 129 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 130; la primera secuencia es SEQ ID NO: 137 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 138; la primera secuencia es SEQ ID NO: 153 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 154; la primera secuencia es SEQ ID NO: 161 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 162; la primera secuencia es SEQ ID NO: 169 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 170; la primera secuencia es SEQ ID NO: 177 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 178; la primera secuencia es SEQ ID NO: 185 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 186; la primera secuencia es SEQ ID NO: 193 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 194; la primera secuencia es SEQ ID NO: 201 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 202; la primera secuencia es SEQ ID NO: 209 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 210; la primera secuencia es SEQ ID NO: 217 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 218; la primera secuencia es SEQ ID NO: 225 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 226; la primera secuencia es SEQ ID NO: 233 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 234; la primera secuencia es SEQ ID NO: 241 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 242; la primera secuencia es SEQ ID NO: 249 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 250; la primera secuencia es SEQ ID NO: 629 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 630; la primera secuencia es SEQ ID NO: 637 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 638; la primera secuencia es SEQ ID NO: 645 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 646; la primera secuencia es SEQ ID NO: 653 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 654; la primera secuencia es SEQ ID NO: 661 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 662; la primera secuencia es SEQ ID NO: 669 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 670; la primera secuencia es SEQ ID NO: 677 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 678; la primera secuencia es SEQ ID NO: 685 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 686; la primera secuencia es SEQ ID NO: 693 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 694; la primera secuencia es SEQ ID NO: 701 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 702; la primera secuencia es SEQ ID NO: 703 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 704; la primera secuencia es SEQ ID NO: 711 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 712; la primera secuencia es SEQ ID NO: 713 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 714; la primera secuencia es SEQ ID NO: 715 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 716; o la primera secuencia es SEQ ID NO: 1027 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 1028.

En algunos casos, un anticuerpo de la presente divulgación comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una primera secuencia y una región variable de cadena ligera que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una segunda secuencia, en donde: la primera secuencia es SEQ ID NO: 19 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 20; la primera secuencia es SEQ ID NO: 83 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 84; la primera secuencia es SEQ ID NO: 97 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 98; la primera secuencia es SEQ ID NO: 105 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 106; la primera secuencia es SEQ ID NO: 113 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 114; la primera secuencia es SEQ ID NO: 121 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 122; la primera secuencia es SEQ ID NO: 129 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 130; la primera secuencia es SEQ ID NO: 137 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 138; la primera secuencia es SEQ ID NO: 153 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 154; la primera secuencia es SEQ ID NO: 161 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 162; la primera secuencia es SEQ ID NO: 169 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 170; la primera secuencia es SEQ ID NO: 177 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 178; la primera secuencia es SEQ ID NO: 185 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 186; la primera secuencia es SEQ ID NO: 193 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 194; la primera secuencia es SEQ ID NO: 201 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 202; la primera secuencia es SEQ ID NO: 209 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 210; la primera secuencia es SEQ ID NO: 217 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 218; la primera secuencia es SEQ ID NO: 225 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 226; la primera secuencia es SEQ ID NO: 233 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 234; la primera secuencia es SEQ ID NO: 241 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 242; la primera secuencia es SEQ ID NO: 249 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 250; o la primera secuencia es SEQ ID NO: 1027 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 1028. En algunos casos, la primera secuencia es SEQ ID NO: 19 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 20.

En algunos casos, la región variable de cadena pesada tiene al menos un 85 % de identidad de secuencia con la primera secuencia y la región variable de cadena ligera tiene al menos un 85 % de identidad de secuencia con la segunda secuencia. En algunos casos, la región variable de cadena pesada tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con la primera secuencia y la región variable de cadena ligera tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con la segunda secuencia. En algunos casos, la región variable de cadena pesada tiene al menos un 95 % de identidad de secuencia con la primera secuencia y la región variable de cadena ligera tiene al menos un 95 % de identidad de secuencia con la segunda

secuencia. En algunos casos, la región variable de cadena pesada tiene al menos un 98 % de identidad de secuencia con la primera secuencia y la región variable de cadena ligera tiene al menos un 98 % de identidad de secuencia con la segunda secuencia. En algunos casos, la región variable de cadena pesada tiene al menos un 99 % de identidad de secuencia con la primera secuencia y la región variable de cadena ligera tiene al menos un 99 % de identidad de secuencia con la segunda secuencia. En algunos casos, la región variable de cadena pesada comprende la primera secuencia y la región variable de cadena ligera comprende la segunda secuencia.

(ii) Cadenas pesadas y ligeras

En algunos casos, un anticuerpo de la presente divulgación comprende una cadena pesada que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una primera secuencia y una cadena ligera que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una segunda secuencia, en donde: la primera secuencia es SEQ ID NO: 1 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 2 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 3 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 4 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 6 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID NO: 7 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID NO: 8 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID NO: 9 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID NO: 46 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 48; la primera secuencia es SEQ ID NO: 47 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 48; la primera secuencia es SEQ ID NO: 57 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 59; la primera secuencia es SEQ ID NO: 58 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 59; la primera secuencia es SEQ ID NO: 60 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 62; la primera secuencia es SEQ ID NO: 61 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 62; la primera secuencia es SEQ ID NO: 71 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 73; la primera secuencia es SEQ ID NO: 72 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 73; la primera secuencia es SEQ ID NO: 74 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 76; la primera secuencia es SEQ ID NO: 75 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 76; la primera secuencia es SEQ ID NO: 85 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 87; la primera secuencia es SEQ ID NO: 86 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 87; la primera secuencia es SEQ ID NO: 88 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 90; la primera secuencia es SEQ ID NO: 89 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 90; la primera secuencia es SEQ ID NO: 251 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 252; la primera secuencia es SEQ ID NO: 253 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 254; la primera

secuencia es SEQ ID NO: 255 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 256; la primera secuencia es SEQ ID NO: 257 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 258; la primera secuencia es SEQ ID NO: 259 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 260; la primera secuencia es SEQ ID NO: 261 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 262; la primera secuencia es SEQ ID NO: 263 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 264; la primera secuencia es SEQ ID NO: 265 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 266; la primera secuencia es SEQ ID NO: 267 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 268; la primera secuencia es SEQ ID NO: 269 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 270; la primera secuencia es SEQ ID NO: 271 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 272; la primera secuencia es SEQ ID NO: 273 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 274; la primera secuencia es SEQ ID NO: 275 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 276; la primera secuencia es SEQ ID NO: 277 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 278; la primera secuencia es SEQ ID NO: 279 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 280; la primera secuencia es SEQ ID NO: 281 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 282; la primera secuencia es SEQ ID NO: 283 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 284; la primera secuencia es SEQ ID NO: 285 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 286; la primera secuencia es SEQ ID NO: 287 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 288; la primera secuencia es SEQ ID NO: 289 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 290; la primera secuencia es SEQ ID NO: 299 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 300; la primera secuencia es SEQ ID NO: 493 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 494; la primera secuencia es SEQ ID NO: 717 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 718; la primera secuencia es SEQ ID NO: 719 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 720; la primera secuencia es SEQ ID NO: 721 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 722; la primera secuencia es SEQ ID NO: 723 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 724; o la primera secuencia es SEQ ID NO: 757 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 758.

En algunos casos, un anticuerpo de la presente divulgación comprende una cadena pesada que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una primera secuencia y una cadena ligera que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una segunda secuencia, en donde: la primera secuencia es SEQ ID NO: 1 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 2 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 3 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 4 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 6 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID NO: 7 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID NO: 8 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID NO: 9 y la segunda

secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID NO: 85 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 87; la primera secuencia es SEQ ID NO: 86 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 87; la primera secuencia es SEQ ID NO: 88 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 90; la primera secuencia es SEQ ID NO: 89 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 90; la primera secuencia es SEQ ID NO: 251 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 252; la primera secuencia es SEQ ID NO: 253 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 254; la primera secuencia es SEQ ID NO: 255 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 256; la primera secuencia es SEQ ID NO: 257 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 258; la primera secuencia es SEQ ID NO: 259 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 260; la primera secuencia es SEQ ID NO: 261 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 262; la primera secuencia es SEQ ID NO: 263 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 264; la primera secuencia es SEQ ID NO: 265 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 266; la primera secuencia es SEQ ID NO: 267 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 268; la primera secuencia es SEQ ID NO: 269 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 270; la primera secuencia es SEQ ID NO: 271 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 272; la primera secuencia es SEQ ID NO: 273 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 274; la primera secuencia es SEQ ID NO: 275 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 276; la primera secuencia es SEQ ID NO: 277 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 278; la primera secuencia es SEQ ID NO: 279 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 280; la primera secuencia es SEQ ID NO: 281 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 282; la primera secuencia es SEQ ID NO: 283 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 284; la primera secuencia es SEQ ID NO: 285 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 286; la primera secuencia es SEQ ID NO: 287 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 288; la primera secuencia es SEQ ID NO: 289 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 290; la primera secuencia es SEQ ID NO: 717 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 718; la primera secuencia es SEQ ID NO: 719 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 720; la primera secuencia es SEQ ID NO: 721 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 722; o la primera secuencia es SEQ ID NO: 723 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 724.

En algunos casos, un anticuerpo de la presente divulgación comprende una cadena pesada que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una primera secuencia y una cadena ligera que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una segunda secuencia, en donde: la primera secuencia es SEQ ID NO: 1 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 2 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 3 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 4 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia

es SEQ ID NO: 6 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID NO: 7 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID NO: 8 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID NO: 9 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID NO: 85 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 87; la primera secuencia es SEQ ID NO: 86 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 87; la primera secuencia es SEQ ID NO: 88 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 90; la primera secuencia es SEQ ID NO: 89 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 90; la primera secuencia es SEQ ID NO: 251 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 252; la primera secuencia es SEQ ID NO: 253 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 254; la primera secuencia es SEQ ID NO: 255 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 256; la primera secuencia es SEQ ID NO: 257 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 258; la primera secuencia es SEQ ID NO: 259 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 260; la primera secuencia es SEQ ID NO: 261 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 262; la primera secuencia es SEQ ID NO: 263 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 264; la primera secuencia es SEQ ID NO: 265 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 266; la primera secuencia es SEQ ID NO: 267 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 268; la primera secuencia es SEQ ID NO: 269 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 270; la primera secuencia es SEQ ID NO: 271 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 272; la primera secuencia es SEQ ID NO: 273 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 274; la primera secuencia es SEQ ID NO: 275 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 276; la primera secuencia es SEQ ID NO: 277 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 278; la primera secuencia es SEQ ID NO: 279 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 280; la primera secuencia es SEQ ID NO: 281 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 282; la primera secuencia es SEQ ID NO: 283 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 284; la primera secuencia es SEQ ID NO: 285 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 286; la primera secuencia es SEQ ID NO: 287 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 288; o la primera secuencia es SEQ ID NO: 289 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 290.

En algunos casos, un anticuerpo de la presente divulgación comprende una cadena pesada que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una primera secuencia y una cadena ligera que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una segunda secuencia, en donde: la primera secuencia es SEQ ID NO: 1 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 2 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 3 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 4 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 6 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID

NO: 7 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID NO: 8 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; o la primera secuencia es SEQ ID NO: 9 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10.

En algunos casos, un anticuerpo de la presente divulgación comprende una cadena pesada que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una primera secuencia y una cadena ligera que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una segunda secuencia, en donde: la primera secuencia es SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 4 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5.

En algunos casos, la cadena pesada tiene al menos un 85 % de identidad de secuencia con la primera secuencia y la cadena ligera tiene al menos un 85 % de identidad de secuencia con la segunda secuencia. En algunos casos, la cadena pesada tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con la primera secuencia y la cadena ligera tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con la segunda secuencia. En algunos casos, la cadena pesada tiene al menos un 95 % de identidad de secuencia con la primera secuencia y la cadena ligera tiene al menos un 95 % de identidad de secuencia con la segunda secuencia. En algunos casos, la cadena pesada tiene al menos un 98 % de identidad de secuencia con la primera secuencia y la cadena ligera tiene al menos un 98 % de identidad de secuencia con la segunda secuencia. En algunos casos, la cadena pesada tiene al menos un 99 % de identidad de secuencia con la primera secuencia y la cadena ligera tiene al menos un 99 % de identidad de secuencia con la segunda secuencia. En algunos casos, la cadena pesada comprende la primera secuencia y la cadena ligera comprende la segunda secuencia.

(iii) Regiones determinantes de complementariedad

En algunos casos, un anticuerpo de la presente divulgación comprende CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 que comprenden al menos 80 % de identidad de secuencia con: SEQ ID NO: 13, 14, 15, 16, 17 y 18, respectivamente (es decir, CDR-H1 tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 13, CDR-H2 tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 14, CDR-H3 tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 15, CDR-L1 tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 16, CDR-L2 tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 17, y CDR-L3 tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 18); SEQ ID NO: 21, 22, 23, 24, 25 y 26, respectivamente; SEQ ID NO: 38, 39, 40, 41, 42 y 43, respectivamente; SEQ ID NO: 49, 50, 51, 52, 53 y 54, respectivamente; SEQ ID NO: 63, 64, 65, 66, 67 y 68, respectivamente; SEQ ID NO: 77, 78, 79, 80, 81 y 82, respectivamente;

SEQ ID NO: 91, 92, 93, 94, 95 y 96, respectivamente; SEQ ID NO: 99, 100, 101, 102, 103 y 104, respectivamente; SEQ ID NO: 107, 108, 109, 110, 111 y 112, respectivamente; SEQ ID NO: 115, 116, 117, 118, 119 y 120, respectivamente; SEQ ID NO: 123, 124, 125, 126, 127 y 128, respectivamente; SEQ ID NO: 131, 132, 133, 134, 135 y 136, respectivamente; SEQ ID NO: 139, 140, 141, 142, 143 y 144, respectivamente; SEQ ID NO: 147, 148, 149, 150, 151 y 152, respectivamente; SEQ ID NO: 155, 156, 157, 158, 159 y 160, respectivamente; SEQ ID NO: 163, 164, 165, 166, 167 y 168, respectivamente; SEQ ID NO: 171, 172, 173, 174, 175 y 176, respectivamente; SEQ ID NO: 179, 180, 181, 182, 183 y 184, respectivamente; SEQ ID NO: 187, 188, 189, 190, 191 y 192, respectivamente; SEQ ID NO: 195, 196, 197, 198, 199 y 200, respectivamente; SEQ ID NO: 203, 204, 205, 206, 207 y 208, respectivamente; SEQ ID NO: 211, 212, 213, 214, 215 y 216, respectivamente; SEQ ID NO: 219, 220, 221, 222, 223 y 224, respectivamente; SEQ ID NO: 227, 228, 229, 230, 231 y 232, respectivamente; SEQ ID NO: 235, 236, 237, 238, 239 y 240, respectivamente; SEQ ID NO: 243, 244, 245, 246, 247 y 248, respectivamente; SEQ ID NO: 291, 292, 293, 294, 295 y 296, respectivamente; SEQ ID NO: 301, 302, 303, 304, 305 y 306, respectivamente; SEQ ID NO: 309, 310, 311, 312, 313 y 314, respectivamente; SEQ ID NO: 317, 318, 319, 320, 321 y 322, respectivamente; SEQ ID NO: 325, 326, 327, 328, 329 y 330, respectivamente; SEQ ID NO: 333, 334, 335, 336, 337 y 338, respectivamente; SEQ ID NO: 341, 342, 343, 344, 345 y 346, respectivamente; SEQ ID NO: 349, 350, 351, 352, 353 y 354, respectivamente; SEQ ID NO: 357, 358, 359, 360, 361 y 362, respectivamente; SEQ ID NO: 365, 366, 367, 368, 369 y 370, respectivamente; SEQ ID NO: 373, 374, 375, 376, 377 y 378, respectivamente; SEQ ID NO: 381, 382, 383, 384, 385 y 386, respectivamente; SEQ ID NO: 389, 390, 391, 392, 393 y 394, respectivamente; SEQ ID NO: 397, 398, 399, 400, 401 y 402, respectivamente; SEQ ID NO: 405, 406, 407, 408, 409 y 410, respectivamente; SEQ ID NO: 413, 414, 415, 416, 417 y 418, respectivamente; SEQ ID NO: 421, 422, 423, 424, 425 y 426, respectivamente; SEQ ID NO: 429, 430, 431, 432, 433 y 434, respectivamente; SEQ ID NO: 437, 438, 439, 440, 441 y 442, respectivamente; SEQ ID NO: 445, 446, 447, 448, 449 y 450, respectivamente; SEQ ID NO: 453, 454, 455, 456, 457 y 458, respectivamente; SEQ ID NO: 461, 462, 463, 464, 465 y 466, respectivamente; SEQ ID NO: 469, 470, 471, 472, 473 y 474, respectivamente; SEQ ID NO: 477, 478, 479, 480, 481 y 482, respectivamente; SEQ ID NO: 485, 486, 487, 488, 489 y 490, respectivamente; SEQ ID NO: 495, 496, 497, 498, 499 y 500, respectivamente; SEQ ID NO: 503, 504, 505, 506, 507 y 508, respectivamente; SEQ ID NO: 511, 512, 513, 514, 515 y 516, respectivamente; SEQ ID NO: 519, 520, 521, 522, 523 y 524, respectivamente; SEQ ID NO: 527, 528, 529, 530, 531 y 532, respectivamente; SEQ ID NO: 535, 536, 537, 538, 539 y 540, respectivamente; SEQ ID NO: 543, 544, 545, 546, 547 y 548, respectivamente; SEQ ID NO: 551, 552, 553, 554, 555 y

556, respectivamente; SEQ ID NO: 559, 560, 561, 562, 563 y 564, respectivamente; SEQ ID NO: 567, 568, 569, 570, 571 y 572, respectivamente; SEQ ID NO: 575, 576, 577, 578, 579 y 580, respectivamente; SEQ ID NO: 583, 584, 585, 586, 587 y 588, respectivamente; SEQ ID NO: 591, 592, 593, 594, 595 y 596, respectivamente; SEQ ID NO: 599, 600, 601, 602, 603 y 604, respectivamente; SEQ ID NO: 607, 608, 609, 610, 611 y 612, respectivamente; SEQ ID NO: 615, 616, 617, 618, 619 y 620, respectivamente; SEQ ID NO: 623, 624, 625, 626, 627 y 628, respectivamente; SEQ ID NO: 631, 632, 633, 634, 635 y 636, respectivamente; SEQ ID NO: 639, 640, 641, 642, 643 y 644, respectivamente; SEQ ID NO: 647, 648, 649, 650, 651 y 652, respectivamente; SEQ ID NO: 655, 656, 657, 658, 659 y 660, respectivamente; SEQ ID NO: 663, 664, 665, 666, 667 y 668, respectivamente; SEQ ID NO: 671, 672, 673, 674, 675 y 676, respectivamente; SEQ ID NO: 679, 680, 681, 682, 683 y 684, respectivamente; SEQ ID NO: 687, 688, 689, 690, 691 y 692, respectivamente; SEQ ID NO: 695, 696, 697, 698, 699 y 700, respectivamente; SEQ ID NO: 705, 706, 707, 708, 709 y 710, respectivamente; SEQ ID NO: 725, 726, 727, 728, 729 y 730, respectivamente; SEQ ID NO: 733, 734, 735, 736, 737 y 738, respectivamente; SEQ ID NO: 741, 742, 743, 744, 745 y 746, respectivamente; SEQ ID NO: 749, 750, 751, 752, 753 y 754, respectivamente; SEQ ID NO: 759, 760, 761, 762, 763 y 764, respectivamente; SEQ ID NO: 767, 768, 769, 770, 771 y 772, respectivamente; SEQ ID NO: 775, 776, 777, 778, 779 y 780, respectivamente; SEQ ID NO: 783, 784, 785, 786, 787 y 788, respectivamente; SEQ ID NO: 791, 792, 793, 794, 795 y 796, respectivamente; SEQ ID NO: 799, 800, 801, 802, 803 y 804, respectivamente; SEQ ID NO: 807, 808, 809, 810, 811 y 812, respectivamente; SEQ ID NO: 815, 816, 817, 818, 819 y 820, respectivamente; SEQ ID NO: 823, 824, 825, 826, 827 y 828, respectivamente; SEQ ID NO: 831, 832, 833, 834, 835 y 836, respectivamente; SEQ ID NO: 839, 840, 841, 842, 843 y 844, respectivamente; SEQ ID NO: 847, 848, 849, 850, 851 y 852, respectivamente; SEQ ID NO: 855, 856, 857, 858, 859 y 860, respectivamente; SEQ ID NO: 863, 864, 865, 866, 867 y 868, respectivamente; SEQ ID NO: 871, 872, 873, 874, 875 y 876, respectivamente; SEQ ID NO: 879, 880, 881, 882, 883 y 884, respectivamente; SEQ ID NO: 887, 888, 889, 890, 891 y 892, respectivamente; SEQ ID NO: 895, 896, 897, 898, 899 y 900, respectivamente; SEQ ID NO: 903, 904, 905, 906, 907 y 908, respectivamente; SEQ ID NO: 911, 912, 913, 914, 915 y 916, respectivamente; SEQ ID NO: 919, 920, 921, 922, 923 y 924, respectivamente; SEQ ID NO: 927, 928, 929, 930, 931 y 932, respectivamente; SEQ ID NO: 935, 936, 937, 938, 939 y 940, respectivamente; SEQ ID NO: 945, 946, 947, 948, 949 y 950, respectivamente; SEQ ID NO: 953, 954, 955, 956, 957 y 958, respectivamente; SEQ ID NO: 961, 962, 963, 964, 965 y 966, respectivamente; SEQ ID NO: 969, 970, 971, 972, 973 y 974, respectivamente; SEQ ID NO: 977, 978, 979, 980, 981 y 982, respectivamente; SEQ ID NO: 985, 986, 987, 988, 989 y 990, respectivamente; SEQ ID

NO: 997, 998, 999, 1000, 1001 y 1002, respectivamente; SEQ ID NO: 1005, 1006, 1007, 1008, 1009 y 1010, respectivamente; SEQ ID NO: 1013, 1014, 1015, 1016, 1017 y 1018, respectivamente; SEQ ID NO: 1021, 1022, 1023, 1024, 1025 y 1026, respectivamente; SEQ ID NO: 1029, 1030, 1031, 1032, 1033 y 1034, respectivamente; o SEQ ID NO: 1037, 1038, 1039, 1040, 1041 y 1042, respectivamente.

En algunos casos, un anticuerpo de la presente divulgación se dirige a un punto de control inmunitario seleccionado del grupo que consiste en PDL1, B7H4, B7H3 y TIGIT. Por ejemplo, en algunos casos, un anticuerpo de la presente divulgación comprende CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 que comprenden al menos 80 % de identidad de secuencia con: SEQ ID NO: 13, 14, 15, 16, 17 y 18, respectivamente; SEQ ID NO: 77, 78, 79, 80, 81 y 82, respectivamente; SEQ ID NO: 91, 92, 93, 94, 95 y 96, respectivamente; SEQ ID NO: 99, 100, 101, 102, 103 y 104, respectivamente; SEQ ID NO: 107, 108, 109, 110, 111 y 112, respectivamente; SEQ ID NO: 115, 116, 117, 118, 119 y 120, respectivamente; SEQ ID NO: 123, 124, 125, 126, 127 y 128, respectivamente; SEQ ID NO: 131, 132, 133, 134, 135 y 136, respectivamente; SEQ ID NO: 139, 140, 141, 142, 143 y 144, respectivamente; SEQ ID NO: 147, 148, 149, 150, 151 y 152, respectivamente; SEQ ID NO: 155, 156, 157, 158, 159 y 160, respectivamente; SEQ ID NO: 163, 164, 165, 166, 167 y 168, respectivamente; SEQ ID NO: 171, 172, 173, 174, 175 y 176, respectivamente; SEQ ID NO: 179, 180, 181, 182, 183 y 184, respectivamente; SEQ ID NO: 187, 188, 189, 190, 191 y 192, respectivamente; SEQ ID NO: 195, 196, 197, 198, 199 y 200, respectivamente; SEQ ID NO: 203, 204, 205, 206, 207 y 208, respectivamente; SEQ ID NO: 211, 212, 213, 214, 215 y 216, respectivamente; SEQ ID NO: 219, 220, 221, 222, 223 y 224, respectivamente; SEQ ID NO: 227, 228, 229, 230, 231 y 232, respectivamente; SEQ ID NO: 235, 236, 237, 238, 239 y 240, respectivamente; SEQ ID NO: 243, 244, 245, 246, 247 y 248, respectivamente; SEQ ID NO: 623, 624, 625, 626, 627 y 628, respectivamente; SEQ ID NO: 631, 632, 633, 634, 635 y 636, respectivamente; SEQ ID NO: 639, 640, 641, 642, 643 y 644, respectivamente; SEQ ID NO: 647, 648, 649, 650, 651 y 652, respectivamente; SEQ ID NO: 655, 656, 657, 658, 659 y 660, respectivamente; SEQ ID NO: 663, 664, 665, 666, 667 y 668, respectivamente; SEQ ID NO: 671, 672, 673, 674, 675 y 676, respectivamente; SEQ ID NO: 679, 680, 681, 682, 683 y 684, respectivamente; SEQ ID NO: 687, 688, 689, 690, 691 y 692, respectivamente; SEQ ID NO: 695, 696, 697, 698, 699 y 700, respectivamente; SEQ ID NO: 705, 706, 707, 708, 709 y 710, respectivamente; o SEQ ID NO: 1021, 1022, 1023, 1024, 1025 y 1026, respectivamente.

En algunos casos, los CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 comprenden al menos un 85 % de identidad de secuencia con las 6 respectivas secuencias

indicadas. En algunos casos, los CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 comprenden cada uno al menos un 90 % de identidad de secuencia con las 6 respectivas secuencias indicadas. En algunos casos, los CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 comprenden cada uno al menos un 95 % de identidad de secuencia con las 6 respectivas secuencias indicadas. En algunos casos, los CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 comprenden cada uno como máximo una mutación relativa a las 6 respectivas secuencias indicadas.

(iv) Anticuerpos ejemplares

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a PDL1. PDL1 se expresa en una amplia gama de cánceres, así como en ciertas células inmunitarias, y a menudo sirve como mecanismo primario para la supresión inmunitaria en microambientes tumorales. El agonismo PDL1 de PD-1 puede actuar como punto de control inmunitario, disminuyendo la infiltración tumoral de linfocitos y la proliferación y señalización mediadas por receptores de células T. Mientras que el antagonismo de PDL1 puede revertir la inmunosupresión, el direccionamiento a PDL1 también puede localizar los tratamientos en los sitios de los cánceres, permitiendo que los fármacos se dirijan selectivamente a las células cancerosas o estimulen las respuestas inmunitarias en presencia de tumores.

En algunos casos, un anticuerpo anti-PDL1 comprende CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 que comprenden al menos 80 % de identidad de secuencia, al menos 85 % de identidad de secuencia, al menos 90 % de identidad de secuencia, al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 13, 14, 15, 16, 17 y 18 respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 cada uno de los cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 13, 14, 15, 16, 17 y 18, respectivamente.

En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de los SEQ ID NO: 1-4 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5. En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos

98 %, o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5. En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5. En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5. En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5.

En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 6-9 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10. En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 6 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10. En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de

aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10. En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 8 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10. En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10.

En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20.

En algunas modalidades, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a EphA2. En algunas modalidades, el anticuerpo comprende CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 que comprenden las secuencias de aminoácidos que son al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idénticas a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 21, 22, 23, 24, 25 y 26, respectivamente.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-EphA2 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos

90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-EphA2 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 o SEQ ID NO: 30 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-EphA2 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 o SEQ ID NO: 33 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-EphA2 comprende una cadena pesada que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35 o SEQ ID NO: 36 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37. En algunas modalidades, el anticuerpo es h1C1 o 1C1.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-EphA2 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a CD30. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 38, 39, 40, 41, 42 y 43, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 38, 39, 40, 41, 42 y 43, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es

al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 46 ó 47 y una cadena ligera que comprenda una secuencia de aminoácidos que sea al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90%, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a CD228. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 49, 50, 51, 52, 53 y 54, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 49, 50, 51, 52, 53 y 54, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD228 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD228 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 57 o 58 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 % o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD228 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 60 o 61 y una cadena ligera

que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 % al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a avB6. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 63, 64, 65, 66, 67 y 68, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 63, 64, 65, 66, 67 y 68, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-H2A2 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-H2A2 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 71 o 72 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 % al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-H2A2 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 74 o 75 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 % al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-avB6 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos

de SEQ ID NO: 70. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-avB6 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 71 o 72 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 % al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-avB6 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 74 o 75 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 % al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a B7H4. En algunos casos, el anticuerpo comprende un conjunto de secuencias CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, respectivamente) de las cuales cada secuencia comprende al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia, al menos un 95 % o un 100 % de identidad de secuencia con secuencias de aminoácidos de un conjunto de secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 77-82, SEQ ID NOs: 91-96, SEQ ID NOs: 99-104, SEQ ID NOs: 107-112, SEQ ID NOs: 115-120, SEQ ID NOs: 123-128, SEQ ID NOs: 131-136, SEQ ID NOs: 139-144, SEQ ID NOs: 147-152, SEQ ID NOs: 155-160, SEQ ID NOs: 163-168, SEQ ID NOs: 171-176, SEQ ID NOs: 179-184, SEQ ID NOs: 187-192, SEQ ID NOs: 195-200, SEQ ID NOs: 203-208, SEQ ID NOs: 211-216, SEQ ID NOs: 219-224, SEQ ID NOs: 227-232, SEQ ID NOs: 235-240, y SEQ ID NOs: 243-248. En algunos casos, el anticuerpo comprende un conjunto de secuencias CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3, respectivamente) cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a una secuencia de aminoácidos de un conjunto de secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 77-82, SEQ ID NOs: 91-96, SEQ ID NOs: 99-104, SEQ ID NOs: 107-112, SEQ ID NOs: 115-120, SEQ ID NOs: 123-128, SEQ ID NOs: 131-136, SEQ ID NOs: 139-144, SEQ ID NOs: 147-152, SEQ ID NOs: 155-160, SEQ ID NOs: 163-168, SEQ ID NOs: 171-176, SEQ ID NOs: 179-184, SEQ ID NOs: 187-192, SEQ ID NOs: 195-200, SEQ ID NOs: 203-208, SEQ ID NOs: 211-216, SEQ ID NOs: 219-224, SEQ ID NOs: 227-232, SEQ ID NOs: 235-240, y SEQ ID NOs: 243-248. En algunos casos, el anticuerpo anti-B7H4 comprende una cadena pesada y una cadena ligera que comprenden secuencias de aminoácidos que son al menos 80 %, al

menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, al menos 99 %, o al menos 100 % idénticas a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 85 y 87, SEQ ID NO: 86 y 87, SEQ ID NO: 88 y 90, SEQ ID NO: 89 y 90, SEQ ID NO: 251 y 252, SEQ ID NO: 253 y 254, SEQ ID NO: 255 y 256, SEQ ID NO: 257 y 258, SEQ ID NO: 259 y 260, SEQ ID NO: 261 y 262, SEQ ID NO: 263 y 264, SEQ ID NO: 265 y 266, SEQ ID NO: 267 y 268, SEQ ID NO: 269 y 270, SEQ ID NO: 271 y 272, SEQ ID NO: 273 y 274, SEQ ID NO: 275 y 276, SEQ ID NO: 277 y 278, SEQ ID NO: 279 y 280, SEQ ID NO: 281 y 282, SEQ ID NO: 283 y 284, SEQ ID NO: 285 y 286, SEQ ID NO: 287 y 288, o SEQ ID NO: 289 y 290, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-B7H4 comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera que comprenden secuencias de aminoácidos que son al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, al menos 99 %, o al menos 100 % idénticas a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 83 y 84, SEQ ID NO: 97 y 98, SEQ ID NO: 105 y 106, SEQ ID NO: 113 y 114, SEQ ID NO: 121 y 122, SEQ ID NO: 129 y 130, SEQ ID NO: 137 y 138, SEQ ID NO: 153 y 154, SEQ ID NO: 161 y 162, SEQ ID NO: 169 y 170, SEQ ID NO: 177 y 178, SEQ ID NO: 185 y 186, SEQ ID NO: 193 y 194, SEQ ID NO: 201 y 202, SEQ ID NO: 209 y 210, SEQ ID NO: 217 y 218, SEQ ID NO: 225 y 226, SEQ ID NO: 233 y 234, SEQ ID NO: 241 y 242, o SEQ ID NO: 249 y 250, respectivamente.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a CD70. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 291, 292, 293, 294, 295 y 296, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 291, 292, 293, 294, 295 y 296, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD70 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 297 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 298. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD70 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos

90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 299 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 300.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a TROP2. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 301, 302, 303, 304, 305 y 306, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 301, 302, 303, 304, 305 y 306, respectivamente. En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a TROP2. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 309, 310, 311, 312, 313 y 314 respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 309, 310, 311, 312, 313 y 314, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-TROP2 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 307 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 308. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-TROP2 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 315 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 316.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a MICA. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 317, 318, 319, 320, 321 y 322, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 317, 318, 319, 320, 321 y 322, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 325, 326, 327, 328, 329 y 330, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 325, 326, 327, 328, 329 y 330, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 333, 334, 335, 336, 337 y 338, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 333, 334, 335, 336, 337 y 338, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 341, 342, 343, 344, 345 y 346, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 341, 342, 343, 344, 345 y 346, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-MICA comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 323 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 324. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-MICA comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 331 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 332. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-MICA comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 340 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 340. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-MICA comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 347 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 348.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a CD51. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 349, 350, 351, 352, 353 y 354, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 349, 350, 351, 352, 353 y 354, respectivamente. En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a CD51. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de

identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 357, 358, 359, 360, 361 y 362, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 357, 358, 359, 360, 361 y 362, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD51 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 355 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 356. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD51 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 363 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 364.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a gpA33. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 365, 366, 367, 368, 369 y 370, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 365, 366, 367, 368, 369 y 370, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-gpA33 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 371 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 372.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a IL1Rap. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3,

CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 373, 374, 375, 376, 377 y 378, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 373, 374, 375, 376, 377 y 378, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-IL1Rap comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 379 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 380.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a EpCAM. En algunos casos, el anticuerpo comprende un conjunto de secuencias CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, respectivamente) de las cuales cada secuencia comprende al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia, al menos un 95 % o un 100 % de identidad de secuencia con secuencias de aminoácidos de un conjunto de secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 381-386, SEQ ID NOs: 389-394, SEQ ID NOs: 397-402, SEQ ID NOs: 405-410, SEQ ID NOs: 413-418, o SEQ ID NOs: 421-426. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-EpCAM comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera que comprenden secuencias de aminoácidos que son al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, al menos 99 %, o al menos 100 % idénticas a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 387 y 388, SEQ ID NO: 395 y 396, SEQ ID NO: 403 y 404, SEQ ID NO: 411 y 412, SEQ ID NO: 419 y 420, o SEQ ID NO: 427 y 428, respectivamente.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a CD352. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 429, 430, 431, 432, 433 y 434, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una

de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 429, 430, 431, 432, 433 y 434, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD352 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 435 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 436.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a CS1. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 437, 438, 439, 440, 441 y 442, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 437, 438, 439, 440, 441 y 442, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CS1 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 443 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 444.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a CD38. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 445, 446, 447, 448, 449 y 450, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 445, 446, 447, 448, 449 y 450, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD38 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos

90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 451 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 452.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a CD25. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 453, 454, 455, 456, 457 y 458, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 453, 454, 455, 456, 457 y 458, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD25 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 459 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 460.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a ADAM9. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 461, 462, 463, 464, 465 y 466, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 461, 462, 463, 464, 465 y 466, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 469, 470, 471, 472, 473 y 474, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende

como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 469, 470, 471, 472, 473 y 474, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ADAM9 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 467 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 468. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ADAM9 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 475 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 476.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a CD59. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 477, 478, 479, 480, 481 y 482, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 477, 478, 479, 480, 481 y 482, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD59 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 483 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 484.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a CD19. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID

NOs: 485, 486, 487, 488, 489 y 490, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 485, 486, 487, 488, 489 y 490, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD19 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 491 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 492. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD19 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 493 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 494.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a CD138. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 495, 496, 497, 498, 499 y 500, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 495, 496, 497, 498, 499 y 500, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD138 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 501 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 502.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a CD166. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia,

al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 503, 504, 505, 506, 507 y 508, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 503, 504, 505, 506, 507 y 508, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD166 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 509 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 510.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a CD56. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 511, 512, 513, 514, 515 y 516, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 511, 512, 513, 514, 515 y 516, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD56 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 517 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 518.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a CD74. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 519, 520, 521, 522, 523 y 524, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una

de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 519, 520, 521, 522, 523 y 524, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD74 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 525 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 526.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a CEACAM5. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 527, 528, 529, 530, 531 y 532, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 527, 528, 529, 530, 531 y 532, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CEACAM5 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 533 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 534.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a CanAg. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 535, 536, 537, 538, 539 y 540, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 535, 536, 537, 538, 539 y 540, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CanAg comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos

90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 541 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 542.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a DLL-3. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 543, 544, 545, 546, 547 y 548, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 543, 544, 545, 546, 547 y 548, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-DLL-3 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 549 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 550.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a DPEP-3. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 551, 552, 553, 554, 555 y 556, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 551, 552, 553, 554, 555 y 556, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-DPEP-3 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 557 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 558.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a EGFR En algunos casos, el anticuerpo comprende un conjunto de secuencias CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, respectivamente) de las cuales cada secuencia comprende al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia, al menos un 95 % o un 100 % de identidad de secuencia con secuencias de aminoácidos de un conjunto de secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 559-564, SEQ ID NOs: 567-572, SEQ ID NOs: 575-580, y SEQ ID NOs: 895-900. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-EGFR comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera que comprenden secuencias de aminoácidos que son al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, al menos 99 %, o al menos 100 % idénticas a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 565 y 566, SEQ ID NO: 573 y 574, SEQ ID NO: 581 y 582, o SEQ ID NO: 901 y 902, respectivamente.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a FRa. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 583, 584, 585, 586, 587 y 588, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 583, 584, 585, 586, 587 y 588, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 591, 592, 593, 594, 595 y 596, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 591, 592, 593, 594, 595 y 596, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-FRa comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 589 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica

a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 590. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-FRa comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 597 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 598.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a MUC-1. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 599, 600, 601, 602, 603 y 604, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 599, 600, 601, 602, 603 y 604, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-MUC-1 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 605 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 606.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a la Mesotelina. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 607, 608, 609, 610, 611 y 612, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 607, 608, 609, 610, 611 y 612, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-mesotelina comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos

de SEQ ID NO: 613 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 614.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a ROR-1. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 615, 616, 617, 618, 619 y 620, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 615, 616, 617, 618, 619 y 620, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ROR-1 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 621 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 622.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a B7H3. En algunos casos, el anticuerpo comprende un conjunto de secuencias CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, respectivamente) de las cuales cada secuencia comprende al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia, al menos un 95 % o un 100 % de identidad de secuencia con secuencias de aminoácidos de un conjunto de secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 623-628, SEQ ID NOs: 631-636, SEQ ID NOs: 639-644, SEQ ID NOs: 647-652, SEQ ID NOs: 655-660, SEQ ID NOs: 663-668, SEQ ID NOs: 671-676, SEQ ID NOs: 679-684, SEQ ID NOs: 687-692, SEQ ID NOs: 695-700, y SEQ ID NOs: 705-710. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-B7H3 comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera que comprenden secuencias de aminoácidos que son al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, al menos 99 %, o al menos 100 % idénticas a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 629 y 630, SEQ ID NOs: 637 y 638, SEQ ID NOs: 645 y 646, SEQ ID NOs: 653 y 654, SEQ ID NOs: 661 y 662, SEQ ID NOs: 669 y 670, SEQ ID NOs: 677 y 678, SEQ ID NOs: 685 y 686, SEQ ID NOs: 693 y 694, SEQ ID NOs: 701

y 702, SEQ ID NOs: 703 y 704, SEQ ID NOs: 711 y 712, SEQ ID NOs: 713 y 714, y SEQ ID NOs: 715 y 716, respectivamente.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a HER3. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-HER3 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 717 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 718. En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a HER3. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-HER3 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 719 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 720. En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a HER3. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-HER3 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 721 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 722. En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a HER3. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-HER3 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 723 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 724.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a PTK7. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID

NOs: 725, 726, 727, 728, 729 y 730, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 725, 726, 727, 728, 729 y 730, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 733, 734, 735, 736, 737 y 738, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 733, 734, 735, 736, 737 y 738, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 741, 742, 743, 744, 745 y 746, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 741, 742, 743, 744, 745 y 746, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-PTK7 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 731 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 732. En algunos casos, el anticuerpo anti-PTK7 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 739 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 740. En algunos casos, el anticuerpo anti-PTK7 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 747 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al

menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 748.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a ZIP6. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 749, 750, 751, 752, 753 y 754, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 749, 750, 751, 752, 753 y 754, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-ZIP6 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 755 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 756. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ZIP6 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 757 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 758.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a la Integrina αvβ6. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 759, 760, 761, 762, 763 y 764, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 759, 760, 761, 762, 763 y 764, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-integrina αvβ6 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85

%, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 765 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 766.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a CD48. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 767, 768, 769, 770, 771 y 772, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 767, 768, 769, 770, 771 y 772, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD48 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 773 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 774.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une al IGF-1R. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 775, 776, 777, 778, 779 y 780, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 775, 776, 777, 778, 779 y 780, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-IGF-1R comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 781 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95

%, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 782.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a Claudina-18,2. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 783, 784, 785, 786, 787 y 788, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 783, 784, 785, 786, 787 y 788, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 791, 792, 793, 794, 795 y 796, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 791, 792, 793, 794, 795 y 796, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-Claudina-18,2 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 789 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 790. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-Claudina-18,2 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 797 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 798.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a la Nectina-4. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de

secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 799, 800, 801, 802, 803 y 804, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 799, 800, 801, 802, 803 y 804, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-Nectina-4 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 805 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 806.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a SLTRK6. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 807, 808, 809, 810, 811 y 812, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 807, 808, 809, 810, 811 y 812, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-SLTRK6 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 813 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 814.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a CD142. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 815, 816, 817, 818, 819 y 820, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una

de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 815, 816, 817, 818, 819 y 820, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD142 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 821 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 822.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une al antígeno Sialyl-Thomsen-nouveau (STn). En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 823, 824, 825, 826, 827 y 828, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 823, 824, 825, 826, 827 y 828, respectivamente.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-STn comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 829 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 830.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a CD20. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 831, 832, 833, 834, 835 y 836, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de

aminoácidos de SEQ ID NOs: 831, 832, 833, 834, 835 y 836, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD20 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 837 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 838.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a HER2. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 839, 840, 841, 842, 843 y 844, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 839, 840, 841, 842, 843 y 844, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-HER2 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 845 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 846.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a CD79b. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 847, 848, 849, 850, 851 y 852, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 847, 848, 849, 850, 851 y 852, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD79b comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ

ID NO: 853 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 854.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a NaPi2B. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 855, 856, 857, 858, 859 y 860, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 855, 856, 857, 858, 859 y 860, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD79b comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 861 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 862.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a Muc16. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 863, 864, 865, 866, 867 y 868, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 863, 864, 865, 866, 867 y 868, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-Muc16 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 869 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 870.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a STEAP1. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 871, 872, 873, 874, 875 y 876, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 871, 872, 873, 874, 875 y 876, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-STEAP1 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 877 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 878.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a BCMA. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 879, 880, 881, 882, 883 y 884, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 879, 880, 881, 882, 883 y 884, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-BCMA comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 885 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 886.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a c-Met. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o

al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 887, 888, 889, 890, 891 y 892, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 887, 888, 889, 890, 891 y 892, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-c-Met comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 893 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 893.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a SLAMF7. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 903, 904, 905, 906, 907 y 908, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 903, 904, 905, 906, 907 y 908, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-SLAMF7 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 909 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 910.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a C4,4a. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 911, 912, 913, 914, 915 y 916, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de

aminoácidos de SEQ ID NOs: 911, 912, 913, 914, 915 y 916, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-C4,4a comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 917 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 918.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a GCC. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 919, 920, 921, 922, 923 y 924, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 919, 920, 921, 922, 923 y 924, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCC comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 925 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 926.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a Axl. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 927, 928, 929, 930, 931 y 932, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 927, 928, 929, 930, 931 y 932, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-Axl comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ

ID NO: 933 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 933.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a la glicoproteína transmembrana NMB (gpNMB). En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 935, 936, 937, 938, 939 y 940, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 935, 936, 937, 938, 939 y 940, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-gpNMB comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 941 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 942. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-gpNMB comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 943 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 944.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une al receptor de prolactina. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 945, 946, 947, 948, 949 y 950, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 945, 946, 947, 948, 949 y 950, respectivamente.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-receptor de prolactina comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 951 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 952.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a FGFR2. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 953, 954, 955, 956, 957 y 958, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 953, 954, 955, 956, 957 y 958, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-FGFR2 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 959 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 960.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a CDCP1. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 961, 962, 963, 964, 965 y 966, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 969, 970, 971, 972, 973 y 974, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de

identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 961, 962, 963, 964, 965 y 966, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 969, 970, 971, 972, 973 y 974, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 977, 978, 979, 980, 981 y 982, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 977, 978, 979, 980, 981 y 982, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 985, 986, 987, 988, 989 y 990, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 985, 986, 987, 988, 989 y 990, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CDCP1 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 967 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 968. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CDCP1 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 975 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 976. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CDCP1 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos

98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 983 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 984. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CDCP1 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 991 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 992.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a ASCT2. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 997, 998, 999, 1000, 1001 y 1002, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 997, 998, 999, 1000, 1001 y 1002, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ASCT2 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 993 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 994. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ASCT2 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 995 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 996. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ASCT2 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1003 y una región variable de cadena ligera que

comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1004.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a CD123. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1005, 1006, 1007, 1008, 1009 y 1010, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1005, 1006, 1007, 1008, 1009 y 1010, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD123 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1011 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1012.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a GPC3. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1013, 1014, 1015, 1016, 1017 y 1018, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1013, 1014, 1015, 1016, 1017 y 1018, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-TIGIT comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1027 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de

SEQ ID NO: 1028.

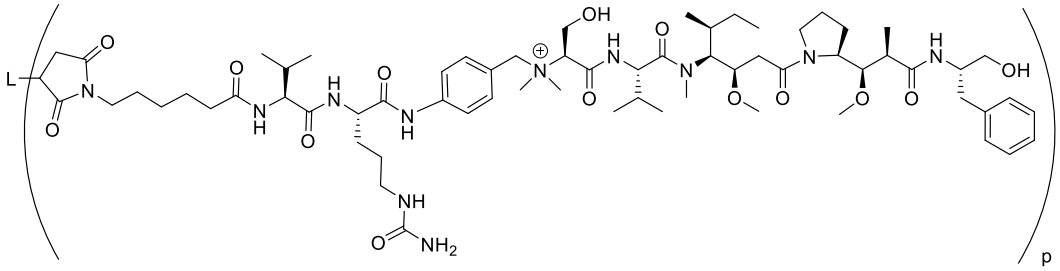
En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a TIGIT. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1021, 1022, 1023, 1024, 1025 y 1026, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1021, 1022, 1023, 1024, 1025 y 1026, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-BCMA comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1043 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1044.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a CD33. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1029, 1030, 1031, 1032, 1033 y 1034, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1029, 1030, 1031, 1032, 1033 y 1034, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD33 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1035 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1036.

En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a BCMA. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1037, 1038, 1039, 1040, 1041 y 1042, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1037, 1038, 1039, 1040, 1041 y 1042, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-BCMA comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1043 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1044.

Compuestos conjugados ligando-fármaco del compuesto 3,1

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto 3,1,



en donde L es un ligando (por ejemplo, un anticuerpo) que se dirige a un antígeno seleccionado del grupo que consiste en ADAM12 (por ejemplo, Catálogo #14139-1-AP); ADAM9 (por ejemplo, IMGC936); AFP (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-25959); AGR2 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-34517); AKAP-4 (por ejemplo, Catálogo #PA5-52230); ALK (por ejemplo, DLX521); ALPP (por ejemplo, Catálogo #MA5-15652); ALPPL2 (por ejemplo, Catálogo #PA5-22336); AMHR2 (por ejemplo, Catálogo ThermoFisher #PA5-13902); receptor de andrógenos (por ejemplo, Catálogo ThermoFisher #MA5-13426); ANTXR1 (por ejemplo, Catálogo #MA1-91702); ANXA1 (por ejemplo, Catálogo #71-3400); ARTN (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-47063); ASCT2 (por ejemplo, idactamab);

Axl (por ejemplo, BA3011; tilvestamab); B7-DC (por ejemplo, Catálogo #PA5-20344); B7-H3 (por ejemplo, enoblituzumab, omburtamab, MGD009, MGC018, DS-7300); B7-H4 (por ejemplo, Catálogo #14-5949-82); B7-H6 (por ejemplo, Catálogo #12-6526-42); B7-H7; BAFF-R (por ejemplo, Catálogo #14-9117-82); BCMA; BCR-ABL; BMPR2; BORIS; C4,4a; CanAg; complemento C5 (por ejemplo, BCD-148; CAN106); CA-125; CA19-9 (por ejemplo, AbGn-7; MVT-5873); CA9 (por ejemplo, girentuximab); CALCR(véase, por ejemplo, la publicación internacional No. WO 2015077826); CAMPATH-1 (por ejemplo, alemtuzumab; ALLO-647; ANT1034); antígeno carcinoembrionario (por ejemplo, arcitumomab; cergutuzumab; amunaleukin; labetuzumab); CCNB1; CD112(véase, por ejemplo, la publicación estadounidense No. 20100008928); CD115 (por ejemplo, axatilimab; cabiralizumab; emactuzumab); CD123 (por ejemplo, BAY-943; CSL360); CD137 (por ejemplo, ADG106; CTX-471); CD138; CD142; CD166; CD147 (por ejemplo, gavilimomab; metuzumab); CD155 (por ejemplo, publicación estadounidense No. 2018/0251548); CD19 (por ejemplo, ALLO-501); CD20 (por ejemplo, divozilimab; ibritumomab tiuxetan); CD24 (véase, por ejemplo, la patente estadounidense No. 8.614.301); CD244 (por ejemplo, R&D AF1039); CD247 (por ejemplo, AFM15); CD27 (por ejemplo, varlilumab); CD274 (por ejemplo, adebrelimab; atezolizumab; garivulimab); CD3 (por ejemplo, otelixizumab; visilizumab); CD30 (por ejemplo, iratumumab); CD33 (por ejemplo, lintuzumab; BI 836858; AMG 673); CD288; CD352 (por ejemplo, SGN-CD352A); CD37 (por ejemplo, lilotomab; GEN3009); CD38 (por ejemplo, felzartamab; AMG 424); CD3D; CD3E (por ejemplo, foralumab; teplizumab); CD3G; CD45 (por ejemplo, apamistamab); CD47 (por ejemplo, letaplimab; magrolimab); CD48 (por ejemplo, SGN-CD48A); CD5 (por ejemplo, MAT 304; zolimomab aritox); CD56; CD59; CD70 (por ejemplo, cusatuzumab); CD74 (por ejemplo, milatuzumab); CD79A (véase, por ejemplo, la Publicación Internacional No. WO 2020252110); CD79b; CD96; CD97; CD-262 (por ejemplo, tigatuzumab); CDCP1 (por ejemplo, RG7287); CDH17 (véase, por ejemplo, Publicación internacional No. WO 2018115231); CDH3 (por ejemplo, PCA062); CDH6 (por ejemplo, HKT288); CEACAM1; CEACAM5; CEACAM6; CLDN1 (por ejemplo, INSERM anti-Claudin-1); CLDN16; CLDN18,1 (por ejemplo, zolbetuximab); CLDN18,2 (por ejemplo, zolbetuximab); CLDN19; CLDN2 (véase, por ejemplo, la Publicación Internacional No. WO 2018123949); CLEC12A (por ejemplo, tepoditamab); CS1; CLPTM1L; CSPG4 (por ejemplo, Patente de EE. UU. No. 10.822.427); CXCR4 (por ejemplo, ulocuplumab); CYP1B1; c-Met; DCLK1 (véase, por ejemplo, la Publicación Internacional No. WO 2018222675); DDR1; de2-7 EGFR (por ejemplo, MAb 806); DLL-3; DPEP1; DPEP3; DPP4; DR4 (por ejemplo, mapatumumab); DSG2 (véase, por ejemplo, la patente estadounidense No. 10.836.823); EGF; EGFR; endosialina (por ejemplo, ontuxizumab); ENPP1; EPCAM (por ejemplo, adecatumumab); receptores

EPHA; EPHA2; ERBB2 (por ejemplo, trastuzumab); ERBB3; ERVMER34_1; ETV6-AML (por ejemplo, Catálogo #PA5-81865); FAS; FasL; antígeno 1 relacionado a Fas; FBP; FGFR1 (por ejemplo, RG7992); FGFR2 (por ejemplo, aprutumab); FGFR3 (por ejemplo, vofatamab); FGFR4 (por ejemplo, MM-161); FLT3 (por ejemplo, 4G8SDIEM); FN; FN1; FOLR1 (por ejemplo, farletuzumab); FRa; FSHR; FucGM1 (p. ej. BMS-986012); FZD5; FZD8; G250; GAGE; GCC; GD2 (p. ej. dinutuximab); GD3 (p. ej. mitumomab); GITR (p. ej. ragifilimab); GloboH; GM2 (p. ej. BIW-8962); GM3 (por ejemplo, racotumomab); gp100; GPA33 (por ejemplo, KRN330); GPC3 (por ejemplo, codrituzumab); gpNMB (por ejemplo, glembatumumab); GPR87; GUCY2C (por ejemplo, indusatumumab); HAS3; HAVCR2; HLA-E; HLA-F; HLA-G (p. ej. TTX-080); HPV E6 E7; hTERT; ICAM1; IDO1; IFNAR1 (p. ej. faralimomab); IFNAR2; IL13Ra2; IL1RAP (p. ej. nidanilimab); IL-21R (p. ej. PF-05230900); IL-5R (p. ej. benralizumab); ITGAV (p. ej. abituzumab); ITGB6; ITGB8; KISS1R; L1CAM (p. ej. JCAR023); LAG-3 (p. ej. encelimab); LAMP1; LCK; legumina; LMP2; LY6G6D (p. ej. PA5-23303); LY9 (por ejemplo, PA5-95601); LYPD1 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-26749); MAD-CT-1; MAD-CT-2; MAGEA1 (por ejemplo, Catálogo #MA5-11338); MAGEA3 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #60054-1-IG); MAGEA4 (por ejemplo, Catálogo #MA5-26117); MAGEC2 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-64010); MELTF (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #H00004241-M04A); MerTk (por ejemplo, DS5MMER, Catálogo #12-5751-82); una metaloproteinasa; MFSD13A; MICA (por ejemplo, 1E2C8, Catálogo #66384-1-IG); MICB (por ejemplo, Catálogo #MA5-29422); Mincle (por ejemplo, OTI2A8, Catálogo #TA505101); MLANA (por ejemplo, Catálogo #MA5-15237); ML-IAP (por ejemplo, 88C570, Catálogo ThermoFisher #40958); MSLN (por ejemplo, 5B2, Catálogo #MA5-11918); MUC1 (por ejemplo, MH1 (CT2), ThermoFisher Catálogo #MA5-11202); MUC5AC (e.g. 45M1, Catálogo #MA5-12178); MYCN (e.g. NCM-II 100, ThermoFisher Catálogo #MA1-170); NA17; NCAM1 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #MA5-11563); Nectin-4 (por ejemplo, enfortumab); NOX1 (por ejemplo, Catálogo #PA5-103220); NT5E (por ejemplo, 7G2, ThermoFisher Catálogo #41-0200); NY-BR-1 (por ejemplo, NY-BR-1 No. 2, Catálogo #MA5-12645); NY-ESO-1 (por ejemplo, E978m, Catálogo #35-6200); OX40 (por ejemplo, ABM193); OY-TES1; p53; p53 mutante; PAP; PAX3 (por ejemplo, GT1210, ThermoFisher Catálogo #MA5-31583); PAX5; PDGFR-B (por ejemplo, rinucumab); PDPN (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #14-5381-82); PLAVl; PMSA; ácido polisialico (véase, por ejemplo, Watzlawik et al. J Nat Sci. 2015; 1(8):e141); PR1; PROM1 (por ejemplo, Catálogo #14-1331-82); PSA (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA1-38514; Daniels-Wells et al. *BMC Cancer* 2013; 13:195); PSCA (por ejemplo, AGS-1C4D4); PSMA (por ejemplo, BAY 2315497); PTK7 (por ejemplo, cofetuzumab); PVRIG; Ras mutante (por ejemplo, Shin et al. *Sci Adv.* 2020;

6(3):eaay2174); RET (por ejemplo, WO20210551); RGS5 (por ejemplo, TF-TA503075); RhoC (por ejemplo, ThermoFisher Catalog PA5-77866); ROR1 (por ejemplo, cirmtuzumab); ROR2 (por ejemplo, BA3021); ROS1 (p. ej. WO 2019107671); Puntos de rotura de translocación en sarcomas; SART3 (p. ej. TF 18025-1-AP); Sialil-Thomsen-nouveau-antígeno (p. ej. Eavarone et al. *PLoS One*. 2018; 13(7): e0201314); Siglecs 1-16 (véase, por ejemplo, Angata et al. Trends *Pharmacol Sci.* 2015; 36(10): 645-660); SIRPa (por ejemplo, Catálogo #17-1729-42); SIRPg (por ejemplo, PA5-104381); SIT1 (por ejemplo, PA5-53825); SLAMF7 (por ejemplo, elotuzumab); SLC10A2 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-18990); SLC12A2 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #13884-1-AP); SLC17A2 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-106752); SLC38A1 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #12039-1-AP); SLC39A5 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #MA5-27260); SLC39A6 (por ejemplo, ladiratuzumab); SLC44A4 (por ejemplo, ASG-5ME); SLC6A15 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-52586); SLC6A6 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-53431); SLC7A11 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA1-16893); SLC7A5; sLe; SLITRK6 (por ejemplo, sirtratumab); proteína espermática 17 (por ejemplo, BS-5754R); SSX2 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #MA5-24971); survivina (por ejemplo, PA1-16836); TACSTD2 (por ejemplo, PA5-47074); TAG-72 (por ejemplo, MA1-25956); tenascina; TF (por ejemplo, tisotumab); Tie3; TLR2/4/1 (por ejemplo, tomaralimab); TM4SF5 (por ejemplo, 18239-1-AP); TMEM132A (por ejemplo, Catálogo #PA5-62524); TMEM40 (por ejemplo, PA5-60636); TMPRSS11D (por ejemplo, PA5-30927); Tn; TNFRSF12 (por ejemplo, BAY-356); TRAIL (por ejemplo, Catálogo #12-9927-42); TRAIL1; TRP-2 (por ejemplo, PA5-52736); ULBP1/2/3/4/5/6 (por ejemplo, PA5-82302); uPAR (por ejemplo, ATN-658); UPK1B (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-56863); UPK2 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-60318); UPK3B (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-52696); VEGF (por ejemplo, GNR-011); VEGFR2 (por ejemplo, gentuximab); VSIR (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-52493); WT1 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #MA5-32215); y XAGE1 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-46413).

También se proporciona en el presente documento un compuesto 3,1, en donde L es un ligando (por ejemplo, un anticuerpo) que se dirige a un antígeno seleccionado del grupo que consiste en Axl (por ejemplo, BA3011; tilvestamab); B7-1 (por ejemplo, galiximab); B7-2 (por ejemplo, Catálogo #12-0862-82); B7-DC (por ejemplo, Catálogo #PA5-20344); B7-H3 (por ejemplo, enoblituzumab, omburtamab, MGD009, MGC018, DS-7300); B7-H4 (por ejemplo, catálogo #14-5949-82); B7-H6 (por ejemplo, catálogo #12-6526-42); B7-H7; BAFF-R (por ejemplo, catálogo #14-9117-82); BCMA; complemento C5 (por ejemplo, BCD-148; CAN106); CCR4 (por ejemplo, AT008; mogamulizumab-kpkc); CCR8 (por ejemplo, JTX-

1811); CD112 (véase, por ejemplo, la publicación estadounidense No. 20100008928); CD115 (por ejemplo, axatilimab; cabiralizumab; emactuzumab); CD123 (por ejemplo, BAY-943; CSL360); CD137 (por ejemplo, ADG106; CTX-471); CD155 (por ejemplo, publicación estadounidense No. 2018/0251548); CD163 (por ejemplo, TBI 304H); CD19 (por ejemplo, ALLO-501); CD2 (por ejemplo, BTI-322; siplizumab); CD20 (por ejemplo, divozilimab; ibritumomab); CD24 (véase, por ejemplo, la patente estadounidense No. 8.614.301); CD244 (por ejemplo, R&D AF1039); CD247 (por ejemplo, AFM15); CD25 (por ejemplo, basiliximab); CD27 (por ejemplo, varlilumab); CD274 (por ejemplo, adebrelimab; atezolizumab; garivulimab); CD278 (por ejemplo, feladilimab; vopratelimab); CD28 (por ejemplo, REGN5668); CD3 (por ejemplo, otelixizumab; visilizumab); CD30 (por ejemplo, iratumumab); CD30L (véase, por ejemplo, la patente estadounidense No. 9.926.373); CD32 (por ejemplo, mAb 2B6); CD33 (por ejemplo, lintuzumab; BI 836858; AMG 673); CD352 (por ejemplo, SGN-CD352A), CD37 (por ejemplo, lilotomab; GEN3009); CD38 (por ejemplo, felzartamab; AMG 424); CD3D; CD3E (por ejemplo, foralumab; teplizumab); CD3G; CD40 (por ejemplo, dacetuzumab; lucatumumab); CD44 (por ejemplo, RG7356); CD45 (por ejemplo, apamistamab); CD47 (por ejemplo, letaplimab; magrolimab); CD48 (por ejemplo, SGN-CD48A); CD5 (por ejemplo, MAT 304; zolimomab aritox); CD51; CD70 (por ejemplo, cusatuzumab); CD74 (por ejemplo, milatuzumab); CD79A (véase, por ejemplo, Publicación internacional No. WO 2020252110); CD83 (por ejemplo, CBT004); CD97; CD262 (por ejemplo, tigatuzumab); CLEC12A (por ejemplo, tepoditamab); CTLA4 (por ejemplo, ipilimumab); CXCR4 (por ejemplo, ulocuplumab); DCIR; DCSIGN (véase, por ejemplo, la publicación internacional No. WO 2018134389); Dectin1 (véase, por ejemplo, la patente estadounidense No. 9.045.542); Dectin2 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo # MA5-16250); DR4 (por ejemplo, mapatumumab); endosialina (por ejemplo, ontuxizumab); FasL; FLT3 (por ejemplo, 4G8SDIEM); GITR (por ejemplo, ragifilimab); HAVCR2; HER2; HER3; HLA-DR; HLA-E; HLA-F; HLA-G (por ejemplo, TTX-080); ICAM1; IDO1; IFNAR1 (por ejemplo, faralimomab); IFNAR2; IGF-1R; IL1RAP (por ejemplo, nidanilimab); IL-21R (por ejemplo, PF-05230900); IL-5R (por ejemplo, benralizumab); Integrina αvβ6; LAG-3 (por ejemplo, encelimab); LAMP1; LAYN; LCK; LILRB2; LILRB4; MerTk (por ejemplo, DS5MMER, Catálogo #12-5751-82); Mesotelina; MICA (por ejemplo, 1E2C8, Catálogo #66384-1-IG); MICB (por ejemplo, Catálogo #MA5-29422); MICA; Mincle (por ejemplo, OTI2A8, Catálogo #TA505101); MRC1 (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #12-2061-82); MUC1; Muc16; NcaPi2B; Nectin-4; OX40 (por ejemplo, ABM193); PD-1 (por ejemplo, balstilimab; budigalimab; geptanolimab); PD-L1; Receptor de prolactina; PTK7; PVRIG; ROR-1; Sialil-Thomsen-nouveau-antígeno (por ejemplo, Eavarone et al. PLoS One, 2018; 13(7): e0201314); Siglecs 1-16 (véase, por ejemplo,

Angata et al. Trends Pharmacol Sci. 2015; 36(10): 645-660); SIRPa (por ejemplo, Catálogo #17-1729-42); SIRPg (por ejemplo, PA5-104381); SIT1 (por ejemplo, PA5-53825); SLAMF7 (por ejemplo, elotuzumab); SLTRK6; STEAP1; TIGIT (por ejemplo, etigilimab); TLR2/4/1 (por ejemplo, tomaralimab); Trem2 (por ejemplo, PY314); TROP2; Tyrol; ULBP1/2/3/4/5/6 (por ejemplo, PA5-82302); uPAR (por ejemplo, ATN-658); VSIR (por ejemplo, ThermoFisher Catálogo #PA5-52493); y ZIP6 (Anti-Integrina αvβ6).

(v) Regiones variables de cadena pesada y de cadena ligera en un compuesto 3,1

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 es un ligando (por ejemplo, un anticuerpo o fragmento del mismo) dirigido a ADAM9, ASCT2, Axl, B7-H3, B7H4, BCMA, BCMA, C4,4a, CanAg, CD123, CD138, CD142, CD166, CD19, CD20, CD228, CD25, CD30, CD33, CD352, CD38, CD48, CD56, CD59, CD70, CD74, CD79b, CDCP1, CEACAM5, Claudina-18,2, c-Met, gpNMB, CS1, DLL-3, DPEP-3, EGFR, EpCAM, EphA2, FGFR2, FRa, GCC, gpA33, GPC3, Integrina αvβ6 , h2A2, H2G12/STn, HER2, HER3, ZIP6, IGF-1R, IL1Rap, ITGav/CD51, Mesotelina, MICA, MUC-1, Muc16, NaPi2B, Nectina-4, PD-L1, receptor de Prolactina, PTK7, ROR-1, SLAMF7, SLTRK6, STEAP1, TIGIT, o TROP2.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una primera secuencia y una región variable de cadena ligera que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una segunda secuencia, y en donde: la primera secuencia es SEQ ID NO: 19 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 20; la primera secuencia es SEQ ID NO: 44 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 45; la primera secuencia es SEQ ID NO: 55 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 56; la primera secuencia es SEQ ID NO: 69 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 70; la primera secuencia es SEQ ID NO: 83 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 84; la primera secuencia es SEQ ID NO: 97 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 98; la primera secuencia es SEQ ID NO: 105 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 106; la primera secuencia es SEQ ID NO:113 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 114; la primera secuencia es SEQ ID NO: 121 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 122; la primera secuencia es SEQ ID NO: 129 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 130; la primera secuencia es SEQ ID NO: 137 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 138; la primera secuencia es SEQ ID NO: 153 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 154; la primera secuencia es SEQ ID NO: 161 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 162; la primera secuencia es SEQ ID NO: 169 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 170; la primera

secuencia es SEQ ID NO: 177 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 178; la primera secuencia es SEQ ID NO: 185 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 186; la primera secuencia es SEQ ID NO: 193 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 194; la primera secuencia es SEQ ID NO: 201 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 202; la primera secuencia es SEQ ID NO: 209 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 210; la primera secuencia es SEQ ID NO: 217 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 218; la primera secuencia es SEQ ID NO: 225 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 226; la primera secuencia es SEQ ID NO: 233 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 234; la primera secuencia es SEQ ID NO: 241 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 242; la primera secuencia es SEQ ID NO: 249 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 250; la primera secuencia es SEQ ID NO: 297 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 298; la primera secuencia es SEQ ID NO: 307 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 308; la primera secuencia es SEQ ID NO: 315 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 316; la primera secuencia es SEQ ID NO: 323 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 324; la primera secuencia es SEQ ID NO: 331 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 332; la primera secuencia es SEQ ID NO: 339 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 340; la primera secuencia es SEQ ID NO: 347 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 348; la primera secuencia es SEQ ID NO: 355 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 356; la primera secuencia es SEQ ID NO: 363 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 364; la primera secuencia es SEQ ID NO: 371 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 372; la primera secuencia es SEQ ID NO: 379 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 380; la primera secuencia es SEQ ID NO: 387 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 388; la primera secuencia es SEQ ID NO: 395 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 396; la primera secuencia es SEQ ID NO: 403 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 404; la primera secuencia es SEQ ID NO: 411 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 412; la primera secuencia es SEQ ID NO: 419 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 420; la primera secuencia es SEQ ID NO: 427 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 428; la primera secuencia es SEQ ID NO: 435 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 436; la primera secuencia es SEQ ID NO: 443 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 444; la primera secuencia es SEQ ID NO: 451 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 452; la primera secuencia es SEQ ID NO: 459 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 460; la primera secuencia es SEQ ID NO: 467 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 468; la primera secuencia es SEQ ID NO: 475 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 476; la primera secuencia es SEQ ID NO: 483 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 484; la primera secuencia es SEQ ID NO: 491 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 492; la primera

secuencia es SEQ ID NO: 501 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 502; la primera secuencia es SEQ ID NO: 509 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 510; la primera secuencia es SEQ ID NO: 517 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 518; la primera secuencia es SEQ ID NO: 525 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 526; la primera secuencia es SEQ ID NO: 533 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 534; la primera secuencia es SEQ ID NO: 541 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 542; la primera secuencia es SEQ ID NO: 549 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 550; la primera secuencia es SEQ ID NO: 557 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 558; la primera secuencia es SEQ ID NO: 565 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 566; la primera secuencia es SEQ ID NO: 574 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 574; la primera secuencia es SEQ ID NO: 581 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 582; la primera secuencia es SEQ ID NO: 589 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 590; la primera secuencia es SEQ ID NO: 597 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 598; la primera secuencia es SEQ ID NO: 605 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 606; la primera secuencia es SEQ ID NO: 613 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 614; la primera secuencia es SEQ ID NO: 621 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 622; la primera secuencia es SEQ ID NO: 629 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 630; la primera secuencia es SEQ ID NO: 637 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 638; la primera secuencia es SEQ ID NO: 645 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 646; la primera secuencia es SEQ ID NO: 653 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 654; la primera secuencia es SEQ ID NO: 661 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 662; la primera secuencia es SEQ ID NO: 669 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 670; la primera secuencia es SEQ ID NO: 677 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 678; la primera secuencia es SEQ ID NO: 685 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 686; la primera secuencia es SEQ ID NO: 693 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 694; la primera secuencia es SEQ ID NO: 701 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 702; la primera secuencia es SEQ ID NO: 703 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 704; la primera secuencia es SEQ ID NO: 711 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 712; la primera secuencia es SEQ ID NO: 713 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 714; la primera secuencia es SEQ ID NO: 715 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 716; la primera secuencia es SEQ ID NO: 731 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 732; la primera secuencia es SEQ ID NO: 739 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 740; la primera secuencia es SEQ ID NO: 747 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 748; la primera secuencia es SEQ ID NO: 755 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 756; la primera secuencia es SEQ ID NO: 765 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 766; la primera

secuencia es SEQ ID NO: 773 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 774; la primera secuencia es SEQ ID NO: 781 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 782; la primera secuencia es SEQ ID NO: 789 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 790; la primera secuencia es SEQ ID NO: 797 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 798; la primera secuencia es SEQ ID NO: 805 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 806; la primera secuencia es SEQ ID NO: 813 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 814; la primera secuencia es SEQ ID NO: 821 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 822; la primera secuencia es SEQ ID NO: 829 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 830; la primera secuencia es SEQ ID NO: 837 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 838; la primera secuencia es SEQ ID NO: 845 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 846; la primera secuencia es SEQ ID NO: 853 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 854; la primera secuencia es SEQ ID NO: 861 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 862; la primera secuencia es SEQ ID NO: 869 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 870; la primera secuencia es SEQ ID NO: 877 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 878; la primera secuencia es SEQ ID NO: 885 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 886; la primera secuencia es SEQ ID NO: 893 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 894; la primera secuencia es SEQ ID NO: 900 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 901; la primera secuencia es SEQ ID NO: 909 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 910; la primera secuencia es SEQ ID NO: 917 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 918; la primera secuencia es SEQ ID NO: 925 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 926; la primera secuencia es SEQ ID NO: 933 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 934; la primera secuencia es SEQ ID NO: 941 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 942; la primera secuencia es SEQ ID NO: 943 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 944; la primera secuencia es SEQ ID NO: 951 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 952; la primera secuencia es SEQ ID NO: 959 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 960; la primera secuencia es SEQ ID NO: 967 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 968; la primera secuencia es SEQ ID NO: 975 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 976; la primera secuencia es SEQ ID NO: 983 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 984; la primera secuencia es SEQ ID NO: 991 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 992; la primera secuencia es SEQ ID NO: 993 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 994; la primera secuencia es SEQ ID NO: 995 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 996; la primera secuencia es SEQ ID NO: 1003 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 1004; la primera secuencia es SEQ ID NO: 1011 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 1012; la primera secuencia es SEQ ID NO: 1019 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 1020; la primera secuencia es SEQ ID NO: 1027 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 1028; la primera

secuencia es SEQ ID NO: 1035 y 1036; o la primera secuencia es SEQ ID NO: 1043 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 1044.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo dirigido a un punto de control inmunitario seleccionado del grupo que consiste en PDL1, B7H4, B7H3 y TIGIT. Por ejemplo, en algunos casos, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una primera secuencia y una región variable de cadena ligera que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una segunda secuencia, en donde: la primera secuencia es SEQ ID NO: 19 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 20; la primera secuencia es SEQ ID NO: 83 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 84; la primera secuencia es SEQ ID NO: 97 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 98; la primera secuencia es SEQ ID NO: 105 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 106; la primera secuencia es SEQ ID NO:113 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 114; la primera secuencia es SEQ ID NO: 121 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 122; la primera secuencia es SEQ ID NO: 129 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 130; la primera secuencia es SEQ ID NO: 137 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 138; la primera secuencia es SEQ ID NO: 153 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 154; la primera secuencia es SEQ ID NO: 161 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 162; la primera secuencia es SEQ ID NO: 169 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 170; la primera secuencia es SEQ ID NO: 177 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 178; la primera secuencia es SEQ ID NO: 185 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 186; la primera secuencia es SEQ ID NO: 193 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 194; la primera secuencia es SEQ ID NO: 201 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 202; la primera secuencia es SEQ ID NO: 209 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 210; la primera secuencia es SEQ ID NO: 217 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 218; la primera secuencia es SEQ ID NO: 225 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 226; la primera secuencia es SEQ ID NO: 233 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 234; la primera secuencia es SEQ ID NO: 241 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 242; la primera secuencia es SEQ ID NO: 249 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 250; la primera secuencia es SEQ ID NO: 629 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 630; la primera secuencia es SEQ ID NO: 637 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 638; la primera secuencia es SEQ ID NO: 645 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 646; la primera secuencia es SEQ ID NO: 653 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 654; la primera secuencia es SEQ ID NO: 661 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 662; la primera secuencia es SEQ ID NO: 669 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 670; la primera secuencia es SEQ ID NO: 677 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 678; la primera

secuencia es SEQ ID NO: 685 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 686; la primera secuencia es SEQ ID NO: 693 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 694; la primera secuencia es SEQ ID NO: 701 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 702; la primera secuencia es SEQ ID NO: 703 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 704; la primera secuencia es SEQ ID NO: 711 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 712; la primera secuencia es SEQ ID NO: 713 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 714; la primera secuencia es SEQ ID NO: 715 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 716; o la primera secuencia es SEQ ID NO: 1027 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 1028.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una primera secuencia y una región variable de cadena ligera que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una segunda secuencia, en donde: la primera secuencia es SEQ ID NO: 19 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 20; la primera secuencia es SEQ ID NO: 83 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 84; la primera secuencia es SEQ ID NO: 97 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 98; la primera secuencia es SEQ ID NO: 105 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 106; la primera secuencia es SEQ ID NO: 113 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 114; la primera secuencia es SEQ ID NO: 121 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 122; la primera secuencia es SEQ ID NO: 129 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 130; la primera secuencia es SEQ ID NO: 137 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 138; la primera secuencia es SEQ ID NO: 153 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 154; la primera secuencia es SEQ ID NO: 161 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 162; la primera secuencia es SEQ ID NO: 169 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 170; la primera secuencia es SEQ ID NO: 177 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 178; la primera secuencia es SEQ ID NO: 185 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 186; la primera secuencia es SEQ ID NO: 193 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 194; la primera secuencia es SEQ ID NO: 201 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 202; la primera secuencia es SEQ ID NO: 209 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 210; la primera secuencia es SEQ ID NO: 217 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 218; la primera secuencia es SEQ ID NO: 225 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 226; la primera secuencia es SEQ ID NO: 233 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 234; la primera secuencia es SEQ ID NO: 241 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 242; la primera secuencia es SEQ ID NO: 249 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 250; o la primera secuencia es SEQ ID NO: 1027 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 1028. En algunos casos, la primera secuencia es SEQ ID NO: 19 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 20.

En algunas modalidades, la región variable de cadena pesada del resto L del compuesto 3,1 tiene al menos un 85 % de identidad de secuencia con la primera secuencia y la región variable de cadena ligera tiene al menos un 85 % de identidad de secuencia con la segunda secuencia. En algunos casos, la región variable de cadena pesada tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con la primera secuencia y la región variable de cadena ligera tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con la segunda secuencia. En algunos casos, la región variable de cadena pesada tiene al menos un 95 % de identidad de secuencia con la primera secuencia y la región variable de cadena ligera tiene al menos un 95 % de identidad de secuencia con la segunda secuencia. En algunos casos, la región variable de cadena pesada tiene al menos un 98 % de identidad de secuencia con la primera secuencia y la región variable de cadena ligera tiene al menos un 98 % de identidad de secuencia con la segunda secuencia. En algunos casos, la región variable de cadena pesada tiene al menos un 99 % de identidad de secuencia con la primera secuencia y la región variable de cadena ligera tiene al menos un 99 % de identidad de secuencia con la segunda secuencia. En algunos casos, la región variable de cadena pesada comprende la primera secuencia y la región variable de cadena ligera comprende la segunda secuencia.

(vi) Cadenas pesadas y ligeras

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que comprende una cadena pesada que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una primera secuencia y una cadena ligera que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una segunda secuencia, en donde: la primera secuencia es SEQ ID NO: 1 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 2 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 3 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 4 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 6 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID NO: 7 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID NO: 8 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID NO: 9 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID NO: 46 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 48; la primera secuencia es SEQ ID NO: 47 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 48; la primera secuencia es SEQ ID NO: 57 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 59; la primera secuencia es SEQ ID NO: 58 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 59; la primera secuencia es SEQ ID NO: 60 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 62; la primera secuencia es SEQ ID NO: 61 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 62; la primera secuencia es SEQ ID NO: 71 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 73; la

primera secuencia es SEQ ID NO: 72 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 73; la primera secuencia es SEQ ID NO: 74 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 76; la primera secuencia es SEQ ID NO: 75 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 76; la primera secuencia es SEQ ID NO: 85 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 87; la primera secuencia es SEQ ID NO: 86 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 87; la primera secuencia es SEQ ID NO: 88 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 90; la primera secuencia es SEQ ID NO: 89 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 90; la primera secuencia es SEQ ID NO: 251 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 252; la primera secuencia es SEQ ID NO: 253 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 254; la primera secuencia es SEQ ID NO: 255 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 256; la primera secuencia es SEQ ID NO: 257 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 258; la primera secuencia es SEQ ID NO: 259 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 260; la primera secuencia es SEQ ID NO: 261 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 262; la primera secuencia es SEQ ID NO: 263 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 264; la primera secuencia es SEQ ID NO: 265 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 266; la primera secuencia es SEQ ID NO: 267 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 268; la primera secuencia es SEQ ID NO: 269 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 270; la primera secuencia es SEQ ID NO: 271 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 272; la primera secuencia es SEQ ID NO: 273 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 274; la primera secuencia es SEQ ID NO: 275 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 276; la primera secuencia es SEQ ID NO: 277 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 278; la primera secuencia es SEQ ID NO: 279 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 280; la primera secuencia es SEQ ID NO: 281 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 282; la primera secuencia es SEQ ID NO: 283 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 284; la primera secuencia es SEQ ID NO: 285 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 286; la primera secuencia es SEQ ID NO: 287 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 288; la primera secuencia es SEQ ID NO: 289 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 290; la primera secuencia es SEQ ID NO: 299 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 300; la primera secuencia es SEQ ID NO: 493 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 494; la primera secuencia es SEQ ID NO: 717 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 718; la primera secuencia es SEQ ID NO: 719 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 720; la primera secuencia es SEQ ID NO: 721 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 722; la primera secuencia es SEQ ID NO: 723 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 724; o la primera secuencia es SEQ ID NO: 757 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 758.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que

comprende una cadena pesada que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una primera secuencia y una cadena ligera que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una segunda secuencia, en donde: la primera secuencia es SEQ ID NO: 1 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 2 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 3 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 4 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 6 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID NO: 7 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID NO: 8 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID NO: 9 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID NO: 85 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 87; la primera secuencia es SEQ ID NO: 86 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 87; la primera secuencia es SEQ ID NO: 88 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 90; la primera secuencia es SEQ ID NO: 89 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 90; la primera secuencia es SEQ ID NO: 251 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 252; la primera secuencia es SEQ ID NO: 253 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 254; la primera secuencia es SEQ ID NO: 255 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 256; la primera secuencia es SEQ ID NO: 257 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 258; la primera secuencia es SEQ ID NO: 259 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 260; la primera secuencia es SEQ ID NO: 261 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 262; la primera secuencia es SEQ ID NO: 263 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 264; la primera secuencia es SEQ ID NO: 265 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 266; la primera secuencia es SEQ ID NO: 267 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 268; la primera secuencia es SEQ ID NO: 269 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 270; la primera secuencia es SEQ ID NO: 271 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 272; la primera secuencia es SEQ ID NO: 273 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 274; la primera secuencia es SEQ ID NO: 275 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 276; la primera secuencia es SEQ ID NO: 277 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 278; la primera secuencia es SEQ ID NO: 279 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 280; la primera secuencia es SEQ ID NO: 281 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 282; la primera secuencia es SEQ ID NO: 283 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 284; la primera secuencia es SEQ ID NO: 285 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 286; la primera secuencia es SEQ ID NO: 287 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 288; la primera secuencia es SEQ ID NO: 289 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 290; la primera secuencia es SEQ ID NO: 717 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 718; la primera secuencia es SEQ ID NO: 719 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 720; la primera

secuencia es SEQ ID NO: 721 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 722; o la primera secuencia es SEQ ID NO: 723 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 724.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que comprende una cadena pesada que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una primera secuencia y una cadena ligera que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una segunda secuencia, en donde: la primera secuencia es SEQ ID NO: 1 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 2 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 3 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 4 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 6 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID NO: 7 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID NO: 8 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID NO: 9 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID NO: 85 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 87; la primera secuencia es SEQ ID NO: 86 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 87; la primera secuencia es SEQ ID NO: 88 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 90; la primera secuencia es SEQ ID NO: 89 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 90; la primera secuencia es SEQ ID NO: 251 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 252; la primera secuencia es SEQ ID NO: 253 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 254; la primera secuencia es SEQ ID NO: 255 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 256; la primera secuencia es SEQ ID NO: 257 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 258; la primera secuencia es SEQ ID NO: 259 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 260; la primera secuencia es SEQ ID NO: 261 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 262; la primera secuencia es SEQ ID NO: 263 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 264; la primera secuencia es SEQ ID NO: 265 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 266; la primera secuencia es SEQ ID NO: 267 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 268; la primera secuencia es SEQ ID NO: 269 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 270; la primera secuencia es SEQ ID NO: 271 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 272; la primera secuencia es SEQ ID NO: 273 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 274; la primera secuencia es SEQ ID NO: 275 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 276; la primera secuencia es SEQ ID NO: 277 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 278; la primera secuencia es SEQ ID NO: 279 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 280; la primera secuencia es SEQ ID NO: 281 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 282; la primera secuencia es SEQ ID NO: 283 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 284; la primera secuencia es SEQ ID NO: 285 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 286; la primera secuencia es SEQ ID NO: 287 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 288; o la primera

secuencia es SEQ ID NO: 289 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 290.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que comprende una cadena pesada que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una primera secuencia y una cadena ligera que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una segunda secuencia, en donde: la primera secuencia es SEQ ID NO: 1 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 2 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 3 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 4 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5; la primera secuencia es SEQ ID NO: 6 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID NO: 7 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; la primera secuencia es SEQ ID NO: 8 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10; o la primera secuencia es SEQ ID NO: 9 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 10.

En algunas modalidades, el resto L es un anticuerpo que comprende una cadena pesada que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una primera secuencia y una cadena ligera que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con una segunda secuencia, en donde: la primera secuencia es SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 4 y la segunda secuencia es SEQ ID NO: 5.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende una cadena pesada con al menos un 85 % de identidad de secuencia con la primera secuencia y la cadena ligera tiene al menos un 85 % de identidad de secuencia con la segunda secuencia. En algunos casos, la cadena pesada tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con la primera secuencia y la cadena ligera tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con la segunda secuencia. En algunos casos, la cadena pesada tiene al menos un 95 % de identidad de secuencia con la primera secuencia y la cadena ligera tiene al menos un 95 % de identidad de secuencia con la segunda secuencia. En algunos casos, la cadena pesada tiene al menos un 98 % de identidad de secuencia con la primera secuencia y la cadena ligera tiene al menos un 98 % de identidad de secuencia con la segunda secuencia. En algunos casos, la cadena pesada tiene al menos un 99 % de identidad de secuencia con la primera secuencia y la cadena ligera tiene al menos un 99 % de identidad de secuencia con la segunda secuencia. En algunos casos, la cadena pesada comprende la primera secuencia y la cadena ligera comprende la segunda secuencia.

(vii) Regiones determinantes de complementariedad

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que comprende CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 que comprenden al menos 80 % de identidad de secuencia con: SEQ ID NO: 13, 14, 15, 16, 17 y 18, respectivamente (es decir, CDR-H1 tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 13, CDR-H2 tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 14, CDR-H3 tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 15, CDR-L1 tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 16, CDR-L2 tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 17, y CDR-L3 tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 18); SEQ ID NO: 21, 22, 23, 24, 25 y 26, respectivamente; SEQ ID NO: 38, 39, 40, 41, 42 y 43, respectivamente; SEQ ID NO: 49, 50, 51, 52, 53 y 54, respectivamente; SEQ ID NO: 63, 64, 65, 66, 67 y 68, respectivamente; SEQ ID NO: 77, 78, 79, 80, 81 y 82, respectivamente; SEQ ID NO: 91, 92, 93, 94, 95 y 96, respectivamente; SEQ ID NO: 99, 100, 101, 102, 103 y 104, respectivamente; SEQ ID NO: 107, 108, 109, 110, 111 y 112, respectivamente; SEQ ID NO: 115, 116, 117, 118, 119 y 120, respectivamente; SEQ ID NO: 123, 124, 125, 126, 127 y 128, respectivamente; SEQ ID NO: 131, 132, 133, 134, 135 y 136, respectivamente; SEQ ID NO: 139, 140, 141, 142, 143 y 144, respectivamente; SEQ ID NO: 147, 148, 149, 150, 151 y 152, respectivamente; SEQ ID NO: 155, 156, 157, 158, 159 y 160, respectivamente; SEQ ID NO: 163, 164, 165, 166, 167 y 168, respectivamente; SEQ ID NO: 171, 172, 173, 174, 175 y 176, respectivamente; SEQ ID NO: 179, 180, 181, 182, 183 y 184, respectivamente; SEQ ID NO: 187, 188, 189, 190, 191 y 192, respectivamente; SEQ ID NO: 195, 196, 197, 198, 199 y 200, respectivamente; SEQ ID NO: 203, 204, 205, 206, 207 y 208, respectivamente; SEQ ID NO: 211, 212, 213, 214, 215 y 216, respectivamente; SEQ ID NO: 219, 220, 221, 222, 223 y 224, respectivamente; SEQ ID NO: 227, 228, 229, 230, 231 y 232, respectivamente; SEQ ID NO: 235, 236, 237, 238, 239 y 240, respectivamente; SEQ ID NO: 243, 244, 245, 246, 247 y 248, respectivamente; SEQ ID NO: 291, 292, 293, 294, 295 y 296, respectivamente; SEQ ID NO: 301, 302, 303, 304, 305 y 306, respectivamente; SEQ ID NO: 309, 310, 311, 312, 313 y 314, respectivamente; SEQ ID NO: 317, 318, 319, 320, 321 y 322, respectivamente; SEQ ID NO: 325, 326, 327, 328, 329 y 330, respectivamente; SEQ ID NO: 333, 334, 335, 336, 337 y 338, respectivamente; SEQ ID NO: 341, 342, 343, 344, 345 y 346, respectivamente; SEQ ID NO: 349, 350, 351, 352, 353 y 354, respectivamente; SEQ ID NO: 357, 358, 359, 360, 361 y 362, respectivamente; SEQ ID NO: 365, 366, 367, 368, 369 y 370, respectivamente; SEQ ID NO: 373, 374, 375, 376, 377 y 378, respectivamente; SEQ ID NO: 381, 382, 383, 384, 385 y 386, respectivamente; SEQ ID NO: 389, 390, 391, 392, 393 y 394, respectivamente; SEQ ID NO: 397, 398, 399, 400, 401 y 402,

respectivamente; SEQ ID NO: 405, 406, 407, 408, 409 y 410, respectivamente; SEQ ID NO: 413, 414, 415, 416, 417 y 418, respectivamente; SEQ ID NO: 421, 422, 423, 424, 425 y 426, respectivamente; SEQ ID NO: 429, 430, 431, 432, 433 y 434, respectivamente; SEQ ID NO: 437, 438, 439, 440, 441 y 442, respectivamente; SEQ ID NO: 445, 446, 447, 448, 449 y 450, respectivamente; SEQ ID NO: 453, 454, 455, 456, 457 y 458, respectivamente; SEQ ID NO: 461, 462, 463, 464, 465 y 466, respectivamente; SEQ ID NO: 469, 470, 471, 472, 473 y 474, respectivamente; SEQ ID NO: 477, 478, 479, 480, 481 y 482, respectivamente; SEQ ID NO: 485, 486, 487, 488, 489 y 490, respectivamente; SEQ ID NO: 495, 496, 497, 498, 499 y 500, respectivamente; SEQ ID NO: 503, 504, 505, 506, 507 y 508, respectivamente; SEQ ID NO: 511, 512, 513, 514, 515 y 516, respectivamente; SEQ ID NO: 519, 520, 521, 522, 523 y 524, respectivamente; SEQ ID NO: 527, 528, 529, 530, 531 y 532, respectivamente; SEQ ID NO: 535, 536, 537, 538, 539 y 540, respectivamente; SEQ ID NO: 543, 544, 545, 546, 547 y 548, respectivamente; SEQ ID NO: 551, 552, 553, 554, 555 y 556, respectivamente; SEQ ID NO: 559, 560, 561, 562, 563 y 564, respectivamente; SEQ ID NO: 567, 568, 569, 570, 571 y 572, respectivamente; SEQ ID NO: 575, 576, 577, 578, 579 y 580, respectivamente; SEQ ID NO: 583, 584, 585, 586, 587 y 588, respectivamente; SEQ ID NO: 591, 592, 593, 594, 595 y 596, respectivamente; SEQ ID NO: 599, 600, 601, 602, 603 y 604, respectivamente; SEQ ID NO: 607, 608, 609, 610, 611 y 612, respectivamente; SEQ ID NO: 615, 616, 617, 618, 619 y 620, respectivamente; SEQ ID NO: 623, 624, 625, 626, 627 y 628, respectivamente; SEQ ID NO: 631, 632, 633, 634, 635 y 636, respectivamente; SEQ ID NO: 639, 640, 641, 642, 643 y 644, respectivamente; SEQ ID NO: 647, 648, 649, 650, 651 y 652, respectivamente; SEQ ID NO: 655, 656, 657, 658, 659 y 660, respectivamente; SEQ ID NO: 663, 664, 665, 666, 667 y 668, respectivamente; SEQ ID NO: 671, 672, 673, 674, 675 y 676, respectivamente; SEQ ID NO: 679, 680, 681, 682, 683 y 684, respectivamente; SEQ ID NO: 687, 688, 689, 690, 691 y 692, respectivamente; SEQ ID NO: 695, 696, 697, 698, 699 y 700, respectivamente; SEQ ID NO: 705, 706, 707, 708, 709 y 710, respectivamente; SEQ ID NO: 725, 726, 727, 728, 729 y 730, respectivamente; SEQ ID NO: 733, 734, 735, 736, 737 y 738, respectivamente; SEQ ID NO: 741, 742, 743, 744, 745 y 746, respectivamente; SEQ ID NO: 749, 750, 751, 752, 753 y 754, respectivamente; SEQ ID NO: 759, 760, 761, 762, 763 y 764, respectivamente; SEQ ID NO: 767, 768, 769, 770, 771 y 772, respectivamente; SEQ ID NO: 775, 776, 777, 778, 779 y 780, respectivamente; SEQ ID NO: 783, 784, 785, 786, 787 y 788, respectivamente; SEQ ID NO: 791, 792, 793, 794, 795 y 796, respectivamente; SEQ ID NO: 799, 800, 801, 802, 803 y 804, respectivamente; SEQ ID NO: 807, 808, 809, 810, 811 y 812, respectivamente; SEQ ID NO: 815, 816, 817, 818, 819 y 820, respectivamente; SEQ ID NO: 823, 824, 825, 826, 827 y 828, respectivamente; SEQ ID NO: 831, 832, 833, 834, 835 y 836, respectivamente; SEQ ID NO:

839, 840, 841, 842, 843 y 844, respectivamente; SEQ ID NO: 847, 848, 849, 850, 851 y 852, respectivamente; SEQ ID NO: 855, 856, 857, 858, 859 y 860, respectivamente; SEQ ID NO: 863, 864, 865, 866, 867 y 868, respectivamente; SEQ ID NO: 871, 872, 873, 874, 875 y 876, respectivamente; SEQ ID NO: 879, 880, 881, 882, 883 y 884, respectivamente; SEQ ID NO: 887, 888, 889, 890, 891 y 892, respectivamente; SEQ ID NO: 895, 896, 897, 898, 899 y 900, respectivamente; SEQ ID NO: 903, 904, 905, 906, 907 y 908, respectivamente; SEQ ID NO: 911, 912, 913, 914, 915 y 916, respectivamente; SEQ ID NO: 919, 920, 921, 922, 923 y 924, respectivamente; SEQ ID NO: 927, 928, 929, 930, 931 y 932, respectivamente; SEQ ID NO: 935, 936, 937, 938, 939 y 940, respectivamente; SEQ ID NO: 945, 946, 947, 948, 949 y 950, respectivamente; SEQ ID NO: 953, 954, 955, 956, 957 y 958, respectivamente; SEQ ID NO: 961, 962, 963, 964, 965 y 966, respectivamente; SEQ ID NO: 969, 970, 971, 972, 973 y 974, respectivamente; SEQ ID NO: 977, 978, 979, 980, 981 y 982, respectivamente; SEQ ID NO: 985, 986, 987, 988, 989 y 990, respectivamente; SEQ ID NO: 997, 998, 999, 1000, 1001 y 1002, respectivamente; SEQ ID NO: 1005, 1006, 1007, 1008, 1009 y 1010, respectivamente; SEQ ID NO: 1013, 1014, 1015, 1016, 1017 y 1018, respectivamente; SEQ ID NO: 1021, 1022, 1023, 1024, 1025 y 1026, respectivamente; SEQ ID NO: 1029, 1030, 1031, 1032, 1033 y 1034, respectivamente; o SEQ ID NO: 1037, 1038, 1039, 1040, 1041 y 1042, respectivamente.

En algunos casos, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo dirigido a un punto de control inmunitario seleccionado del grupo que consiste en PDL1, B7H4, B7H3 y TIGIT. Por ejemplo, en algunos casos, el anticuerpo comprende CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia con: SEQ ID NO: 13, 14, 15, 16, 17 y 18, respectivamente; SEQ ID NO: 77, 78, 79, 80, 81 y 82, respectivamente; SEQ ID NO: 91, 92, 93, 94, 95 y 96, respectivamente; SEQ ID NO: 99, 100, 101, 102, 103 y 104, respectivamente; SEQ ID NO: 107, 108, 109, 110, 111 y 112, respectivamente; SEQ ID NO: 115, 116, 117, 118, 119 y 120, respectivamente; SEQ ID NO: 123, 124, 125, 126, 127 y 128, respectivamente; SEQ ID NO: 131, 132, 133, 134, 135 y 136, respectivamente; SEQ ID NO: 139, 140, 141, 142, 143 y 144, respectivamente; SEQ ID NO: 147, 148, 149, 150, 151 y 152, respectivamente; SEQ ID NO: 155, 156, 157, 158, 159 y 160, respectivamente; SEQ ID NO: 163, 164, 165, 166, 167 y 168, respectivamente; SEQ ID NO: 171, 172, 173, 174, 175 y 176, respectivamente; SEQ ID NO: 179, 180, 181, 182, 183 y 184, respectivamente; SEQ ID NO: 187, 188, 189, 190, 191 y 192, respectivamente; SEQ ID NO: 195, 196, 197, 198, 199 y 200, respectivamente; SEQ ID NO: 203, 204, 205, 206, 207 y 208, respectivamente; SEQ ID NO: 211, 212, 213, 214, 215 y 216, respectivamente; SEQ ID NO: 219, 220, 221, 222, 223 y 224, respectivamente; SEQ ID NO: 227, 228, 229, 230, 231 y 232, respectivamente; SEQ ID NO: 235, 236, 237, 238, 239 y 240, respectivamente; SEQ ID NO:

243, 244, 245, 246, 247 y 248, respectivamente; SEQ ID NO: 623, 624, 625, 626, 627 y 628, respectivamente; SEQ ID NO: 631, 632, 633, 634, 635 y 636, respectivamente; SEQ ID NO: 639, 640, 641, 642, 643 y 644, respectivamente; SEQ ID NO: 647, 648, 649, 650, 651 y 652, respectivamente; SEQ ID NO: 655, 656, 657, 658, 659 y 660, respectivamente; SEQ ID NO: 663, 664, 665, 666, 667 y 668, respectivamente; SEQ ID NO: 671, 672, 673, 674, 675 y 676, respectivamente; SEQ ID NO: 679, 680, 681, 682, 683 y 684, respectivamente; SEQ ID NO: 687, 688, 689, 690, 691 y 692, respectivamente; SEQ ID NO: 695, 696, 697, 698, 699 y 700, respectivamente; SEQ ID NO: 705, 706, 707, 708, 709 y 710, respectivamente; o SEQ ID NO: 1021, 1022, 1023, 1024, 1025 y 1026, respectivamente.

En algunas modalidades, los CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 comprenden al menos un 85 % de identidad de secuencia con las respectivas 6 secuencias indicadas. En algunos casos, los CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 comprenden cada uno al menos un 90 % de identidad de secuencia con las 6 respectivas secuencias indicadas. En algunos casos, los CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 comprenden cada uno al menos un 95 % de identidad de secuencia con las 6 respectivas secuencias indicadas. En algunos casos, los CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 comprenden cada uno como máximo una mutación relativa a las 6 respectivas secuencias indicadas.

(viii) Anticuerpos ejemplares

En algunos casos, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a PDL1. PDL1 se expresa en una amplia gama de cánceres, así como en ciertas células inmunitarias, y a menudo sirve como mecanismo primario para la supresión inmunitaria en microambientes tumorales. El agonismo PDL1 de PD-1 puede actuar como punto de control inmunitario, disminuyendo la infiltración tumoral de linfocitos y la proliferación y señalización mediadas por receptores de células T. Mientras que el antagonismo de PDL1 puede revertir la inmunosupresión, el direccionamiento a PDL1 también puede localizar los tratamientos en los sitios de los cánceres, permitiendo que los fármacos se dirijan selectivamente a las células cancerosas o estimulen las respuestas inmunitarias en presencia de tumores.

En algunas modalidades, el compuesto 3,1 comprende un anticuerpo anti-PDL1 que comprende CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 que comprenden al menos 80 % de identidad de secuencia, al menos 85 % de identidad de secuencia, al menos 90 % de identidad de secuencia, al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 % de identidad de secuencia a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 13, 14, 15, 16, 17 y 18

respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 cada uno de los cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 13, 14, 15, 16, 17 y 18, respectivamente. En algunas modalidades, se proporciona un conjugado ligando-fármaco correspondiente al compuesto 3,1 de la Tabla 3 en donde L comprende cualquiera de los anticuerpos anti-PDL1 descritos anteriormente o L comprende una secuencia de aminoácidos con al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 13, 14, 15, 16, 17 o 18.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de los SEQ ID NO: 1-4 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5. En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5. En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5. En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5. En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99% idéntica a la secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 4 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de los SEQ ID NO: 6-9 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10. En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 6 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10. En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10. En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 8 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10. En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a EphA2. En algunas modalidades, el anticuerpo comprende CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 que comprenden las secuencias de aminoácidos que son al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idénticas a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 21, 22, 23, 24, 25 y 26, respectivamente.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-EphA2 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-EphA2 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 o SEQ ID NO: 30 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-EphA2 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 o SEQ ID NO: 33 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-EphA2 comprende una cadena pesada que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35 o SEQ ID NO: 36 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37. En algunas modalidades, el

anticuerpo es h1C1 o 1C1.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-EphA2 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28.

En algunas modalidades, el resto L del componente 3,1 comprende un anticuerpo que se une a CD30. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 38, 39, 40, 41, 42 y 43, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 38, 39, 40, 41, 42 y 43, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 46 ó 47 y una cadena ligera que comprenda una secuencia de aminoácidos que sea al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90%, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a CD228. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de

secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 49, 50, 51, 52, 53 y 54, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 49, 50, 51, 52, 53 y 54, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD228 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD228 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 57 o 58 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 % o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD228 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 60 o 61 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 % al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a avB6. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 63, 64, 65, 66, 67 y 68, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 63, 64, 65, 66, 67 y 68, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-H2A2 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ

ID NO: 69 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-H2A2 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 71 o 72 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 % al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-H2A2 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 74 o 75 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 % al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-avB6 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-avB6 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 71 o 72 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 % al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-avB6 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 74 o 75 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 % al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a B7H4. En algunos casos, el anticuerpo comprende un conjunto de secuencias CDR

(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, respectivamente) de las cuales cada secuencia comprende al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia, al menos un 95 % o un 100 % de identidad de secuencia con secuencias de aminoácidos de un conjunto de secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 77-82, SEQ ID NOs: 91-96, SEQ ID NOs: 99-104, SEQ ID NOs: 107-112, SEQ ID NOs: 115-120, SEQ ID NOs: 123-128, SEQ ID NOs: 131-136, SEQ ID NOs: 139-144, SEQ ID NOs: 147-152, SEQ ID NOs: 155-160, SEQ ID NOs: 163-168, SEQ ID NOs: 171-176, SEQ ID NOs: 179-184, SEQ ID NOs: 187-192, SEQ ID NOs: 195-200, SEQ ID NOs: 203-208, SEQ ID NOs: 211-216, SEQ ID NOs: 219-224, SEQ ID NOs: 227-232, SEQ ID NOs: 235-240, y SEQ ID NOs: 243-248. En algunos casos, el anticuerpo comprende un conjunto de secuencias CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3, respectivamente) cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a una secuencia de aminoácidos de un conjunto de secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 77-82, SEQ ID NOs: 91-96, SEQ ID NOs: 99-104, SEQ ID NOs: 107-112, SEQ ID NOs: 115-120, SEQ ID NOs: 123-128, SEQ ID NOs: 131-136, SEQ ID NOs: 139-144, SEQ ID NOs: 147-152, SEQ ID NOs: 155-160, SEQ ID NOs: 163-168, SEQ ID NOs: 171-176, SEQ ID NOs: 179-184, SEQ ID NOs: 187-192, SEQ ID NOs: 195-200, SEQ ID NOs: 203-208, SEQ ID NOs: 211-216, SEQ ID NOs: 219-224, SEQ ID NOs: 227-232, SEQ ID NOs: 235-240, y SEQ ID NOs: 243-248. En algunos casos, el anticuerpo anti-B7H4 comprende una cadena pesada y una cadena ligera que comprenden secuencias de aminoácidos que son al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, al menos 99 %, o al menos 100 % idénticas a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 85 y 87, SEQ ID NO: 86 y 87, SEQ ID NO: 88 y 90, SEQ ID NO: 89 y 90, SEQ ID NO: 251 y 252, SEQ ID NO: 253 y 254, SEQ ID NO: 255 y 256, SEQ ID NO: 257 y 258, SEQ ID NO: 259 y 260, SEQ ID NO: 261 y 262, SEQ ID NO: 263 y 264, SEQ ID NO: 265 y 266, SEQ ID NO: 267 y 268, SEQ ID NO: 269 y 270, SEQ ID NO: 271 y 272, SEQ ID NO: 273 y 274, SEQ ID NO: 275 y 276, SEQ ID NO: 277 y 278, SEQ ID NO: 279 y 280, SEQ ID NO: 281 y 282, SEQ ID NO: 283 y 284, SEQ ID NO: 285 y 286, SEQ ID NO: 287 y 288, o SEQ ID NO: 289 y 290, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-B7H4 comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera que comprenden secuencias de aminoácidos que son al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, al menos 99 %, o al menos 100 % idénticas a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 83 y 84, SEQ ID NO: 97 y 98, SEQ ID NO: 105 y 106, SEQ ID NO: 113 y 114, SEQ ID NO: 121 y 122, SEQ ID NO: 129 y 130, SEQ ID NO: 137 y 138, SEQ ID NO: 153 y 154, SEQ ID NO: 161 y 162,

SEQ ID NO: 169 y 170, SEQ ID NO: 177 y 178, SEQ ID NO: 185 y 186, SEQ ID NO: 193 y 194, SEQ ID NO: 201 y 202, SEQ ID NO: 209 y 210, SEQ ID NO: 217 y 218, SEQ ID NO: 225 y 226, SEQ ID NO: 233 y 234, SEQ ID NO: 241 y 242, o SEQ ID NO: 249 y 250, respectivamente.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a CD70. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 291, 292, 293, 294, 295 y 296, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 291, 292, 293, 294, 295 y 296, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD70 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 297 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 298. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD70 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 299 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 300.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a TROP2. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 301, 302, 303, 304, 305 y 306, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 301, 302, 303, 304, 305 y 306, respectivamente. En algunos

casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a TROP2. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 309, 310, 311, 312, 313 y 314 respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 309, 310, 311, 312, 313 y 314, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-TROP2 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 307 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 308. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-TROP2 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 315 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 316.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a MICA. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 317, 318, 319, 320, 321 y 322, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 317, 318, 319, 320, 321 y 322, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 325, 326, 327, 328, 329 y 330, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias

CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 325, 326, 327, 328, 329 y 330, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 333, 334, 335, 336, 337 y 338, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 333, 334, 335, 336, 337 y 338, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 341, 342, 343, 344, 345 y 346, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 341, 342, 343, 344, 345 y 346, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-MICA comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 323 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 324. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-MICA comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 331 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 332. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-MICA comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 340 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al

menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 340. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-MICA comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 347 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 348.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a CD51. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 349, 350, 351, 352, 353 y 354, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 349, 350, 351, 352, 353 y 354, respectivamente. En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a CD51. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 357, 358, 359, 360, 361 y 362, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 357, 358, 359, 360, 361 y 362, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD51 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 355 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 356. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD51 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 363 y una región

variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 364.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a gpA33. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 365, 366, 367, 368, 369 y 370, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 365, 366, 367, 368, 369 y 370, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-gpA33 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 371 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 372.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a IL1Rap. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 373, 374, 375, 376, 377 y 378, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 373, 374, 375, 376, 377 y 378, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-IL1Rap comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 379 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 380.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a EpCAM. En algunos casos, el anticuerpo comprende un conjunto de secuencias CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, respectivamente) de las cuales cada secuencia comprende al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia, al menos un 95 % o un 100 % de identidad de secuencia con secuencias de aminoácidos de un conjunto de secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 381-386, SEQ ID NOs: 389-394, SEQ ID NOs: 397-402, SEQ ID NOs: 405-410, SEQ ID NOs: 413-418, o SEQ ID NOs: 421-426. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-EpCAM comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera que comprenden secuencias de aminoácidos que son al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, al menos 99 %, o al menos 100 % idénticas a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 387 y 388, SEQ ID NO: 395 y 396, SEQ ID NO: 403 y 404, SEQ ID NO: 411 y 412, SEQ ID NO: 419 y 420, o SEQ ID NO: 427 y 428, respectivamente.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a CD352. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 429, 430, 431, 432, 433 y 434, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 429, 430, 431, 432, 433 y 434, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD352 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 435 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 436.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a CS1. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos

de SEQ ID NOs: 437, 438, 439, 440, 441 y 442, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 437, 438, 439, 440, 441 y 442, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CS1 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 443 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 444.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a CD38. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 445, 446, 447, 448, 449 y 450, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 445, 446, 447, 448, 449 y 450, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD38 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 451 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 452.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a CD25. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 453, 454, 455, 456, 457 y 458, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 453, 454, 455, 456, 457 y 458, respectivamente. En algunas

modalidades, el anticuerpo anti-CD25 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 459 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 460.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a ADAM9. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 461, 462, 463, 464, 465 y 466, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 461, 462, 463, 464, 465 y 466, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 469, 470, 471, 472, 473 y 474, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 469, 470, 471, 472, 473 y 474, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ADAM9 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 467 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 468. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ADAM9 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 475 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 476.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a CD59. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 477, 478, 479, 480, 481 y 482, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 477, 478, 479, 480, 481 y 482, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD59 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 483 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 484.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a CD19. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 485, 486, 487, 488, 489 y 490, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 485, 486, 487, 488, 489 y 490, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD19 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 491 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 492. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD19 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 493 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %

o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 494.

En algunas modalidades, el resto L del componente 3,1 comprende un anticuerpo que se une a CD138. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 495, 496, 497, 498, 499 y 500, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 495, 496, 497, 498, 499 y 500, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD138 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 501 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 502.

En algunas modalidades, el resto L del componente 3,1 comprende un anticuerpo que se une a CD166. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 503, 504, 505, 506, 507 y 508, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 503, 504, 505, 506, 507 y 508, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD166 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 509 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 510.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a CD56. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2,

CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 511, 512, 513, 514, 515 y 516, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 511, 512, 513, 514, 515 y 516, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD56 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 517 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 518.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a CD74. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 519, 520, 521, 522, 523 y 524, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 519, 520, 521, 522, 523 y 524, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD74 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 525 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 526.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a CEACAM5. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 527, 528, 529, 530, 531 y 532, respectivamente. En algunos

casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 527, 528, 529, 530, 531 y 532, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CEACAM5 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 533 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 534.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a CanAg. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 535, 536, 537, 538, 539 y 540, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 535, 536, 537, 538, 539 y 540, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CanAg comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 541 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 542.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a DLL-3. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 543, 544, 545, 546, 547 y 548, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 543, 544, 545, 546, 547 y 548, respectivamente. En algunas

modalidades, el anticuerpo anti-DLL-3 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 549 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 550.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a DPEP-3. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 551, 552, 553, 554, 555 y 556, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 551, 552, 553, 554, 555 y 556, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-DPEP-3 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 557 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 558.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une al EGFR. En algunos casos, el anticuerpo comprende un conjunto de secuencias CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, respectivamente) de las cuales cada secuencia comprende al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia, al menos un 95 % o un 100 % de identidad de secuencia con secuencias de aminoácidos de un conjunto de secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 559-564, SEQ ID NOs: 567-572, SEQ ID NOs: 575-580, y SEQ ID NOs: 895-900. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-EGFR comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera que comprenden secuencias de aminoácidos que son al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, al menos 99 %, o al menos 100 % idénticas a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 565 y 566, SEQ ID NO: 573 y 574, SEQ ID NO: 581 y 582, o SEQ ID NO: 901 y 902, respectivamente.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a FRa. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 583, 584, 585, 586, 587 y 588, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 583, 584, 585, 586, 587 y 588, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 591, 592, 593, 594, 595 y 596, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 591, 592, 593, 594, 595 y 596, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-FRa comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 589 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 590. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-FRa comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 597 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 598.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a MUC-1. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 599, 600, 601, 602, 603 y 604, respectivamente. En algunos casos, el

anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 599, 600, 601, 602, 603 y 604, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-MUC-1 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 605 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 606.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a la Mesotelina. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 607, 608, 609, 610, 611 y 612, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 607, 608, 609, 610, 611 y 612, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-mesotelina comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 613 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 614.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a ROR-1. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 615, 616, 617, 618, 619 y 620, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 615, 616, 617, 618, 619 y 620, respectivamente. En algunas

modalidades, el anticuerpo anti-ROR-1 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 621 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 622.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a B7H3. En algunos casos, el anticuerpo comprende un conjunto de secuencias CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, respectivamente) de las cuales cada secuencia comprende al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia, al menos un 95 % o un 100 % de identidad de secuencia con secuencias de aminoácidos de un conjunto de secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 623-628, SEQ ID NOs: 631-636, SEQ ID NOs: 639-644, SEQ ID NOs: 647-652, SEQ ID NOs: 655-660, SEQ ID NOs: 663-668, SEQ ID NOs: 671-676, SEQ ID NOs: 679-684, SEQ ID NOs: 687-692, SEQ ID NOs: 695-700, y SEQ ID NOs: 705-710. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-B7H3 comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera que comprenden secuencias de aminoácidos que son al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, al menos 99 %, o al menos 100 % idénticas a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 629 y 630, SEQ ID NOs: 637 y 638, SEQ ID NOs: 645 y 646, SEQ ID NOs: 653 y 654, SEQ ID NOs: 661 y 662, SEQ ID NOs: 669 y 670, SEQ ID NOs: 677 y 678, SEQ ID NOs: 685 y 686, SEQ ID NOs: 693 y 694, SEQ ID NOs: 701 y 702, SEQ ID NOs: 703 y 704, SEQ ID NOs: 711 y 712, SEQ ID NOs: 713 y 714, y SEQ ID NOs: 715 y 716, respectivamente.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a HER3. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-HER3 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 717 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 718. En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a HER3. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-HER3 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos

90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 719 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 720. En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a HER3. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-HER3 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 721 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 722. En algunos casos, un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une a HER3. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-HER3 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 723 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 724.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a PTK7. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 725, 726, 727, 728, 729 y 730, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 725, 726, 727, 728, 729 y 730, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 733, 734, 735, 736, 737 y 738, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 733, 734, 735, 736, 737 y 738, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende

secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 741, 742, 743, 744, 745 y 746, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 741, 742, 743, 744, 745 y 746, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-PTK7 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 731 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 732. En algunos casos, el anticuerpo anti-PTK7 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 739 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 740. En algunos casos, el anticuerpo anti-PTK7 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 747 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 748.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a ZIP6. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 749, 750, 751, 752, 753 y 754, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 749, 750, 751, 752, 753 y 754, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo anti-ZIP6 comprende una región variable de cadena pesada que

comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 755 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 756. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ZIP6 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 757 y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 758.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a la Integrina αvβ6. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 759, 760, 761, 762, 763 y 764, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 759, 760, 761, 762, 763 y 764, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-integrina αvβ6 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 765 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 766.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a CD48. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 767, 768, 769, 770, 771 y 772, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3,

cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 767, 768, 769, 770, 771 y 772, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD48 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 773 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 774.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une al IGF-1R. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 775, 776, 777, 778, 779 y 780, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 775, 776, 777, 778, 779 y 780, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-IGF-1R comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 781 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 782.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a Claudina-18,2. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 783, 784, 785, 786, 787 y 788, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 783, 784, 785, 786, 787 y 788, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al

menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 791, 792, 793, 794, 795 y 796, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 791, 792, 793, 794, 795 y 796, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-Claudina-18,2 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 789 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 790. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-Claudina-18,2 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 797 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 798.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a la Nectina-4. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 799, 800, 801, 802, 803 y 804, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 799, 800, 801, 802, 803 y 804, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-Nectina-4 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 805 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 806.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a SLTRK6. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 807, 808, 809, 810, 811 y 812, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 807, 808, 809, 810, 811 y 812, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-SLTRK6 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 813 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 814.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a CD142. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 815, 816, 817, 818, 819 y 820, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 815, 816, 817, 818, 819 y 820, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD142 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 821 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 822.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une al antígeno Sialyl-Thomsen-nouveau (STn). En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que

comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 823, 824, 825, 826, 827 y 828, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 823, 824, 825, 826, 827 y 828, respectivamente.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-STn comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 829 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 830.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a CD20. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 831, 832, 833, 834, 835 y 836, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 831, 832, 833, 834, 835 y 836, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD20 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 837 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 838.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a HER2. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de

secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 839, 840, 841, 842, 843 y 844, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 839, 840, 841, 842, 843 y 844, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-HER2 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 845 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 846.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a CD79b. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 847, 848, 849, 850, 851 y 852, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 847, 848, 849, 850, 851 y 852, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD79b comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 853 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 854.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a NaPi2B. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 855, 856, 857, 858, 859 y 860, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de

aminoácidos de SEQ ID NOs: 855, 856, 857, 858, 859 y 860, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD79b comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 861 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 862.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a Muc16. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 863, 864, 865, 866, 867 y 868, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 863, 864, 865, 866, 867 y 868, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-Muc16 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 869 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 870.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a STEAP1. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 871, 872, 873, 874, 875 y 876, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 871, 872, 873, 874, 875 y 876, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-STEAP1 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia

de aminoácidos de SEQ ID NO: 877 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 878.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a BCMA. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 879, 880, 881, 882, 883 y 884, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 879, 880, 881, 882, 883 y 884, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-BCMA comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 885 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 886.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a c-Met. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 887, 888, 889, 890, 891 y 892, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 887, 888, 889, 890, 891 y 892, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-c-Met comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 893 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 893.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto comprende un anticuerpo que se une a SLAMF7. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 903, 904, 905, 906, 907 y 908, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 903, 904, 905, 906, 907 y 908, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-SLAMF7 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 909 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 910.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a C4,4a. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 911, 912, 913, 914, 915 y 916, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 911, 912, 913, 914, 915 y 916, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-C4,4a comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 917 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 918.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a GCC. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de

secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 919, 920, 921, 922, 923 y 924, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 919, 920, 921, 922, 923 y 924, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCC comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 925 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 926.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a Axl. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 927, 928, 929, 930, 931 y 932, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 927, 928, 929, 930, 931 y 932, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-Axl comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 933 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 933.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a la glicoproteína transmembrana NMB (gpNMB). En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 935, 936, 937, 938, 939 y 940, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una

mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 935, 936, 937, 938, 939 y 940, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-gpNMB comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 941 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 942. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-gpNMB comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 943 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 944.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une al receptor de prolactina. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 945, 946, 947, 948, 949 y 950, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 945, 946, 947, 948, 949 y 950, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-receptor de prolactina comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 951 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 952.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une al FGFR2. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de

secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 953, 954, 955, 956, 957 y 958, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 953, 954, 955, 956, 957 y 958, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-FGFR2 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 959 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 960.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a CDCP1. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 961, 962, 963, 964, 965 y 966, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 969, 970, 971, 972, 973 y 974, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 961, 962, 963, 964, 965 y 966, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 969, 970, 971, 972, 973 y 974, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 977, 978, 979, 980, 981 y 982, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 977, 978, 979, 980, 981

y 982, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 985, 986, 987, 988, 989 y 990, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 985, 986, 987, 988, 989 y 990, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CDCP1 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 967 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 968. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CDCP1 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 975 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 976. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CDCP1 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 983 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 984. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CDCP1 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 991 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 992.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a ASCT2. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2,

CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 997, 998, 999, 1000, 1001 y 1002, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 997, 998, 999, 1000, 1001 y 1002, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ASCT2 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 993 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 994. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ASCT2 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 995 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 996. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ASCT2 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1003 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1004.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a CD123. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1005, 1006, 1007, 1008, 1009 y 1010, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1005, 1006, 1007, 1008, 1009 y 1010, respectivamente. En

algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD123 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1011 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1012.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a GPC3. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1013, 1014, 1015, 1016, 1017 y 1018, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1013, 1014, 1015, 1016, 1017 y 1018, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-TIGIT comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1027 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1028.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a TIGIT. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1021, 1022, 1023, 1024, 1025 y 1026, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1021, 1022, 1023, 1024, 1025 y 1026, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-BCMA comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85

%, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1043 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1044.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a CD33. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1029, 1030, 1031, 1032, 1033 y 1034, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1029, 1030, 1031, 1032, 1033 y 1034, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD33 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1035 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1036.

En algunas modalidades, el resto L del compuesto 3,1 comprende un anticuerpo que se une a BCMA. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden al menos un 80 % de identidad de secuencia, al menos un 85 % de identidad de secuencia, al menos un 90 % de identidad de secuencia o al menos un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1037, 1038, 1039, 1040, 1041 y 1042, respectivamente. En algunos casos, el anticuerpo comprende secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, cada una de las cuales comprende como máximo una mutación relativa a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1037, 1038, 1039, 1040, 1041 y 1042, respectivamente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-BCMA comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1043 y una región variable de cadena ligera que comprende una

secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1044.

A lo largo de esta solicitud, a menos que el contexto indique lo contrario, las referencias a un compuesto de Fórmula (I), (I'), (I*), (II), o cualquier subfórmula del mismo, incluyen todos los subgrupos de Fórmula (I), (I'), (I*), (II), o cualquier subfórmula del mismo, definidos en el presente documento, incluyendo todas las subestructuras, subgéneros, preferencias, modalidades, ejemplos y compuestos particulares definidos y/o descritos en el presente documento. Las referencias a un compuesto de Fórmula (I), (I'), (I*), (II), o cualquier subfórmula de los mismos, incluyen formas iónicas, polimorfos, pseudopolimorfos, formas amorfas, solvatos, cocristales, quelatos, isómeros, tautómeros, óxidos (por ejemplo, N-óxidos, S-óxidos), ésteres, profármacos, isótopos y/o formas protegidas de los mismos. En algunas modalidades, las referencias a un compuesto de Fórmula (I), (I'), (I*), (II), o cualquier subfórmula de los mismos, incluyen polimorfos, solvatos, cocristales, isómeros, tautómeros y/u óxidos de los mismos. En algunas modalidades, las referencias a un compuesto de Fórmula (I), (I'), (I*), (II), o cualquier subfórmula de los mismos, incluyen polimorfos, solvatos y/o cocristales de los mismos. En algunas modalidades, las referencias a un compuesto de Fórmula (I), (I'), (I*), (II), o cualquier subfórmula de los mismos, incluyen isómeros, tautómeros y/u óxidos de los mismos. En algunas modalidades, las referencias a un compuesto de Fórmula (I), (I'), (I*), (II), o cualquier subfórmula de los mismos, incluyen solvatos de los mismos. Del mismo modo, el término "sales" incluye los solvatos de sales de compuestos.

Cualquier fórmula dada en el presente documento, tal como la Fórmula (I), (I'), (I*), (II), o cualquier subfórmula de la misma, pretende representar compuestos que tienen estructuras representadas por la fórmula estructural, así como ciertas variaciones o formas. En particular, los compuestos de cualquier fórmula dada en el presente documento pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existir en diferentes formas enantioméricas o diastereoméricas. Todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de la fórmula general, así como sus mezclas en cualquier proporción, se consideran dentro del alcance de la fórmula. Así, cualquier fórmula dada en el presente documento pretende representar un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, una o más formas atropisoméricas y mezclas de las mismas en cualquier proporción. Cuando un compuesto de una de las Tablas 1, 2 o 3 se representa con una configuración estereoquímica particular, también se proporciona en el presente documento cualquier configuración estereoquímica alternativa del compuesto, así como una mezcla de estereoisómeros del compuesto en

cualquier proporción. Por ejemplo, cuando un compuesto de las Tablas 1, 2 o 3 tiene un estereocentro que está en una configuración estereoquímica "S", también se proporciona en el presente documento un enantiómero del compuesto en donde ese estereocentro está en una configuración estereoquímica "R". Del mismo modo, cuando un compuesto de las Tablas 1, 2 o 3 tiene un estereocentro que está en una configuración "R", también se proporciona en el presente documento un enantiómero del compuesto en una configuración estereoquímica "S". También se proporcionan mezclas del compuesto tanto con la configuración estereoquímica "S" y "R". Adicionalemnte, si un compuesto de las Tablas 1, 2 o 3 tiene dos o más estereocentros, también se proporciona cualquier enantiómero o diastereómero del compuesto. Por ejemplo, si un compuesto de las Tablas 1, 2 o 3 contiene un primer estereocentro y un segundo estereocentro con configuraciones estereoquímicas "R" y "R", respectivamente, también se proporcionan estereoisómeros del compuesto que tienen primer y segundo estereocentros con configuraciones estereoquímicas "S" y "S", respectivamente, configuraciones estereoquímicas "S" y "R", respectivamente, y configuraciones estereoquímicas "R" y "S", respectivamente. Si un compuesto de las Tablas 1, 2 o 3 contiene un primer estereocentro y un segundo estereocentro con configuraciones estereoquímicas "S" y "S", respectivamente, también se proporcionan estereoisómeros del compuesto que tienen primer y segundo estereocentros con configuraciones estereoquímicas "R" y "R", respectivamente, configuraciones estereoquímicas "S" y "R", respectivamente, y configuraciones estereoquímicas "R" y "S", respectivamente. Si un compuesto de las Tablas 1, 2 o 3 contiene un primer estereocentro y un segundo estereocentro con configuraciones estereoquímicas "S" y "R", respectivamente, también se proporcionan estereoisómeros del compuesto que tienen primer y segundo estereocentros con configuraciones estereoquímicas "R" y "S", respectivamente, configuraciones estereoquímicas "R" y "R", respectivamente, y configuraciones estereoquímicas "S" y "S", respectivamente. Del mismo modo, si un compuesto de las Tablas 1, 2 o 3 contiene un primer estereocentro y un segundo estereocentro con configuraciones estereoquímicas "R" y "S", respectivamente, también se proporcionan estereoisómeros del compuesto que tienen primer y segundo estereocentros con configuraciones estereoquímicas "S" y "R", respectivamente, configuraciones estereoquímicas "R" y "R", respectivamente, y configuraciones estereoquímicas "S" y "S", respectivamente. Además, ciertas estructuras pueden existir como isómeros geométricos (es decir, isómeros *cis* y *trans*), como tautómeros o como atropisómeros. Adicionalmente, cualquier fórmula dada en el presente documento pretende referirse también a cualquiera de los hidratos, solvatos y formas amorfas y polimórficas de dichos compuestos, y mezclas de los mismos, incluso si dichas formas no se enumeran explícitamente. En algunas

modalidades, el disolvente es agua y los solvatos son hidratos.

Los compuestos representados en el presente documento pueden estar presentes como sales incluso si no se representen las sales, y se entiende que las composiciones y métodos proporcionados en el presente documento abarcan todas las sales y solvatos de los compuestos representados en el presente documento, así como la forma no salina y no solvatada del compuesto, como bien entiende el artesano experto. En algunas modalidades, las sales de los compuestos proporcionados en el presente documento son sales farmacéuticamente aceptables.

Se contemplan modalidades en donde cualquier variación o modalidad de Q, D, Z o Z', A, B, S*, RL, Y, W, L, Z^a, X^b, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^a, R^b, E, X, subíndice n, subíndice n, subíndice q, y/o subíndice p proporcionada en el presente documento se combina con cualquier otra variación o modalidad de Q, D, Z o Z', A, B, S*, RL, Y, W, L, Z^a, X^b, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^a, R^b, E, X, subíndice n, subíndice n, subíndice q, y/o subíndice p, como si cada combinación hubiera sido descrita individual y específicamente.

En algunas modalidades, cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento, tal como un compuesto de Fórmula (I), (I'), (I*), (II), o cualquier subfórmula de los mismos, o un compuesto de cualquiera de las Tablas 1, 2 o 3, o una sal de cualquiera de los anteriores, puede ser deuterado (por ejemplo, un átomo de hidrógeno se sustituye por un átomo de deuterio). En algunas de estas variaciones, el compuesto se deuteriza en un solo sitio. En otras variaciones, el compuesto se deuteriza en múltiples sitios. Los compuestos deuterados se preparan a veces a partir de materiales de partida deuterados de manera similar a la preparación de los compuestos no deuterados correspondientes. En algunos aspectos, los átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio mediante otros métodos conocidos en la técnica.

Otras modalidades serán evidentes para los expertos en la materia a partir de la siguiente descripción detallada.

Tal y como se utiliza en el presente documento, cuando una variable aparece más de una vez en una fórmula química, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición.

Otros ejemplos de conjugados ligando-fármaco

gpNMB es una proteína transmembrana de tipo 1 que ha demostrado ser pro-

metastásica, y su alta expresión se correlaciona con una peor supervivencia de los pacientes con cáncer. Taya et al. Steroids, 2017, 133:102. Se expresa en muchas indicaciones de cáncer, incluidos el melanoma, el cáncer de pulmón escamoso de células no pequeñas (sqNSCLC por sus siglas en inglés), el cáncer de cabeza y cuello y el cáncer de esófago. Un conjugado anticuerpo-fármaco, glembatumumab vedotin, estaba en ensayos clínicos de melanoma y cáncer de mama, pero la actividad se vio limitada por toxicidades fuera de diana en la MTD (Ott et al. Cancer, 2019, 125:1113). Por lo tanto, los presentes inventores concibieron que un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido a gpNMB se emparejaría bien con una carga útil con un índice terapéutico mejorado.

Así, se proporcionan en el presente documento conjugados ligando-fármaco, tal como el compuesto 3,1, en donde el resto L es un anticuerpo anti-gpNMB o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

El anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, en algunas modalidades se une a gpNMB con una afinidad (por ejemplo, EC_{50}) de menos de 10 nM, 5 nM, 2 nM, 1 nM, 500 pM, 250 pM, 100 pM, 50 pM, 25 pM, 10 pM, o 1 pM. En algunas modalidades, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se une a gpNMB con una afinidad de entre 5-10 nM, 1-5 nM, 500 pM - 1 nM, 100 - 250 pM, 50 - 100 pM, 10-50 pM, o 1-10 pM.

En algunas modalidades, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende las CDR, los dominios variables, y/o las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera como se indica en la Tabla D1 y D2, a continuación.

Tabla D1. Secuencias CDR de anticuerpos anti-gpNMB ejemplares.

SEQ ID NO	Descripción	Secuencia
935	CDR-H1 anti-gpNMB	SFNYYWS
936	CDR-H2 anti-gpNMB	YIYYSGSTYSNPSLKS
937	CDR-H3 anti-gpNMB	GYNWNYFDY

938	CDR-L1 anti-gpNMB	RASQSVDNNLV
939	CDR-L2 anti-gpNMB	GASTRAT
940	CDR-L3 anti-gpNMB	QQYNNWPPWT

Tabla D2. Secuencias anti-gpNMB de dominio variable de cadena ligera y cadena pesada ejemplares.

Descripción	Secuencia (SEQ ID NO)
Variable pesada (VH) anti-gpNMB	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSFNYYWS WIRHHPGKGLEWIGYIYYSGSTYSNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLTLSSVTAADTAVYYCARGYNWNYFDYWGQG TLVTVSS (SEQ ID NO:941)
Variable ligera (VL) anti-gpNMB	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVDNNLVWYQ QKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYNNWPPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:942)
Cadena pesada anti-gpNMB	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSFNYYWS WIRHHPGKGLEWIGYIYYSGSTYSNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLTLSSVTAADTAVYYCARGYNWNYFDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT

	VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:943)
Cadena ligera anti-gpNMB	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVDNNLVWYQ QKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYYCQQYNNWPPWTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:944)

Algunos de los anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, divulgados en el presente documento comprenden las 6 CDR siguientes: una CDR-H1, una CDR-H2, una CDR-H3, una CDR-L1, una CDR-L2, y una CDR-L3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs:935-940, respectivamente.

Algunos de los anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, divulgados en el presente documento comprenden una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 941 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 942.

Algunos de los anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, divulgados en el presente documento comprenden un HC que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 943 y un LC que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 944.

En otras modalidades, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se proporciona incluye o se deriva de una o más de las CDR, cadenas pesadas variables, cadenas ligeras variables, cadenas pesadas, y/o cadenas ligeras de los anticuerpos enumerados en las Tablas D1 y D2, o variantes o derivados de los mismos.

Algunos de los anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, divulgados en el presente documento comprenden las 6 CDR siguientes: una CDR-H1, una CDR-H2, una CDR-H3 de la secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 941, y una CDR-L1, una CDR-L2, y una CDR-L3 de la secuencia variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de

SEQ ID NO: 942, en donde las CDR se definen por el esquema de numeración de CDR de IMGT.

Algunos de los anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, divulgados en el presente documento comprenden las 6 CDR siguientes: una CDR-H1, una CDR-H2, una CDR-H3 de la secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 941, y una CDR-L1, una CDR-L2, y una CDR-L3 de la secuencia variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 942, en donde las CDR se definen por el esquema de numeración de CDR de Kabat.

Algunos de los anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, divulgados en el presente documento comprenden las 6 CDR siguientes: una CDR-H1, una CDR-H2, una CDR-H3 de la secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 941, y una CDR-L1, una CDR-L2, y una CDR-L3 de la secuencia variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 942, en donde las CDR se definen por el esquema de numeración de CDR de Abm.

Algunos de los anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, divulgados en el presente documento comprenden las 6 CDR siguientes: una CDR-H1, una CDR-H2, una CDR-H3 de la secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 941, y una CDR-L1, una CDR-L2, y una CDR-L3 de la secuencia variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 942, en donde las CDR se definen por el esquema de numeración de CDR de Chothia.

Algunos de los anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, divulgados en el presente documento comprenden las 6 CDR siguientes: una CDR-H1, una CDR-H2, una CDR-H3 de la secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 941, y una CDR-L1, una CDR-L2, y una CDR-L3 de la secuencia variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 942, en donde las CDR se definen por el esquema de numeración de CDR de Contact.

Algunos de los anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, divulgados en el presente documento comprenden una VH que comprende una CDR-H1, una

CDR-H2 y una CDR-H3, en donde las CDR de la VH tienen colectivamente como máximo 1, 2, 3, 4 o 5 cambios de aminoácidos en relación con una secuencia de referencia CDR correspondiente, y en donde la secuencia de referencia CDR-H1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 935, la secuencia de referencia CDR-H2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 936, y la secuencia de referencia CDR-H3 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 937. En tales modalidades, los cambios de aminoácidos suelen ser inserciones, deleciones y/o sustituciones. En algunas de estas modalidades, el número colectivo de cambios de aminoácidos es 1-3; en otras modalidades, el número colectivo de cambios de aminoácidos es 1 ó 2. En algunas de las modalidades anteriores, los cambios son sustituciones conservadoras de aminoácidos.

Algunos de los anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, divulgados en el presente documento comprenden una VL que comprende una CDR-L1, una CDR-L2 y una CDR-L3, en donde las CDR de la VL tienen colectivamente como máximo 1, 2, 3, 4 o 5 cambios de aminoácidos en relación con una secuencia de referencia CDR correspondiente, y en donde la secuencia de referencia CDR-L1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 938, la secuencia de referencia CDR-L2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 939, y la secuencia de referencia CDR-L3 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 940. En tales modalidades, los cambios de aminoácidos suelen ser inserciones, deleciones y/o sustituciones. En algunas de estas modalidades, el número colectivo de cambios de aminoácidos es 1-3; en otras modalidades, el número colectivo de cambios de aminoácidos es 1 ó 2. En algunas de las modalidades anteriores, los cambios son sustituciones conservadoras de aminoácidos.

Algunos de los anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, divulgados en el presente documento comprenden una VH que comprende una CDR-H1, una CDR-H2 y una CDR-H3, en donde las CDR de la VH tienen colectivamente como máximo 1, 2, 3, 4 o 5 cambios de aminoácidos en relación con una secuencia de referencia CDR correspondiente, y en donde la secuencia de referencia CDR-H1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 935, la secuencia de referencia CDR-H2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 936, y la secuencia de referencia CDR-H3 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 937; y una VL que comprende una CDR-L1, una CDR-L2, y una CDR-L3, en donde las CDR de la VL tienen colectivamente como máximo 1, 2, 3, 4, o 5 cambios de aminoácidos en relación con una secuencia de referencia CDR correspondiente, y en donde la secuencia de referencia CDR-L1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 938, la secuencia de referencia CDR-L2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID

NO: 939, y la secuencia de referencia CDR-L3 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 940. En tales modalidades, los cambios de aminoácidos suelen ser inserciones, deleciones y/o sustituciones. En algunas de estas modalidades, el número colectivo de cambios de aminoácidos es 1-3; en otras modalidades, el número colectivo de cambios de aminoácidos es 1 ó 2. En algunas de las modalidades anteriores, los cambios son sustituciones conservadoras de aminoácidos.

En algunas modalidades, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende un dominio VH, en donde la secuencia del dominio VH tiene al menos 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 941, siempre que el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, conserve la capacidad de unirse a gpNMB. En ciertas modalidades, dicho anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, contiene sustituciones (por ejemplo, sustituciones conservadoras), inserciones y/o deleciones relativas a la secuencia de referencia (es decir, SEQ ID NO: 941), siempre que dicho anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, conserve la capacidad de unirse a gpNMB. En determinadas modalidades, se han sustituido, insertado y/o eliminado 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 aminoácidos en SEQ ID NO: 941. En algunas modalidades, se han sustituido, insertado y/o eliminado 1-5 o 1-3 aminoácidos en la secuencia VH. En algunas de estas modalidades, dichas sustituciones, inserciones o deleciones se producen en regiones fuera de las CDR (es decir, en las regiones marco).

En algunas modalidades, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende un dominio VL, en donde la secuencia del dominio VL tiene al menos 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 942, siempre que el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, conserve la capacidad de unirse a gpNMB. En ciertas modalidades, dicho anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, contiene sustituciones (por ejemplo, sustituciones conservadoras), inserciones y/o deleciones relativas a la secuencia de referencia (es decir, SEQ ID NO: 942), siempre que dicho anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, conserve la capacidad de unirse a gpNMB. En determinadas modalidades, se han sustituido, insertado y/o eliminado 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 aminoácidos en SEQ ID NO: 942. En algunas modalidades, se han sustituido, insertado y/o eliminado 1-5 o 1-3 aminoácidos en la secuencia VL. En algunas de estas modalidades, dichas sustituciones, inserciones o deleciones se producen en regiones fuera de las CDR (es decir, en las regiones marco).

En algunas modalidades, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende: un dominio VH, en donde la secuencia del dominio VH tiene al menos 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 941, siempre que el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, conserve la capacidad de unirse a gpNMB; y un dominio VL, en donde la secuencia del dominio VL tiene al menos 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 942, siempre que el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, conserve la capacidad de unirse a gpNMB. En ciertas modalidades, dicho anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, contiene sustituciones (por ejemplo, sustituciones conservativas), inserciones y/o deleciones relativas a la secuencia de referencia (es decir, SEQ ID NO: 941 para el dominio VH y SEQ ID NO:942 para el dominio VL), siempre que dicho anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, conserve la capacidad de unirse a gpNMB. En ciertas modalidades, se han sustituido, insertado y/o eliminado 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 aminoácidos en la secuencia VH y/o VL. En algunas modalidades, se han sustituido, insertado y/o eliminado 1-5 o 1-3 aminoácidos en la secuencia VH y/o VL. En otras modalidades, se han sustituido, insertado y/o eliminado 1-5 o 1-3 aminoácidos en la secuencia VH y VL colectivamente. En algunas de estas modalidades, dichas sustituciones, inserciones o deleciones se producen en regiones fuera de las CDR (es decir, en las FR).

En otra modalidad, un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende un HC que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 943, y un LC que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 944.

El anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, descrito en el presente documento puede ser un anticuerpo en cualquier forma. Como tal, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, descrito en cualquiera de las modalidades anteriores puede ser monoclonal, y puede ser multiespecífico, humano, humanizado o anticuerpos quiméricos, anticuerpos de cadena única, fragmentos Fab, fragmentos F(ab'), fragmentos producidos por una biblioteca de expresión Fab, y fragmentos de unión a gpNMB de cualquiera de los anteriores. Los anticuerpos pueden ser de cualquier isotipo de inmunoglobulina (por ejemplo, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA e IgY), clase (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2) o subclase.

En ciertas modalidades, un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, con las CDR y/o secuencias de dominio variable descritas en el presente documento es un

fragmento de unión a antígeno (por ejemplo, fragmentos humanos de unión a antígeno) incluyendo, pero sin limitarse a, Fab, Fab' y $F(ab')_2$, Fd, Fvs de cadena única (scFv), anticuerpos de cadena única, Fvs ligados a disulfuro (sdFv) y fragmentos que comprenden un dominio VL o VH.

El anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, puede ser monoespecífico o parte de un anticuerpo biespecífico o triespecífico, o fragmentos de unión a antígeno del mismo, o parte de un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, de mayor multiespecificidad. Los anticuerpos multiespecíficos pueden ser específicos para diferentes epítopos de la gpNMB o pueden ser específicos tanto para la gpNMB como para una proteína heteróloga.

Los anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, en cualquiera de las modalidades anteriores pueden ser un anticuerpo en cualquier forma. Como tal, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, descrito en cualquiera de las modalidades anteriores puede ser, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo multiespecífico, un anticuerpo humano, humanizado o quimérico, y fragmentos de unión a gpNMB de cualquiera de los anteriores, tal como un anticuerpo de cadena única, un fragmento Fab, un fragmento F(ab'), o un fragmento producido por una biblioteca de expresión Fab. Los anticuerpos pueden ser de cualquier isotipo de inmunoglobulina (por ejemplo, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA e IgY), clase (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2) o subclase.

En ciertas modalidades, un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, con las CDR y/o secuencias de dominio variable descritas en el presente documento es un fragmento de unión a antígeno (por ejemplo, fragmentos humanos de unión a antígeno) e incluyen, pero no se limitan a, Fab, Fab' y $F(ab')_2$, Fd, Fvs de cadena única (scFv), anticuerpos de cadena única, Fvs ligados a disulfuro (sdFv) y fragmentos que comprenden un dominio VL o VH. Los fragmentos de unión a antígeno, incluidos los anticuerpos de cadena única, pueden comprender la(s) región(es) variable(s) sola(s) o en combinación con la totalidad o una parte de lo siguiente: región bisagra, dominios CH1, CH2, CH3 y CL. También se incluyen en la presente divulgación los fragmentos de unión a antígeno que comprenden cualquier combinación de región(es) variable(s) con una región bisagra, dominios CH1, CH2, CH3 y CL.

El anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, puede ser monoespecífico, biespecífico, triespecífico o de mayor multiespecificidad. Los anticuerpos multiespecíficos pueden ser específicos para diferentes epítopos de la gpNMB o pueden ser específicos tanto para la gpNMB como para una proteína heteróloga. Véanse, por ejemplo, las publicaciones

PCT WO 93/17715; WO 92/08802; WO 91/00360; WO 92/05793; Tutt, et al. 1991, *J. Immunol*. 147:60 69; Pat. US Nos. 4.474.893; 4.714.681; 4.925.648; 5.573.920; 5.601.819; y Kostelny et al. 1992, J. Immunol. 148:1547 1553.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, uno o varios aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) en el extremo amino o carboxi de la cadena ligera y/o pesada, tal como la lisina C-terminal de la cadena pesada, pueden faltar o derivitizarse en algunas o todas las moléculas de una composición. Un ejemplo específico de tal modificación es un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, en el que falta la lisina carboxi terminal de la cadena pesada (por ejemplo, como parte de una modificación postraduccional). Además, debe entenderse que cualquiera de las secuencias descritas en el presente documento incluye modificaciones postraduccionales de la secuencia especificada durante la expresión del anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, en cultivo celular (por ejemplo, un cultivo celular CHO).

En otras modalidades, el resto L del compuesto 3,1 no es un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, sino que comprende un andamiaje no anticuerpo en el que se injertan, insertan y/o unen uno o más CDR (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6) y/o uno o más dominios variables tal como se describe en el presente documento.

Anticuerpo quimérico, o un fragmento de unión a antígeno del mismo

En ciertas modalidades, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, tal como el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que es el resto L del compuesto 3,1, proporcionado en el presente documento es un anticuerpo quimérico. En algunas modalidades, un anticuerpo quimérico comprende una región variable no humana (por ejemplo, una región variable derivada de un ratón, rata, hámster, conejo o primate no humano, tal como un mono) y una región constante humana. En otro ejemplo, un anticuerpo quimérico es un anticuerpo "de clase cambiada" en el que la clase o subclase se ha cambiado con respecto a la del anticuerpo parental. Ciertos anticuerpos quiméricos se describen, por ejemplo, en la patente US No. 4.816.567; y Morrison *et al*. (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81 :6851-6855 (1984)). Los anticuerpos quiméricos incluyen fragmentos de unión a antígenos de los mismos. Los anticuerpos quiméricos ejemplares no limitantes incluyen anticuerpos quiméricos que comprenden cualquiera de las regiones variables de cadena pesada y/o ligera descritas en el presente documento. Anticuerpos quiméricos ejemplares no limitantes adicionales incluyen anticuerpos quiméricos que comprenden secuencias CDR de cadena pesada o porciones de las mismas, y/o secuencias CDR de cadena ligera como se

proporciona en el presente documento.

Anticuerpo humanizado, o fragmento de unión a antígeno del mismo

En ciertas modalidades, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, es un anticuerpo humanizado, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a gpNMB. Típicamente, un anticuerpo no humano se humaniza para reducir la inmunogenicidad para los humanos, mientras conserva la especificidad y afinidad del anticuerpo no humano parental. Un anticuerpo humanizado es un anticuerpo diseñado genéticamente en el que las CDR o porciones de las mismas de un anticuerpo "donante" no humano se injertan en secuencias de anticuerpos "aceptoras" humanas (véanse, por ejemplo, Queen, US 5.530.101 y 5.585.089; Winter, US 5.225.539; Carter, US 6.407.213; Adair, US 5.859.205; y Foote, US 6.881.557).

Las secuencias de anticuerpos aceptoras pueden ser, por ejemplo, una secuencia de anticuerpos humanos maduros, un compuesto de tales secuencias, una secuencia consenso de secuencias de anticuerpos humanos o una secuencia de región de línea germinal. Las secuencias aceptoras humanas pueden seleccionarse por un alto grado de identidad de secuencia en los marcos de la región variable con secuencias donantes para que coincidan las formas canónicas entre las CDR aceptoras y donantes, entre otros criterios. Así, un anticuerpo humanizado es un anticuerpo que tiene CDR total o sustancialmente de un anticuerpo donante y secuencias marco de región variable y regiones constantes, si están presentes, total o sustancialmente de secuencias de anticuerpos humanos. Del mismo modo, una cadena pesada humanizada tiene típicamente las tres CDR enteramente o sustancialmente de una cadena pesada de anticuerpo donante, y una secuencia marco de región variable de cadena pesada y una región constante de cadena pesada, si está presente, sustancialmente de secuencias de región constante y marco de región variable de cadena pesada humana. Del mismo modo, una cadena ligera humanizada suele tener las tres CDR enteramente o sustancialmente de una cadena ligera de anticuerpo donante, y una secuencia marco de región variable de cadena ligera y una región constante de cadena ligera, si están presentes, sustancialmente de secuencias de región constante y marco de región variable y de cadena ligera humana. Una CDR en un anticuerpo humanizado es sustancialmente de una CDR correspondiente en un anticuerpo no humano cuando al menos el 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % de los residuos correspondientes (tal como los definidos por Kabat) son idénticos entre las CDR respectivas. Las secuencias marco de región variable de una cadena de anticuerpos o la región constante de una cadena de anticuerpos proceden sustancialmente de una secuencia marco de región variable humana o de una región constante humana,

respectivamente, cuando al menos el 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % de los residuos correspondientes, tal como los definidos por Kabat, son idénticos.

Por ejemplo, cuando un aminoácido difiere entre un residuo de marco de una región variable murina y un residuo de marco de una región variable humana seleccionado, el aminoácido de marco humano puede sustituirse por el aminoácido de marco equivalente del anticuerpo de ratón cuando se espere razonablemente que el aminoácido:

(1) se une directamente al antígeno de forma no covalente,

(2) es adyacente a una región CDR,

(3) interactúa de otro modo con una región CDR (por ejemplo, se encuentra a aproximadamente 6 Å de dicha región);

(4) media la interacción entre las cadenas pesada y ligera, o

(5) es el resultado de una mutación somática en la cadena del ratón.

(6) es un lugar de glicosilación.

Los residuos marco de las clases (1)-(3) a veces se denominan alternativamente residuos canónicos y residuos vernier. Los residuos canónicos se refieren a los residuos marco que definen la clase canónica de los bucles CDR donantes que determinan la conformación de un bucle CDR (Chothia y Lesk, J. Mol. Biol. 196, 901-917 (1987), Thornton & Martin, J. Mol. Biol. 263, 800-815, 1996). Los residuos Vernier se refieren a una capa de residuos marco que soportan las conformaciones del bucle de unión al antígeno y desempeñan un papel en el ajuste fino de un anticuerpo al antígeno (Foote & Winter, 1992, J Mol Bio. 224, 487-499).

Los anticuerpos humanizados y los métodos para fabricarlos se revisan, por ejemplo, en Almagro y Fransson, (2008) *Front. Biosci*. 13: 1619-1633, y se describen con más detalle, por ejemplo, en Riechmann *et al*. (1988) *Nature* 332:323-329; Queen *et al*. (1989) *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 86: 10029-10033; Patente US Nos. 5.821.337, 7.527.791, 6.982.321, y 7.087.409; Kashmiri *et al*. (2005) *Methods* 36:25-34 (describe el injerto de la región determinante de la especificidad (SDR por sus siglas en inglés)); Padlan, (1991) *Mol. Immunol.* 28:489-498 (describe "rejuvenecimiento"); Dall'Acqua *et al*. (2005) *Methods* 36:43-60 (describe "barajado de FR"); y Osbourn *et al*. (2005) *Methods* 36:61-68 y Klimka *et al*. (2000) *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (describe el enfoque de "selección guiada" del barajado de FR).

Las regiones marco humanas que pueden utilizarse para la humanización incluyen, pero no se limitan a: regiones marco seleccionadas utilizando el método de "mejor ajuste" (véase, por ejemplo, Sims *et al*. (1993) *J. Immunol.* 151 :2296); regiones marco derivadas de la secuencia consenso de anticuerpos humanos de un subgrupo particular de regiones variables de cadenas ligeras o pesadas (véase, por ejemplo, Carter *et al*. (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285; y Presta *et al*. (1993) *J. Immunol*, 151:2623); regiones marco humanas maduras (somáticamente mutadas) o regiones marco de la línea germinal humana (véase, por ejemplo, Almagro y Fransson, (2008) *Front. Biosci*. 13:1619-1633); y regiones marco derivadas del cribado de bibliotecas FR (véase, por ejemplo, Baca *et al*. (1997) *J. Biol. Chem*. 272: 10678-10684 y Rosok *et al*. (1996) *J. Biol. Chem.* 271 :22611-22618).

Los anticuerpos quiméricos ejemplares no limitantes incluyen anticuerpos quiméricos que comprenden o derivan de cualquiera de las CDR y/o región variable de cadena pesada y/o regiones variables de cadena ligera divulgadas en el presente documento.

Aunque los anticuerpos humanizados suelen incorporar los seis HVR (p. ej. CDR, preferiblemente según la definición de Kabat) de un anticuerpo de ratón, también pueden fabricarse con menos de todos los HVR o CDR (p. ej. al menos 3, 4 o 5) HVR o CDR de un anticuerpo de ratón (p. ej. Pascalis *et al*. J. Immunol. 169:3076, 2002; Vajdos et al. Journal of Molecular Biology, 320: 415-428, 2002; Iwahashi *et al*. Mol. Immunol. 36:1079-1091, 1999; y Tamura et al, Journal of Immunology, 164:1432-1441, 2000).

Determinados aminoácidos de los residuos del marco de la región variable humana pueden seleccionarse para la sustitución en función de su posible influencia en la conformación de la HVR (por ejemplo, la CDR) y/o la unión al antígeno. La investigación de estas posibles influencias se realiza mediante modelización, examinación de las características de los aminoácidos en lugares concretos u observación empírica de los efectos de la sustitución o mutagénesis de determinados aminoácidos.

Regiones constantes de anticuerpos ejemplares

En algunas modalidades, las regiones variables de cadena pesada y ligera de los anticuerpos, o los fragmentos de unión a antígeno de los mismos, descritos en el presente documento pueden unirse a al menos una porción de una región constante humana. En algunas modalidades, la región constante de la cadena pesada humana es de un isotipo seleccionado entre IgA, IgG e IgD. En algunas modalidades, la región constante de la cadena ligera humana es de un isotipo seleccionado entre κ y λ. En algunas modalidades, un

anticuerpo descrito en el presente documento comprende una región constante IgG humana. En algunas modalidades, un anticuerpo descrito en el presente documento comprende una región constante de cadena pesada IgG4 humana. En algunas de estas modalidades, un anticuerpo descrito en el presente documento comprende una mutación S241P en la región constante de IgG4 humana. En algunas realizaciones, un anticuerpo descrito en el presente documento comprende una región constante IgG4 humana y una cadena ligera κ humana.

A lo largo de la presente memoria descriptiva y reivindicaciones, a menos que se indique explícitamente o sea conocido por un experto en la materia, la numeración de los residuos en una cadena pesada de inmunoglobulina es la del índice EU como en Kabat *et al*. *Sequences of Proteins of Immunological* Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991), expresamente incorporada al presente documento por referencia. El "índice EU según Kabat" se refiere a la numeración de residuos del anticuerpo IgG1 EU humano.

Las regiones constantes humanas muestran variación alotípica y variación isoalotípica entre distintos individuos, es decir, las regiones constantes pueden diferir en distintos individuos en una o más posiciones polimórficas. Los isoalotipos se diferencian de los alotipos en que los sueros que reconocen un isoalotipo se unen a una región no polimórfica de uno o más isotipos. La referencia a una región constante humana incluye una región constante con cualquier alotipo natural o cualquier permutación de residuos que ocupen posiciones polimórficas en alotipos naturales. Además, pueden estar presentes hasta 1, 2, 5 o 10 mutaciones en relación con una región constante humana natural, tal como las indicadas anteriormente para reducir la unión al receptor Fcγ o aumentar la unión a FcRn.

En algunas modalidades, uno o varios aminoácidos en el extremo amino o carboxi de la cadena ligera y/o pesada, tal como la lisina C-terminal de la cadena pesada, pueden faltar o derivatizarse en una proporción o en todas las moléculas.

La elección de la región constante depende, en parte, de si se desea una citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, una fagocitosis celular dependiente de anticuerpos y/o una citotoxicidad dependiente del complemento. Por ejemplo, los isótopos humanos IgG1 e IgG3 tienen una citotoxicidad fuerte dependiente del complemento, el isotipo humano IgG2 una citotoxicidad débil dependiente del complemento y el IgG4 humano carece de citotoxicidad dependiente del complemento. Las IgG1 e IgG3 humanas también inducen funciones efectoras mediadas por células más potentes que las IgG2 e IgG4 humanas. Las regiones constantes de la cadena ligera pueden ser lambda o kappa.

Además, como se describe con más detalle a continuación, se pueden realizar sustituciones en las regiones constantes para reducir o aumentar la función efectora, tal como la citotoxicidad mediada por complemento o la ADCC (véanse, por ejemplo, Winter et al. Patente US No. 5.624.821; Tso et al. Patente US No. 5.834.597; y Lazar et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:4005, 2006), o para prolongar la vida media en humanos (véase, por ejemplo, Hinton et al. J. Biol. Chem. 279:6213, 2004).

Anticuerpo variante o fragmentos de unión a antígeno del mismo

Los anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, proporcionados en el presente documento también incluyen variantes de secuencia de aminoácidos del anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno de los mismos, proporcionados en el presente documento, tal como los descritos en las Tablas D1 y D2. A modo de ejemplo, pueden prepararse variantes con afinidad de unión mejorada y/u otras propiedades biológicas del anticuerpo. Las variantes de la secuencia de aminoácidos de una proteína de unión a antígeno pueden prepararse introduciendo las modificaciones apropiadas en la secuencia de nucleótidos que codifica la proteína de unión a antígeno, o mediante síntesis peptídica. Dichas modificaciones incluyen, por ejemplo, deleciones y/o inserciones y/o sustituciones de residuos dentro de las secuencias de aminoácidos de la proteína de unión a antígeno. Se puede realizar cualquier combinación de deleción, inserción y sustitución para llegar al constructo final, siempre que el constructo final posea las características deseadas, por ejemplo, unión a antígeno.

Variantes de sustitución, inserción y deleción. En algunas modalidades, un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, es una variante en el sentido de que tiene una o más sustituciones, deleciones y/o inserciones de aminoácidos en relación con un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, como se describe en el presente documento (por ejemplo, un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que tiene las secuencias de aminoácidos como se describe en las Tablas D1 y D2). En ciertas modalidades, la variante tiene una o más sustituciones de aminoácidos. En otras modalidades, las sustituciones son sustituciones conservadoras de aminoácidos.

Una sustitución de aminoácidos puede incluir, pero no limitarse a, el reemplazo de un aminoácido en un polipéptido con otro aminoácido. Las sustituciones conservadoras de aminoácidos pueden abarcar residuos de aminoácidos no naturales, que suelen incorporarse mediante síntesis química de péptidos en lugar de por síntesis en sistemas biológicos. Los residuos naturales pueden dividirse en clases con base en las propiedades comunes de las

cadenas laterales.

(1) hidrófobo: Norleucina, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

(2) hidrófilo neutro: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

(3) ácido: Asp, Glu;

(4) básico: His, Lys, Arg;

(5) residuos que influyen en la orientación de la cadena: Gly, Pro;

(6) aromático: Trp, Tyr, Phe.

Los sitios de interés para la mutagénesis sustitutiva incluyen las CDR y las regiones marco. Las sustituciones conservadoras se muestran en la Tabla D3, a continuación, bajo el título "Sustituciones preferidas." En la Tabla D3, bajo el encabezado "Sustituciones ejemplares", se proporcionan cambios más sustanciales, y se describen más adelante en referencia a las clases de cadenas laterales de aminoácidos. Las sustituciones de aminoácidos pueden introducirse en un anticuerpo de interés y los productos cribados para una actividad deseada, por ejemplo, unión al antígeno retenida/mejorada, inmunogenicidad disminuida, o ADCC o CDC mejoradas.

Tabla D3. Sustituciones conservadoras y ejemplares de aminoácidos.

Residuo original	Sustituciones ejemplares	Sustituciones preferidas
Ala	Val; Leu; Ile	Val
Arg	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn	Gln; His; Asp; Lys; Arg	Gln
Asp	Glu; Asn	Glu

Cys	Ser; Ala	Ser
Gln	Asn; Glu	Asn
Glu	Asp; Gln	Asp
Gly	Pro; Ala	Ala
His	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile	Leu; Val; Met; Ala; Phe; Norleucina	Leu
Leu	Norleucina; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys	Arg; Gln; Asn	Arg
Met	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Leu
Pro	Ala	Ala
Ser	Thr; Ala; Cys	Thr
Thr	Val; Ser	Ser
Trp	Tyr; Phe	Tyr
Tyr	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe

Val	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; Norleucina	Leu

Las sustituciones no conservadoras consisten en cambiar un miembro de una de estas clases por otro.

Al alterar la secuencia de aminoácidos de la proteína de unión a antígeno (por ejemplo, anticuerpo anti-gpNMB o fragmentos de unión a antígeno del mismo), en algunas modalidades se puede considerar el índice hidropático de los aminoácidos. A cada aminoácido se le ha asignado un índice hidropático con base en sus características de hidrofobicidad y carga, como sigue: isoleucina (+4,5); valina (+4,2); leucina (+3,8); fenilalanina (+2,8); cisteína/cistina (+2,5); metionina (+1,9); alanina (+1,8); glicina (-0,4); treonina (-0,7); serina (-0,8); triptófano (-0,9); tirosina (-1,3); prolina (-1,6); histidina (-3,2); glutamato (-3,5); glutamina (-3,5); aspartato (-3,5); asparagina (-3,5); lisina (-3,9); y arginina (-4,5).

La importancia del índice de aminoácidos hidropáticos para conferir una función biológica interactiva a una proteína se conoce en la técnica. Kyte *et al*. 1982, *J. Mol. Biol*. 157:105-131. Se sabe que ciertos aminoácidos pueden sustituirse por otros aminoácidos que tengan un índice o puntuación hidropática similar y seguir conservando una actividad biológica similar. Al realizar cambios basados en el índice hidropático, en ciertas modalidades, se incluye la sustitución de aminoácidos cuyos índices hidropáticos estén dentro de ± 2. En ciertas modalidades, se incluyen los que están dentro de ± 1, y en ciertas modalidades, se incluyen los que están dentro de ± 0,5.

También se entiende en la técnica que la sustitución de aminoácidos similares puede hacerse eficazmente con base en la hidrofilicidad, en particular cuando la proteína o péptido biológicamente funcional (por ejemplo, anticuerpo) así creado está destinado a su uso en modalidades inmunológicas, como en el presente caso. En ciertas modalidades, la mayor hidrofilicidad promedio local de una proteína, regida por la hidrofilicidad de sus aminoácidos adyacentes, se correlaciona con su inmunogenicidad y antigenicidad, es decir, con una propiedad biológica de la proteína.

Se han asignado los siguientes valores de hidrofilicidad a estos residuos de aminoácidos: arginina (+3,0); lisina (+3,0 ±1); aspartato (+3,0 ±1); glutamato (+3,0 ±1); serina (+0,3); asparagina (+0,2); glutamina (+0,2); glicina (0); treonina (-0,4); prolina (-0,5 ±1); alanina (-0,5); histidina (-0,5); cisteína (-1,0); metionina (-1,3); valina (-1,5); leucina (-1,8); isoleucina (-1,8); tirosina (-2,3); fenilalanina (-2,5) y triptófano (-3,4). Al realizar cambios basados en

valores de hidrofilicidad similares, en ciertas modalidades, se incluye la sustitución de aminoácidos cuyos valores de hidrofilicidad están dentro de ± 2, en ciertas modalidades, se incluyen aquellos que están dentro de ± 1, y en ciertas modalidades, se incluyen aquellos dentro de ± 0,5. También se pueden identificar epítopos a partir de secuencias primarias de aminoácidos basándose en la hidrofilicidad. Estas regiones también se denominan "regiones centrales epitópicas"

Se pueden realizar alteraciones (por ejemplo, sustituciones) en las CDR, por ejemplo, para mejorar la afinidad del anticuerpo. Estas alteraciones pueden producirse en "puntos calientes" de CDR, es decir, residuos codificados por codones que sufren mutaciones con alta frecuencia durante el proceso de maduración somática (véase, por ejemplo, Chowdhury, Methods Mol. Biol. 207:179-196 (2008)), y/o residuos que entran en contacto con el antígeno, con la variante VH o VL resultante siendo probada para afinidad de unión La maduración por afinidad mediante la construcción y reselección a partir de bibliotecas secundarias se ha descrito, por ejemplo, en Hoogenboom et al. en Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien et al. ed. Human Press, Totowa, N.J. (2001)) En algunas modalidades de la maduración por afinidad, la diversidad se introduce en los genes variables elegidos para la maduración por cualquiera de una variedad de métodos (por ejemplo, PCR propensa a errores, barajado de cadenas o mutagénesis dirigida por oligonucleótidos). A continuación, se crea una biblioteca secundaria. A continuación, se criba la biblioteca para identificar cualquier variante de anticuerpo con la afinidad deseada. Otro método para introducir diversidad involucra los enfoques dirigidos a regiones hipervariables (HVR), en los que se aleatorizan varios residuos HVR (por ejemplo, de 4 a 6 residuos a la vez). Los residuos HVR implicados en la unión al antígeno pueden identificarse específicamente, por ejemplo, mediante mutagénesis de barrido de alanina o modelado. Los CDR-H3 y CDR-L3, en particular, suelen ser la diana.

En ciertas modalidades, pueden ocurrir sustituciones, inserciones o deleciones dentro de una o más CDR, siempre que tales alteraciones no reduzcan sustancialmente la capacidad del anticuerpo para unirse al antígeno. Por ejemplo, en las CDR pueden realizarse alteraciones conservadoras (por ejemplo, sustituciones conservadoras como las proporcionadas en el presente documento) que no reduzcan sustancialmente la afinidad de unión. Tales alteraciones pueden, por ejemplo, estar fuera de los residuos de contacto con el antígeno en las CDR. En ciertas modalidades de las secuencias variantes VH y VL proporcionadas anteriormente, cada CDR está inalterada o no contiene más de una, dos o tres sustituciones de aminoácidos.

Un método útil para la identificación de residuos o regiones de un anticuerpo que pueden ser diana para la mutagénesis se denomina "mutagénesis de barrido de alanina", descrita por Cunningham y Wells (1989) Science, 244:1081-1085. En este método, se identifica un residuo o grupo de residuos diana (por ejemplo, residuos cargados tal como arg, asp, his, lys y glu) y se sustituyen por un aminoácido neutro o cargado negativamente (por ejemplo, alanina o polialanina) para determinar si se ve afectada la interacción del anticuerpo con el antígeno. Pueden introducirse más sustituciones en las localizaciones de aminoácidos que demuestren sensibilidad funcional a las sustituciones iniciales. Alternativa o adicionalmente, una estructura cristalina de un complejo antígeno-anticuerpo para identificar los puntos de contacto entre el anticuerpo y el antígeno. Dichos residuos de contacto y residuos vecinos pueden ser seleccionados o eliminados como candidatos a la sustitución. Las variantes pueden cribarse para determinar si contienen las propiedades deseadas.

Las inserciones de secuencias de aminoácidos incluyen fusiones amino- y/o carboxilo-terminales cuya longitud varía desde un residuo hasta polipéptidos que contienen cien o más residuos, así como inserciones intrasequencia de uno o varios residuos de aminoácidos. Ejemplos de inserciones terminales incluyen un anticuerpo con un residuo N-terminal de metionilo. Otras variantes de inserción de la molécula de anticuerpo incluyen la fusión al N- o C-terminal del anticuerpo con una enzima (por ejemplo, para ADEPT) o un polipéptido que aumenta la vida media sérica del anticuerpo.

Variantes con región Fc modificada

Los anticuerpos con función efectora reducida incluyen aquellos con sustitución de uno o más de los residuos de la región Fc 238, 265, 269, 270, 297, 327 y 329 (Pat. US No. 6.737.056). Tales mutantes Fc incluyen mutantes Fc con sustituciones en dos o más de las posiciones de aminoácidos 265, 269, 270, 297 y 327, incluyendo el mutante Fc denominado "DANA" con sustitución de los residuos 265 y 297 por alanina (Pat. US No. 7.332.581).

En ciertas modalidades, se describe una preparación de una variante de anticuerpo que ha mejorado o disminuido la unión a FcRs. (Véase, por ejemplo, Pat. US No. 6.737.056; WO 2004/056312, y Shields et al. J. Biol. Chem. 9(2): 6591-6604 (2001).) En algunas modalidades, una variante de anticuerpo comprende una región Fc con una o más sustituciones de aminoácidos que mejoran la ADCC, por ejemplo, sustituciones en las posiciones 298, 333, y/o 334 de la región Fc (numeración EU de residuos). Por ejemplo, una sustitución sistémica de aminoácidos expuestos a disolventes de la región Fc de la IgG1 humana ha generado variantes de IgG con afinidades de unión FcγR alteradas (Shields *et al.*

2001, *J. Biol. Chem.* 276:6591-604). En comparación con la IgG1 parental, un subconjunto de estas variantes que implican sustituciones en Thr256/Ser298, Ser298/Glu333, Ser298/Lys334, o Ser298/Glu333/Lys334 por Ala demuestran un aumento tanto en la afinidad de unión hacia FcγR como en la actividad ADCC (Shields *et al.* 2001, *J. Biol. Chem.* 276:6591-604; Okazaki *et al.* 2004, *J. Mol. Biol.* 336:1239-49).

En algunas modalidades, se realizan alteraciones en la región Fc para alterar (es decir, mejorar o disminuir) la unión a Clq y/o la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), p. ej. como se describe en Pat. US No. 6.194.551, WO 99/51642, e Idusogie et al. J. Immunol. 164: 4178-4184 (2000). Por ejemplo, la actividad de fijación del complemento de los anticuerpos (tanto la unión C1q como la actividad CDC) puede mejorarse mediante sustituciones en Lys326 y Glu333 (Idusogie *et al.* 2001, *J. Immunol.* 166:2571-2575). Las mismas sustituciones en una estructura IgG2 humana pueden convertir un isotipo de anticuerpo que se une pobremente a C1q y es severamente deficiente en la actividad de activación del complemento en uno que puede tanto unirse a C1q como mediar la CDC (Idusogie *et al.* 2001, *J. Immunol.* 166:2571-75). También se han aplicado otros muchos métodos para mejorar la actividad de fijación del complemento de los anticuerpos. Por ejemplo, el injerto de un trozo de cola carboxilo-terminal de 18 aminoácidos de IgM a los carboxilo-terminales de IgG mejora enormemente su actividad CDC. Esto se observa incluso con IgG4, que normalmente no tiene actividad CDC detectable (Smith *et al.* 1995, *J. Immunol.* 154:2226-36). Asimismo, la sustitución de Ser444, situada cerca del carboxi-terminal de la cadena pesada de IgG1, por Cys indujo la dimerización de cola a cola de IgG1 con un aumento de 200 veces de la actividad CDC con respecto a la IgG1 monomérica (Shopes *et al.* 1992, *J. Immunol.* 148:2918-22). Además, un constructo de diacuerpo biespecífico con especificidad para C1q también confiere actividad CDC (Kontermann *et al.* 1997, *Nat. Biotech.* 15:629-31).

La actividad del complemento puede reducirse mutando al menos uno de los residuos de aminoácidos 318, 320 y 322 de la cadena pesada por un residuo que tenga una cadena lateral diferente, tal como Ala. Otros residuos no iónicos sustituidos por alquilos, tal como Gly, Ile, Leu o Val, o residuos aromáticos no polares como Phe, Tyr, Trp y Pro en lugar de cualquiera de los tres residuos también reducen o suprimen la unión de C1q. Ser, Thr, Cys y Met pueden utilizarse en los residuos 320 y 322, pero no en 318, para reducir o abolir la actividad de unión a C1q. La sustitución del residuo 318 (Glu) por un residuo polar puede modificar pero no abolir la actividad de unión de C1q. La sustitución del residuo 297 (Asn) por Ala resulta en la eliminación de la actividad lítica, pero sólo reduce ligeramente (aproximadamente tres veces menos) la afinidad por C1q. Esta alteración destruye el sitio de

glicosilación y la presencia del carbohidrato que se requiere para la activación del complemento. Cualquier otra sustitución en este sitio también destruye el sitio de glicosilación. Las siguientes mutaciones y cualquier combinación de las mismas también reducen la unión a C1q: D270A, K322A, P329A, y P311S (véase WO 06/036291).

La vida media de un anticuerpo, tal como se proporciona en el presente documento, puede aumentarse o disminuirse para modificar sus actividades terapéuticas. El FcRn es un receptor estructuralmente similar al antígeno de clase I del MHC que se asocia de forma no covalente con la β2-microglobulina. FcRn regula el catabolismo de las IgG y su transcitosis a través de los tejidos (Ghetie y Ward, 2000, *Annu. Rev. Immunol.* 18:739-766; Ghetie y Ward, 2002, *Immunol. Res.* 25:97-113). La interacción IgG-FcRn tiene lugar a pH 6,0 (pH de las vesículas intracelulares) pero no a pH 7,4 (pH de la sangre); esta interacción permite reciclar las IgG de vuelta a la circulación (Ghetie y Ward, 2000, *Ann. Rev. Immunol.* 18:739-766; Ghetie y Ward, 2002, *Immunol. Res.* 25:97-113). La región de la IgG_1 humana implicada en la unión del FcRn ha sido mapeada (Shields *et al.* 2001, *J. Biol. Chem.* 276:6591-604). Las sustituciones de alanina en las posiciones Pro238, Thr256, Thr307, Gln311, Asp312, Glu380, Glu382 o Asn434 de la IgG1 humana mejoran la unión al FcRn (Shields *et al.* 2001, *J. Biol. Chem.* 276:6591-604). Las moléculas de IgG1 que albergan estas sustituciones tienen vidas medias séricas más largas. En consecuencia, estas moléculas IgG_1 modificadas pueden desempeñar sus funciones efectoras y, por lo tanto, ejercer su eficacia terapéutica durante un periodo de tiempo más largo que las IgG_1 no modificadas. Otras sustituciones ejemplares para aumentar la unión al FcRn incluyen una Gln en la posición 250 y/o una Leu en la posición 428. Otros estudios han demostrado que la unión de la región Fc al FcRn puede mejorarse introduciendo una o más sustituciones en uno o más de los siguientes residuos de la región Fc: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 o 434, por ejemplo, sustitución del residuo 434 de la región Fc (véase, por ejemplo, Pat. US No. 7.371.826; y US 7.361.740).

Variantes de anticuerpos con glicosilación modificada

En ciertas modalidades, un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, tal como se proporciona en el presente documento, incluye una o más modificaciones para aumentar o disminuir el grado de glicosilación del anticuerpo. La adición o deleción de sitios de glicosilación a un anticuerpo puede realizarse convenientemente alterando la secuencia de aminoácidos de forma que se creen o supriman uno o más sitios de glicosilación.

Cuando el anticuerpo comprende una región Fc, puede alterarse el carbohidrato unido

a ella. Los anticuerpos nativos producidos por células de mamíferos comprenden típicamente un oligosacárido biantenario ramificado que generalmente está unido por un enlace N al Asn297 del dominio CH2 de la región Fc. Véase, por ejemplo, Wright et al. TIBTECH 15:26-32 (1997). El oligosacárido puede incluir varios carbohidratos, por ejemplo, manosa, N-acetilglucosamina (GlcNAc), galactosa y ácido siálico, así como una fucosa unida a un GlcNAc en el "tallo" de la estructura del oligosacárido biantenario.

El diseño de esta glicoforma en IgG puede mejorar significativamente la ADCC mediada por IgG. Adición de modificaciones bisectantes de N-acetilglucosamina (Umana *et al.* 1999, *Nat. Biotechnol.* 17:176-180; Davies *et al.* 2001, *Biotech. Bioeng.* 74:288-94) a esta glicoforma o la eliminación de la fucosa (Shields *et al.* 2002, *J. Biol. Chem.* 277:26733-40; Shinkawa *et al.* 2003, *J. Biol. Chem.* 278:6591-604; Niwa *et al.* 2004, *Cancer Res.* 64:2127-33) de esta glicoforma son dos ejemplos de Fc IgG diseñados que mejoran la unión entre Fc IgG y FcγR, potenciando así la actividad ADCC mediada por Ig. Los anticuerpos que incluyen tales sustituciones o diseños se incluyen en algunas de las modalidades proporcionadas en el presente documento.

En ciertas modalidades, se proporcionan anticuerpos que tienen una estructura de carbohidratos que carece de fucosa unida (directa o indirectamente) a una región Fc. Por ejemplo, la cantidad de fucosa en dicho anticuerpo puede ser del 1 % al 80 %, del 1 % al 65 %, del 5 % al 65 % o del 20 % al 40 %. La cantidad de fucosa se determina calculando la cantidad promedio de fucosa dentro de la cadena de azúcar en Asn297, en relación con la suma de todas las glicoestructuras unidas a Asn 297 (por ejemplo, estructuras complejas, híbridas y de alto contenido en manosa), medida por espectrometría de masas MALDI-TOF, como se describe en el documento WO 2008/077546, por ejemplo. Asn297 se refiere al residuo de asparagina situado aproximadamente en la posición 297 de la región Fc (numeración EU de los residuos de la región Fc); sin embargo, Asn297 también puede estar localizado aproximadamente ± 3 aminoácidos corriente arriba o corriente abajo de la posición 297, es decir, entre las posiciones 294 y 300, debido a pequeñas variaciones de secuencia en los anticuerpos. Dichas variantes de fucosilación pueden haber mejorado la función ADCC. Véanse, por ejemplo, las publicaciones de patentes Nos. US 2003/0157108 (Presta, L.); US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd). Ejemplos de publicaciones relacionadas con variantes de anticuerpos "defucosilados" o "deficientes en fucosa" incluyen: US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742;

WO2002/031140; Okazaki *et al. J. Mol. Biol*. 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki *et al. Biotech. Bioeng*. 87: 614 (2004). Ejemplos de líneas celulares capaces de producir anticuerpos defucosilados incluyen células CHO Lec13 deficientes en fucosilación de proteínas (Ripka *et al. Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986); Solicitud de patente US No. US 2003/0157108 A1, Presta, L; y WO 2004/056312 A1, Adams *et al*. especialmente en el Ejemplo 11), y líneas celulares knockout, tales como las células CHO knockout del gen alfa-1,6-fucosiltransferasa, FUT8 (véase, por ejemplo, Yamane-Ohnuki *et al. Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004); Kanda, Y. *et al. Biotechnol. Bioeng.* 94(4):680-688 (2006); y WO2003/085107).

Se proporcionan además otros anticuerpos que contienen oligosacáridos bisecados, por ejemplo, en los que un oligosacárido biantenario unido a la región Fc del anticuerpo está bisecado por GlcNAc. Dichos anticuerpos pueden tener una fucosilación reducida y/o una función ADCC mejorada. Ejemplos de tales anticuerpos se describen, por ejemplo, en WO 2003/011878 (Jean-Mairet *et al*.); Patente US No. 6.602.684 (Umana *et al*.); y US 2005/0123546 (Umana *et al*.). También se proporcionan anticuerpos con al menos un residuo de galactosa en el oligosacárido unido a la región Fc. Dichas variantes de anticuerpos pueden haber mejorado la función de los CDC. Dichas variantes de anticuerpos se describen, por ejemplo, en WO 1997/30087 (Patel *et al*.); WO 1998/58964 (Raju, S.); y WO 1999/22764 (Raju, S.).

Variantes de anticuerpos diseñados con cisteína

En algunas modalidades, una variante de anticuerpo tal como se proporciona en el presente documento incluye una sustitución del aminoácido nativo por un residuo de cisteína en la posición de aminoácido 234, 235, 237, 239, 267, 298, 299, 326, 330 o 332, preferiblemente una mutación S239C (las sustituciones de las regiones constantes son de acuerdo con el índice EU) en un isotipo IgG1 humano. La presencia de un residuo adicional de cisteína permite la formación de enlaces disulfuro entre cadenas. Dicha formación de enlaces disulfuro entre cadenas puede causar impedimentos estéricos, reduciendo así la afinidad de la interacción de unión entre la región Fc y el FcγR. El residuo o los residuos de cisteína introducidos en la región Fc de una región constante de IgG o en sus proximidades también pueden servir como sitios para la conjugación con agentes terapéuticos (por ejemplo, el acoplamiento de fármacos citotóxicos utilizando reactivos específicos de tiol, tales como los derivados maleimídicos de fármacos). La presencia de un agente terapéutico provoca un impedimento estérico, lo que reduce aún más la afinidad de la interacción de unión entre la región Fc y el FcγR. Otras sustituciones en cualquiera de las posiciones 234, 235, 236 y/o 237

reducen la afinidad por los receptores Fcγ, en particular el receptor FcγRI (véanse, por ejemplo, US 6.624.821, US 5.624.821)

En otras variantes de anticuerpos diseñados con cisteína, uno o más grupos tiol reactivos se sitúan en sitios accesibles del anticuerpo y pueden utilizarse para conjugar el anticuerpo con otros restos, tal como restos de fármaco o restos de enlazador-fármaco, para crear un inmunoconjugado, como se describe más adelante. En ciertas modalidades, uno o más de los siguientes residuos pueden sustituirse por cisteína: V205 (numeración Kabat) de la cadena ligera; A118 (numeración EU) de la cadena pesada; y 5400 (numeración EU) de la región Fc de la cadena pesada. La generación de anticuerpos diseñados con cisteína se describe, por ejemplo, en Pat. US No. 7.521.541.

Anticuerpo competidor, o fragmentos de unión a antígeno del mismo

Los anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, proporcionados en el presente documento incluyen aquellos que compiten con uno de los anticuerpos ejemplificados, o fragmento de unión a antígeno de los mismos, para la unión específica, tal como a la gpNMB, tal como la gpNMB humana. En algunas de estas modalidades, el anticuerpo de prueba y el de referencia, o el fragmento de unión a antígeno del mismo, compiten de forma cruzada entre sí. Dicho anticuerpo, o fragmentos de unión a antígeno del mismo, puede unirse al mismo epítopo que uno de los anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno del mismo, descritos en el presente documento, o a un epítopo solapado. Se espera que los anticuerpos, o sus fragmentos de unión a antígenos, muestren propiedades funcionales similares (por ejemplo, una o más de las actividades descritas anteriormente). El anticuerpo ejemplificado, o fragmento de unión a antígeno del mismo, incluye aquellos descritos anteriormente, incluyendo aquellos con: 1) las cadenas pesadas y/o ligeras, 2) VH y/o VL, y/o 3) que comprenden una o más de las CDR incluidas en las Tablas D1 y D2.

Así, en algunas modalidades, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se proporciona incluye aquellos que compiten con un anticuerpo que tiene: (a) las 6 CDR enumeradas para el anticuerpo descrito en la Tabla D1; (b) una VH y una VL enumeradas para el anticuerpo descrito en la Tabla D2; o (c) la cadena ligera y la cadena pesada como se especifica para el anticuerpo descrito en la Tabla D2.

En algunas modalidades, la competencia o la competencia cruzada se determina mediante análisis de resonancia de plasmón superficial (por ejemplo, BIACORE®) (véase, por ejemplo, Abdiche*, et al*. 2009, *Anal. Biochem*. 386:172-180; Abdiche, *et al*. 2012, *J. Immunol*

Methods 382:101-116; y Abdiche, *et al*. 2014 *PLoS One* 9:e92451.

Mezclas y composiciones de conjugados ligando-fármaco

La presente invención proporciona mezclas de conjugados ligando-fármaco y composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los conjugados ligando-fármaco descritos en el presente documento. Las mezclas y composiciones farmacéuticas comprenden una pluralidad de conjugados. En algunas modalidades, cada uno de los conjugados en la mezcla o composición es idéntico o sustancialmente idéntico, sin embargo, la distribución de fármaco-enlazadores en los ligandos en la mezcla o composiciones puede variar, así como la carga del fármaco. Por ejemplo, la tecnología de conjugación utilizada para conjugar fármaco-enlazadores a anticuerpos como agente de dirección en algunas modalidades da como resultado una composición o mezcla que es heterogénea con respecto a la distribución de los compuestos Fármaco-Enlazador sobre el anticuerpo (Unidad de Ligando) dentro de la mezcla y/o composición. En algunas de esas modalidades, la carga de compuestos Fármaco-Enlazador sobre cada una de las moléculas de anticuerpo en una mezcla o composición de dichas moléculas es un número entero que oscila entre 1 y 16.

En dichas modalidades, cuando se hace referencia a la composición en su conjunto, la carga de fármaco-enlazadores es un número que oscila entre 1 y aproximadamente 16. Dentro de la composición o mezcla, a veces hay un pequeño porcentaje de anticuerpos no conjugados. El número promedio de fármaco-enlazadores por unidad de ligando en la mezcla o composición (es decir, fármaco-carga promedio) es un atributo importante, ya que determina la cantidad máxima de fármaco que se administra a la célula diana. Típicamente, la carga promedio de fármaco es 1, 2 o aproximadamente 2, 3 o aproximadamente 3, 4 o aproximadamente 4, 5 o aproximadamente 5, 6 o aproximadamente 6, 7 o aproximadamente 7, 8 o aproximadamente 8, 9 o aproximadamente 9, 10 o aproximadamente 10, 11 o aproximadamente 11, 12 o aproximadamente 12, 13 o aproximadamente 13, 14 o aproximadamente 14, 15 o aproximadamente 15, 16 o aproximadamente 16. En algunas modalidades, la carga promedio de fármaco es de aproximadamente 1 a aproximadamente 16, de aproximadamente 2 a aproximadamente 12, de aproximadamente 3 a aproximadamente 8, o de aproximadamente 4. En algunas modalidades, la carga promedio de fármaco es de aproximadamente 3 a aproximadamente 5, de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 4,5, de aproximadamente 3,7 a aproximadamente 4,3, de aproximadamente 3,9 a aproximadamente 4,3, o aproximadamente 4.

En algunas modalidades, las mezclas y composiciones farmacéuticas comprenden

una pluralidad (es decir, población) de conjugados, sin embargo, los conjugados son idénticos o sustancialmente idénticos y son sustancialmente homogéneos con respecto a la distribución de fármaco-enlazadores en las moléculas de ligando dentro de la mezcla y/o composición y con respecto a la carga de fármaco-enlazadores en las moléculas de ligando dentro de la mezcla y/o composición. En algunas de dichas modalidades, la carga de fármaco-enlazadores en una Unidad Ligando de anticuerpo es 2 o 4. Dentro de la composición o mezcla, también puede haber un pequeño porcentaje de anticuerpos no conjugados. La carga promedio de fármaco en dichas modalidades es de aproximadamente 2 o aproximadamente 4. Típicamente, dichas composiciones y mezclas resultan del uso de técnicas de conjugación sitio-específicas y la conjugación se debe a un residuo de cisteína introducido.

El número promedio de Unidades de Fármaco o compuestos Fármaco-Enlazador por Unidad de Ligando en una preparación a partir de una reacción de conjugación puede caracterizarse por medios convencionales tales como espectrometría de masas, ensayo ELISA, HPLC (por ejemplo, HIC). En esos casos, también puede determinarse la distribución cuantitativa de los conjugados ligando-fármaco en términos del subíndice p. En otros casos, la separación, purificación y caracterización de conjugados ligando-fármaco homogéneos puede lograrse por medios convencionales tales como HPLC de fase inversa o electroforesis.

En algunas modalidades, las composiciones son composiciones farmacéuticas que comprenden los conjugados ligando-fármaco descritos en el presente documento y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas de esas modalidades, la composición farmacéutica está en forma líquida. En algunas modalidades, la composición farmacéutica es un sólido. En otras de esas modalidades, la composición farmacéutica es un polvo liofilizado.

Las composiciones, incluidas las composiciones farmacéuticas, se proporcionan en forma purificada. Como se utiliza en el presente documento, "purificado" significa que cuando se aísla, el aislado contiene al menos un 95 %, y en otras modalidades al menos un 98 %, de Conjugado en peso del aislado.

Métodos de uso

Tratamiento del cáncer

Los conjugados ligando-fármaco son útiles para inhibir la multiplicación de una célula tumoral o cancerosa, causar apoptosis en una célula tumoral o cancerosa, o para tratar un cáncer en un paciente. En consecuencia, los conjugados ligando-fármaco se utilizan en

diversos contextos para el tratamiento de cánceres. Los conjugados ligando-fármaco están destinados a administrar un fármaco a una célula tumoral o cancerosa. Sin estar limitado por la teoría, en una modalidad, la unidad de ligando de un conjugado ligando-fármaco se une a o se asocia con una célula cancerosa o a un antígeno asociado a una célula tumoral, y el conjugado ligando-fármaco se absorbe (internaliza) dentro de la célula tumoral o de la célula cancerosa mediante endocitosis mediada por receptor u otro mecanismo de internalización. En algunas modalidades, el antígeno está unido a una célula tumoral o cancerosa o es una proteína de matriz extracelular asociada a la célula tumoral o cancerosa. Una vez dentro de la célula, mediante la activación de la Unidad de Activación, el fármaco se libera dentro de la célula. En una modalidad alternativa, el fármaco libre se libera del conjugado ligando-fármaco fuera de la célula tumoral o cancerosa, y el fármaco libre penetra posteriormente en la célula.

En una modalidad, la Unidad Ligando se une a la célula tumoral o cancerosa.

En otra modalidad, la Unidad Ligando se une a un antígeno de célula tumoral o de célula cancerosa que está en la superficie de la célula tumoral o célula cancerosa.

En otra modalidad, la Unidad Ligando se une a un antígeno de célula tumoral o de célula cancerosa que es una proteína de matriz extracelular asociada a la célula tumoral o célula cancerosa.

La especificidad de la Unidad Ligando para una célula tumoral o cancerosa concreta es una consideración importante para determinar los tumores o cánceres que se tratan con mayor eficacia. Por ejemplo, los conjugados ligando-fármaco que se dirigen a un antígeno de células cancerosas presente en cánceres hematopoyéticos son útiles para tratar neoplasias hematológicas (por ejemplo, la unidad ligando de unión a anti-CD30, anti-CD70, anti-CD19, anti-CD33 (por ejemplo, anticuerpo) son útiles para tratar neoplasias hematológicas). En algunas modalidades, los conjugados ligando-fármaco que se dirigen a un antígeno de células cancerosas presente en tumores sólidos son útiles para tratar dichos tumores sólidos.

Los cánceres que se pretende tratar con un Conjugado Fármaco-Enlazador incluyen, pero no se limitan a, cánceres hematopoyéticos tales como, por ejemplo, linfomas (linfoma de Hodgkin y linfomas no Hodgkin) y leucemias y tumores sólidos. Ejemplos de cánceres hematopoyéticos incluyen, linfoma folicular, linfoma anaplásico de células grandes, linfoma de células del manto, leucemia mieloblástica aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfocítica crónica, linfoma difuso de células B grandes y mieloma múltiple. Ejemplos de tumores sólidos incluyen: fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma

osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de páncreas, cáncer óseo, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer oral, cáncer nasal, cáncer de garganta, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de vías biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, cáncer de útero, cáncer de testículo, carcinoma de células pequeñas de pulmón, carcinoma de vejiga, cáncer de pulmón, carcinoma epitelial, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, neuroblastoma y retinoblastoma.

En algunas modalidades, el cáncer tratado es cualquiera de los linfomas y leucemias mencionados anteriormente.

Terapia multimodal contra el cáncer

Los cánceres, incluidos, pero no limitados a, un tumor, metástasis u otra enfermedad o trastorno caracterizado por un crecimiento celular incontrolado, están destinados a ser tratados o inhibidos mediante la administración de una cantidad eficaz de un conjugado ligando-fármaco.

En un grupo de modalidades, se proporcionan métodos para tratar el cáncer, incluyendo la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de un conjugado ligando-fármaco y un agente quimioterapéutico. En una modalidad el agente quimioterapéutico es uno en el que el tratamiento del cáncer no se ha encontrado refractario a ese agente. En otra modalidad, el agente quimioterapéutico uno en el que el tratamiento del cáncer se ha encontrado para ser refractario a ese agente.

En otro grupo de modalidades, los conjugados ligando-fármaco se administran a un paciente que también ha sido sometido a cirugía como tratamiento para el cáncer. En tales modalidades, un agente quimioterapéutico se administra típicamente a lo largo de una serie de sesiones, o se administra uno o una combinación de los agentes quimioterapéuticos, tales como un agente(s) quimioterapéutico(s) estándar de cuidado.

En cualquier grupo de modalidades, el paciente también recibe un tratamiento adicional, tal como la radioterapia. En una modalidad específica, el conjugado ligando-fármaco se administra simultáneamente con el agente quimioterapéutico o con la radioterapia. En otra modalidad específica, el agente quimioterapéutico o la radioterapia se administran antes o después de la administración de un conjugado ligando-fármaco.

Adicionalmente, los métodos de tratamiento del cáncer con un conjugado ligando-fármaco se proporcionan como alternativa a la quimioterapia o a la radioterapia cuando la quimioterapia o la radioterapia han resultado o pueden resultar demasiado tóxicas, por ejemplo, resultan en efectos secundarios inaceptables o insoportables para el sujeto tratado. El paciente que está siendo tratado, opcionalmente, se trata con otro tratamiento contra el cáncer, tal como cirugía, radioterapia o quimioterapia, en función del tratamiento que se considere aceptable o soportable.

Tratamiento de las enfermedades autoinmunes

Se pretende que los conjugados ligando-fármaco sean útiles para matar o inhibir la replicación no deseada de células que producen una enfermedad autoinmune o para tratar una enfermedad autoinmune.

Los conjugados ligando-fármaco se utilizan en consecuencia en una variedad de entornos para el tratamiento de una enfermedad autoinmune en un paciente. Los conjugados ligando-fármaco se utilizan normalmente para administrar una unidad de fármaco a una célula diana. Sin estar limitado por la teoría, en una modalidad, el conjugado ligando-fármaco se asocia con un antígeno en la superficie de una célula inmunitaria proinflamatoria o inapropiadamente estimulada, y el conjugado ligando-fármaco se absorbe en el interior de la célula diana mediante endocitosis mediada por receptor. Una vez dentro de la célula, la unidad enlazadora se escinde, resultando en la liberación de la unidad de fármaco en forma de fármaco libre. El fármaco libre puede entonces migrar dentro del citosol e inducir una actividad citotóxica o citostática. En una modalidad alternativa, la Unidad de Fármaco se escinde del Conjugado Ligando-Fármaco fuera de la célula diana, y el fármaco libre resultante de esa liberación penetra posteriormente en la célula.

En una modalidad, la Unidad de Ligando se une a un antígeno autoinmune. En una de dichas modalidades, el antígeno se encuentra en la superficie de una célula implicada en una enfermedad autoinmune.

En una modalidad, la Unidad de Ligando se une a linfocitos activados que están asociados con el estado de enfermedad autoinmune.

En otra modalidad, el conjugado ligando-fármaco mata o inhibe la multiplicación de células que producen un anticuerpo autoinmune asociado con una enfermedad autoinmune particular.

Los tipos particulares de enfermedades autoinmunes que se pretende tratar con los conjugados ligando-fármaco incluyen, pero no se limitan a, trastornos relacionados con los linfocitos Th2 (porejemplo, dermatitis atópica, asma atópica, rinoconjuntivitis, rinitis alérgica, síndrome de Omenn, esclerosis sistémica y enfermedad de injerto contra huésped); trastornos relacionados con los linfocitos Th1 (por ejemplo, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, síndrome de Sjorgren, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave, cirrosis biliar primaria, granulomatosis de Wegener y tuberculosis); y trastornos relacionados con los linfocitos B activados (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Goodpasture, artritis reumatoide y diabetes de tipo I).

Terapia multimedicamentosa de las enfermedades autoinmunes

También se divulgan métodos para tratar una enfermedad autoinmune que incluyen administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un conjugado ligando-fármaco y otro agente terapéutico conocido para el tratamiento de una enfermedad autoinmune.

Para cualquiera de los métodos de tratamiento descritos en el presente documento, el compuesto de conjugado ligando-fármaco puede administrarse a un sujeto que no pueda tolerar otro compuesto de conjugado ligando-fármaco en dosis terapéuticamente eficaces. En algunas modalidades, el otro compuesto conjugado ligando-fármaco comprende monometil auristatina E (MMAE) o monometil auristatina F (MMAF). En algunas modalidades, el paciente tiene mayor tolerancia a un compuesto de conjugado ligando-fármaco proporcionado en el presente documento en comparación con otro compuesto de conjugado ligando-fármaco (por ejemplo, un compuesto de conjugado ligando-fármaco que comprende MMAE o MMAF). La tolerabilidad puede determinarse utilizando métodos conocidos o cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

Composiciones y métodos de administración

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los

conjugados ligando-fármaco descritos en el presente documento y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se presenta en cualquier forma que permita administrar el compuesto a un paciente para el tratamiento de un trastorno asociado a la expresión del antígeno al que se une la unidad de ligando. Por ejemplo, los conjugados se presentan en forma líquida o sólida. La vía de administración preferida es la parenteral. La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal o técnicas de infusión. En una modalidad, la composición farmacéutica se administra por vía parenteral. En una modalidad, los conjugados se administran por vía intravenosa. La administración se realiza por cualquier vía conveniente, por ejemplo, mediante infusión o inyección en bolo.

Las composiciones farmacéuticas se formulan para permitir que un conjugado ligando-fármaco sea biodisponible tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones adoptan a veces la forma de una o más unidades de dosificación.

Los materiales utilizados en la preparación de las composiciones farmacéuticas son preferiblemente no tóxicos en las cantidades utilizadas. Será evidente para los expertos en la materia que la dosis óptima del principio o principios activos de la composición farmacéutica dependerá de diversos factores. Los factores relevantes incluyen, sin limitación, el tipo de animal (por ejemplo, humano), la forma particular del compuesto, la forma de administración y la composición empleada.

En algunas modalidades, la composición se presenta en forma líquida. El líquido en algunas de esas modalidades es útil para la administración por inyección. En algunas modalidades, una composición para administración por inyección, además del conjugado ligando-fármaco, contiene uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en un tensioactivo, conservante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, amortiguador, estabilizador y agente isotónico.

Las composiciones líquidas, ya sean soluciones, suspensiones u otra forma similar, en algunas modalidades incluyen uno o más de los siguientes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, preferiblemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro sódico isotónico, aceites fijos tales como mono o digilcéridos sintéticos que pueden servir como disolvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, ciclodextrina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos, tales como alcohol bencílico o metilparabeno; antioxidantes, tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminotetraacético; amortiguadores, tales como

aminoácidos, acetatos, citratos o fosfatos; detergentes, tales como tensioactivos no iónicos, polioles; y agentes para el ajuste de la tonicidad, tales como cloruro de sodio o dextrosa. A veces, una composición parenteral se presenta en una ampolla, una jeringa desechable o un vial multidosis de vidrio, plástico u otro material. La solución salina fisiológica es un adyuvante ejemplar. La composición inyectable es preferiblemente estéril.

La cantidad del conjugado que es eficaz en el tratamiento de un trastorno o afección particular dependerá de la naturaleza del trastorno o afección, que en algunas modalidades se determina mediante técnicas clínicas estándar. Además, opcionalmente se emplean ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar los rangos óptimos de dosificación. La dosis exacta a emplear en las composiciones dependerá también de la vía de administración y de la gravedad de la enfermedad o trastorno, y deberá decidirse de acuerdo con el criterio del facultativo y las circunstancias de cada paciente.

Las composiciones comprenden una cantidad eficaz de un conjugado ligando-fármaco tal que se obtenga una cantidad de dosificación adecuada. Típicamente, esa cantidad es de al menos aproximadamente 0,01 % de un compuesto en peso de la composición.

Para la administración intravenosa, la composición farmacéutica comprende típicamente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg de un conjugado ligando-fármaco por kg de peso corporal del animal. En una modalidad, la composición puede incluir de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg de un conjugado ligando-fármaco por kg de peso corporal del animal. En otro aspecto, la cantidad administrada estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal de un compuesto. En algunos aspectos, dependiendo del fármaco utilizado, la dosis es incluso menor, por ejemplo, de 1,0 µg/kg a 5,0 mg/kg, 4,0 mg/kg, 3,0 mg/kg, 2,0 mg/kg o 1,0 mg/kg, o de 1,0 µg/kg a 500,0 µg/kg del peso corporal del sujeto.

Generalmente, la dosis de un conjugado administrado a un paciente suele ser de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg del peso corporal del sujeto o de 1,0 µg/kg a 5,0 mg/kg del peso corporal del sujeto. En algunas modalidades, la dosis administrada a un paciente está comprendida entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg del peso corporal del sujeto. En algunas modalidades, la dosis administrada a un paciente está comprendida entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg del peso corporal del sujeto. En algunas modalidades, la dosis administrada a un paciente está comprendida entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg del peso corporal del sujeto. En algunas modalidades, la dosis

administrada está comprendida entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg o entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal del sujeto. En algunas modalidades, la dosis administrada está comprendida entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg del peso corporal del sujeto. En algunas modalidades, la dosis administrada está comprendida entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal del sujeto. En algunas modalidades, la dosis administrada está comprendida entre aproximadamente 0,1 y 4 mg/kg, aún más preferiblemente entre 0,1 y 3,2 mg/kg, o aún más preferiblemente entre 0,1 y 2,7 mg/kg del peso corporal del sujeto durante un ciclo de tratamiento.

El término "portador" se refiere a un diluyente, adyuvante o excipiente con el que se administra un compuesto. Dichos portadores farmacéuticos en algunas modalidades es un líquido, tal como agua y aceites, incluyendo los de petróleo, animal, vegetal o de origen sintético, tal como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo. Otros portadores incluyen solución salina, goma acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal y urea. Además, a veces se utilizan agentes auxiliares, estabilizadores, espesantes, lubricantes y colorantes. En una modalidad, cuando se administra a un paciente, el conjugado ligando-fármaco o las composiciones del mismo y los portadores farmacéuticamente aceptables son estériles.

El agua es un portador ejemplar cuando los compuestos se administran por vía intravenosa. Las soluciones salinas y las soluciones acuosas de dextrosa y glicerol se emplean a menudo como portadores líquidos, sobre todo para soluciones inyectables. Los portadores farmacéuticos adecuados también incluyen excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, etanol. Las presentes composiciones, si se desea, también contienen pequeñas cantidades de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes amortiguadores del pH.

En una modalidad, los conjugados se formulan de acuerdo con procedimientos rutinarios como una composición farmacéutica adaptada para la administración intravenosa a animales, particularmente a seres humanos. Normalmente, los portadores o vehículos para la administración intravenosa son soluciones amortiguadoras acuosas isotónicas estériles. En caso necesario, las composiciones incluyen un agente solubilizante. Las composiciones para administración intravenosa comprenden opcionalmente un anestésico local tal como la

lignocaína para aliviar el dolor en el lugar de la inyección. Generalmente, los ingredientes se suministran ya sea por separado o mezclados entre sí en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como polvo seco liofilizado o concentrado libre de agua en un envase herméticamente cerrado, tal como una ampolla o sobres que indican la cantidad de agente activo. Cuando un conjugado debe administrarse por infusión, suele dispensarse, por ejemplo, con un frasco de infusión que contiene agua o solución salina estéril de grado farmacéutico. En algunos aspectos, cuando el conjugado se administra por inyección, a veces se proporciona una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina y los ingredientes se mezclan antes de la administración.

Por lo general, las composiciones farmacéuticas se formulan de forma estéril, sustancialmente isotónica y en pleno cumplimiento de todas las normas de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP por sus siglas en inglés) de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA por sus siglas en inglés).

Métodos de preparación de compuestos Fármaco-Enlazador y Compuestos Conjugados Ligando-Fármaco

Se proporcionan en el presente documento métodos para preparar compuestos Fármaco-Enlazador a partir de los compuestos de auristatina proporcionados en el presente documento. Además de los métodos recitados a continuación, el método de preparación de compuestos Fármaco-Enlazador a partir de compuestos de auristatina será bien conocido por una persona experta en la materia.

En el presente documento se proporcionan métodos para preparar compuestos conjugados ligando-fármaco a partir de los compuestos de auristatina y los compuestos fármaco-enlazador proporcionados en el presente documento. Los métodos para preparar los compuestos conjugados ligando-fármaco son bien conocidos por los expertos en la materia.

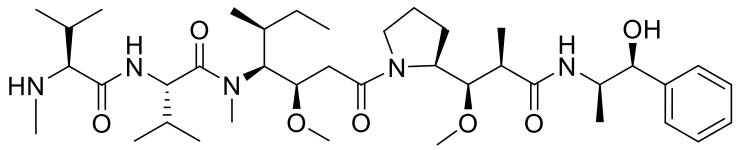
EJEMPLOS

Información general de la Síntesis química. Todos los disolventes y reactivos anhidros disponibles comercialmente se utilizaron sin purificación adicional. El sistema UPLC-MS 1 consistía en un detector de masas SQ 2 de Waters conectado a un LC Acquity Ultra Performance equipado con una columna de fase inversa CORTECS UPLC C18 de 2,1 x 50 mm y 1,6 µm. La fase móvil ácida (ácido fórmico al 0,1 %) consistió en un gradiente de 3 % de acetonitrilo/97 % de agua a 100 % de acetonitrilo (flujo = 0,5 mL/min). El HPLC preparativo

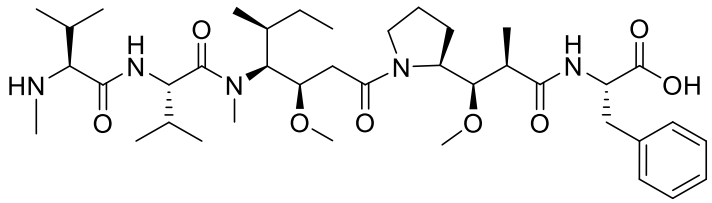
se llevó a cabo en un módulo de gradiente binario Waters 2545 con un detector de matriz de fotodiodos Waters 2998. Los productos se purificaron en una columna de fase inversa C12 Phenomenex Synergi 250 x 10,0 mm, 4 µm, 80 Å (escala de <10 mg) o en una columna de fase inversa C12 Phenomenex Synergi 250 x 50 mm, 10 µm, 80 Å (escala de 10-100 mg) eluyendo con ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (disolvente A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo (disolvente B). Los métodos de purificación consistieron generalmente en gradientes lineales de disolvente A a disolvente B, pasando del 90 % de disolvente acuoso A al 5 % de disolvente A. El flujo fue de 4,6 mL/min con monitorización a 220 nm. Los datos espectrales de NMR se recogieron en un espectrómetro Varian Mercury 400 MHz. Las constantes de acoplamiento(*J*) se expresan en hertz.

A lo largo de los Ejemplos se hace referencia a las siguientes estructuras:

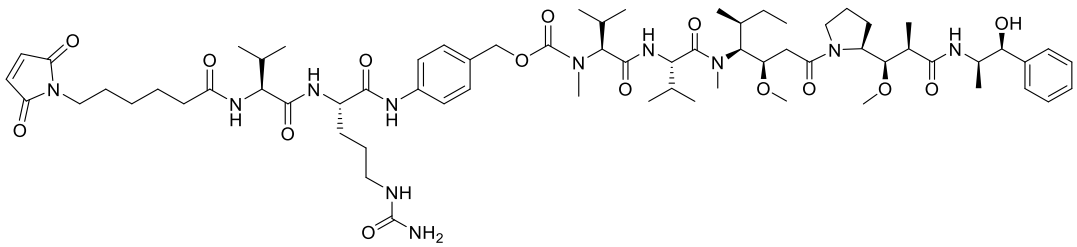
MMAE:



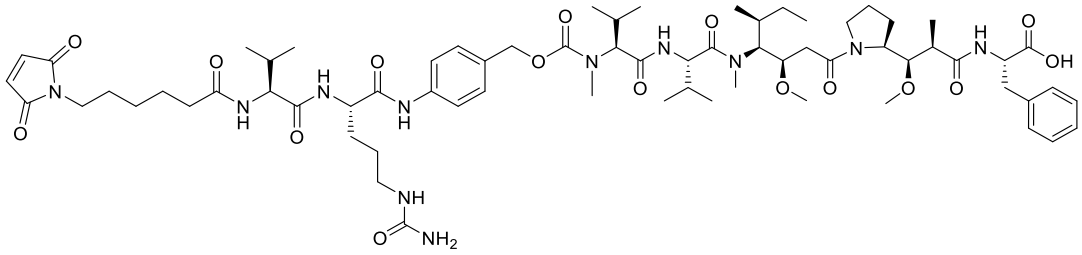
MMAF:



MC-VC-MMAE:

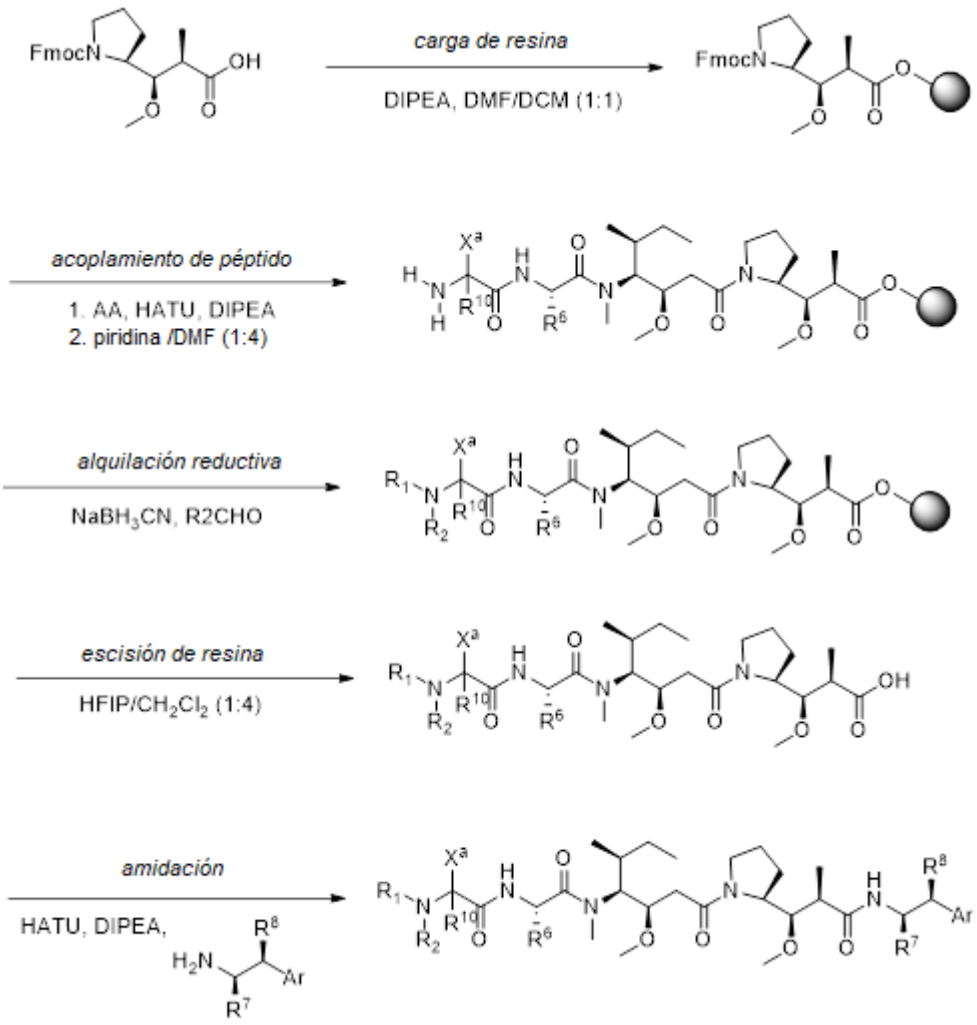


MC-VC-MMAF:



Ejemplo 1. Procedimiento general para la síntesis en fase sólida/fase de solución de auristatinas

Se ha publicado un procedimiento similar para la desprotección con Fmoc, el acoplamiento con amidas, la alquilación y la escisión con resina (Moquist, P. N. et al. *Mol. Cancer Ther.* 2021, *20*, 320-328).



Ejemplo 2. Procedimiento general para la carga de resina.

Se cargó resina de 2-clorotritilo (tamiz 100-200), DVB al 1 % (Millipore Sigma, 855017) en un recipiente y se añadió DCM (5V) para hinchar la resina durante 30 min. Se eliminó el disolvente y la resina se trató con una solución de Fmoc-Dap (1 equivalente a la carga de resina) en DMF y DCM (1:1, 10V) y se agitó durante 2 h. La solución se filtró y la resina se lavó con DMF (3 × 3 min), DCM (3 × 3 min) y Et_2O (3 × 3 min) y se secó al vacío en un desecador.

Ejemplo 3. Procedimiento general para la desprotección Fmoc

La resina se trató con una solución de piperidina en DMF (1:4 V/V) y se agitó durante 30 minutos. Se retiró la solución y la resina se sometió tres veces más a las mismas condiciones. La solución se filtró y la resina se lavó con DMF (3 × 3 min).

Ejemplo 4. Procedimiento general para el acoplamiento de amidas

El aminoácido Fmoc (2 equiv) se disolvió en DMF seca (concentración final 0,2 M). Se añadieron sucesivamente DIPEA (4 equiv) y HATU (1,9 equiv), y la reacción se agitó durante 5 min. La resina se trató con la solución de Fmoc-aminoácido activado y se agitó durante 2 h. La solución se filtró y la resina se lavó con DMF (3 × 3 min).

Ejemplo 5. Procedimiento general de escisión de la resina

Antes de la escisión, la resina se lavó con DCM (3 × 3 min). La resina se escindió con una solución de 20:80 (V/V) de HFIP/ DCM (10 min). La solución se elimina al vacío, y el crudo se disolvió para análisis por UPLC y HPLC preparativa. La fracción HPLC se congeló y se secó por liofilización.

Ejemplo 6. Procedimiento general de alquilación reductora

El aldehído (5 equiv.) se disolvió en una solución de 0,6 mL de AcOH al 1 % (V/V) en DMF, seguida de la adición de $NaBH_3CN$ (4 equiv.). La resina se trató con la solución y se agitó durante 2 h. La solución se filtró y la resina se lavó con DMF (3 × 3 mL) y DCM (3 × 3 mL) y se secó al vacío en un desecador.

Ejemplo 7. Procedimiento general para el acoplamiento de aminas C-terminales

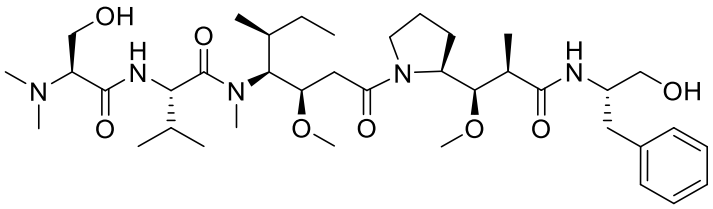
El tetrapéptido (1 equiv) se disolvió en DMF seco (concentración final 0,3 M). Se añadieron sucesivamente DIPEA (4 equiv) y HATU (0,95 equiv), y la reacción se agitó durante 15 min. La amina P5 se añadió al éster activado y la reacción se agitó durante 2 h. El

disolvente se eliminó al vacío y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones de HPLC se congelaron y se secaron por liofilización.

Compuestos de auristatina

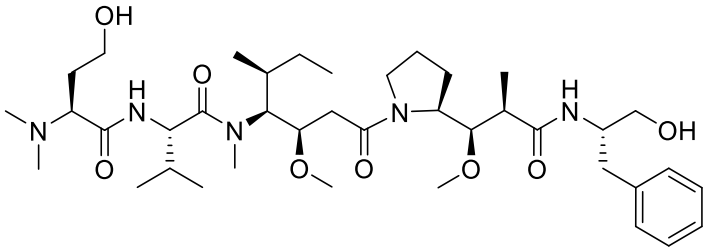
Los Ejemplos 8 a 33 se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 1 a 7.

Ejemplo 8.



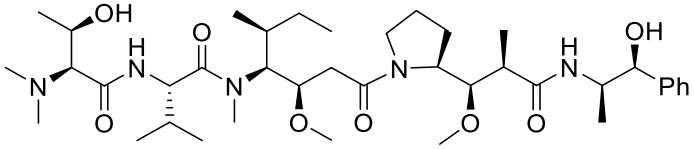
El compuesto 1,1 se preparó por dimetilación del tetrapéptido y acoplamiento amídico del tetrapéptido con L-fenilalaninol. UPLC-MS analítica: t_R = 1,33 min, m/z (ES+) 720,49 $(M+H)^+$, encontrado 720,85.

Ejemplo 9.



El compuesto 1,3 se preparó por dimetilación del tetrapéptido y acoplamiento amídico del tetrapéptido con L-fenilalaninol. UPLC-MS analítica: t_R = 1,16 min, m/z (ES+) 734,50 $(M+H)^+$, encontrado 734,49.

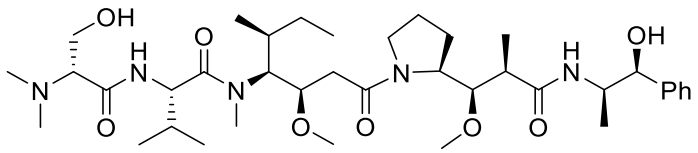
Ejemplo 10.



El compuesto 1,4 se preparó por dimetilación del tetrapéptido y acoplamiento amida

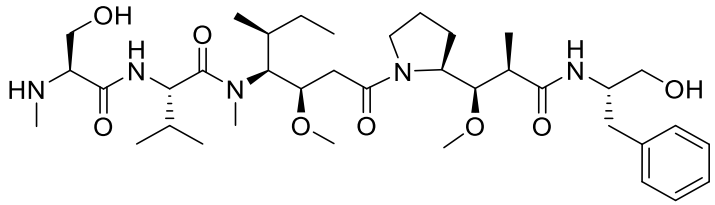
del tetrapéptido con (*1S*,2*R*)-(+)-norefedrina. UPLC-MS analítica: t_R = 1,29 min, m/z (ES+) 734,50 $(M+H)^+$, encontrado 734,48.

Ejemplo 11.



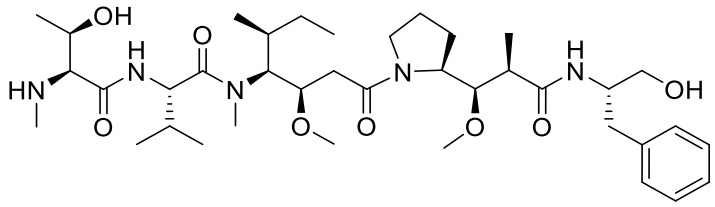
El compuesto 1,2 se preparó por dimetilación del tetrapéptido y acoplamiento amida del tetrapéptido con (*1S*,2*R*)-(+)-norefedrina. UPLC-MS analítica: t_R = 1,26 min, m/z (ES+) 720,48 $(M+H)^+$, encontrado 720,51.

Ejemplo 12.



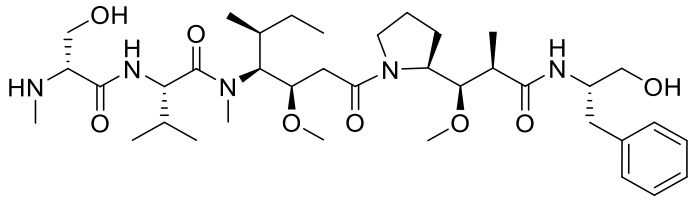
El compuesto 1,9 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con L-fenilalaninol. UPLC-MS analítica: t_R = 1,30 min, m/z (ES+) 706,47 $(M+H)^+$, encontrado 707,62.

Ejemplo 13.



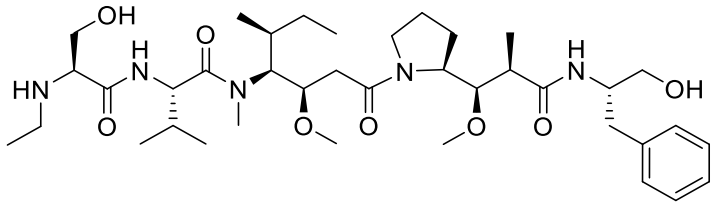
El compuesto 1,12 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con L-fenilalaninol. UPLC-MS analítica: t_R = 1,40 min, m/z (ES+) 719,48 $(M+H)^+$, encontrado 720,99.

Ejemplo 14.



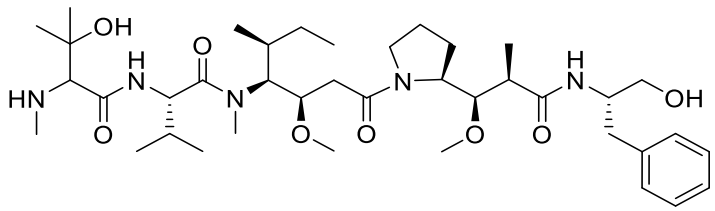
El compuesto 1,10 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con L-fenilalaninol. UPLC-MS analítica: $t_R = 1{,}27$ min, m/z (ES+) 706,47 $(M+H)^+$, encontrado 706,57.

Ejemplo 15.



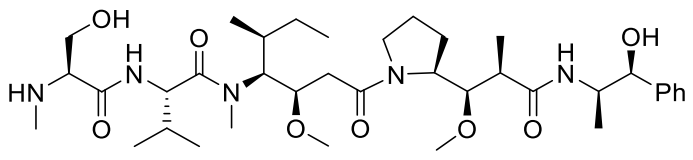
El compuesto 1,13 se preparó mediante alquilación reductora del tetrapéptido con acetaldehído seguida de acoplamiento amida del tetrapéptido con L-fenilalaninol. UPLC-MS analítica: $t_R = 1{,}21$ min, m/z (ES+) 720,49 $(M+H)^+$, encontrado 720,57.

Ejemplo 16.



El compuesto 1,11 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con L-fenilalaninol. UPLC-MS analítica: $t_R = 1{,}47$ min, m/z (ES+) 734,51 $(M+H)^+$, encontrado 734,85.

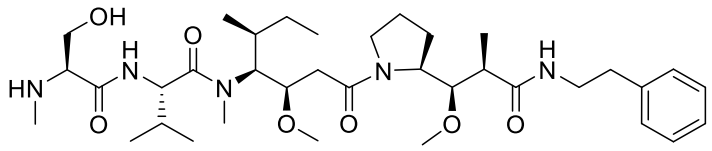
Ejemplo 17.



El compuesto 1,29 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con

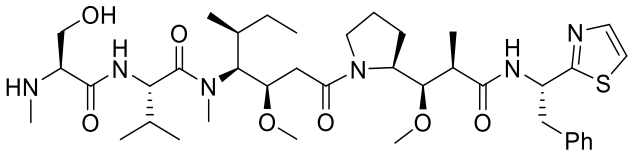
(*1S*,2*R*)-(+)-norefedrina. UPLC-MS analítica: t_R = 1,58 min, m/z (ES+) 728,46 $(M+H)^+$, encontrado 728,73.

Ejemplo 18.



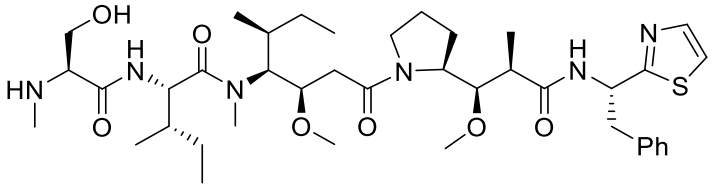
El compuesto 1,30 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con fenetilamina. UPLC-MS analítica: t_R = 1,70 min, m/z (ES+) 698,45 $(M+H)^+$, encontrado 698,50.

Ejemplo 19.



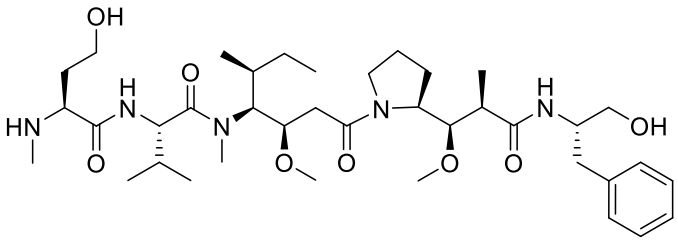
El compuesto 1,32 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con *S*-*dolafenina*. UPLC-MS analítica: t_R = 1,85 min, m/z (ES+) 759,45 $(M+H)^+$, encontrado 760,05.

Ejemplo 20.



El compuesto 1,33 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con *S*-*dolafenina*. UPLC-MS analítica: t_R = 1,89 min, m/z (ES+) 773,46 $(M+H)^+$, encontrado 773,58.

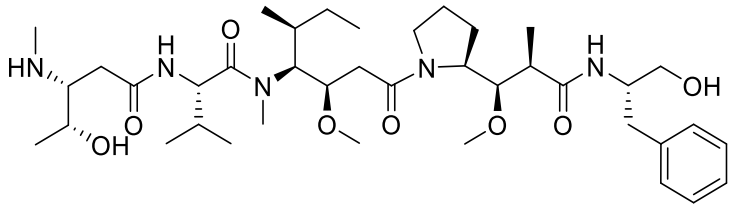
Ejemplo 21.



El aminoácido *N-terminal* Fmoc-*(N-metil)*-L-h-serina se sintetizó a partir de L-h-Serina(OtBu)-OH mediante reacción con formaldehído (37 % acuoso, 1,5 equiv.), NaH_2PO_4 (2 equiv.) en agua, Zn (polvo, 2 equiv.) y AcOH (1 equiv.) a RT durante la noche de forma similar al procedimiento conocido (Da Silva, R. A. et al. *Tetrahedron Lett.* 2007, *48*, 7680-7682). A continuación, se instaló el grupo protector Fmoc tal como se describe en un procedimiento divulgado (Wuts, P; Green, T. "Protective Groups in Organic Synthesis" New York, 2006).

El compuesto 1,14 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con L-fenilalaninol. UPLC-MS analítica: t_R = 1,13 min, m/z (ES+) 720,45 $(M+H)^+$, encontrado 720,49.

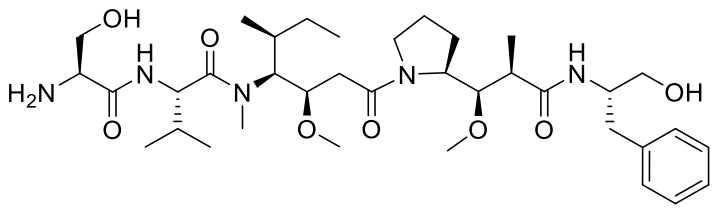
Ejemplo 22.



El aminoácido *N-terminal* Fmoc-(N-metil)-βh-treonina se sintetizó a partir de βh-treonina-(OtBu)-OH mediante reacción con formaldehído (37 % acuoso, 1,5 equiv.), NaH_2PO_4 (2 equiv.) en agua, Zn (polvo, 2 equiv.) y AcOH (1 equiv.) a RT durante la noche de forma similar al procedimiento conocido (Da Silva, R. A. et al. *Tetrahedron Lett.* 2007, *48*, 7680-7682). A continuación, se instaló el grupo protector Fmoc tal como se describe en un procedimiento divulgado (Wuts, P; Green, T. "Protective Groups in Organic Synthesis" New York, 2006).

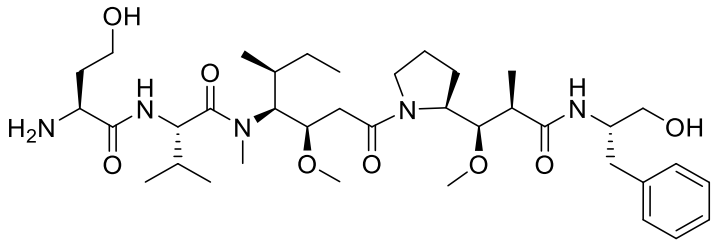
El compuesto 1,58 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con L-fenilalaninol. UPLC-MS analítica: t_R = 1,20 min, m/z (ES+) 734,50 $(M+H)^+$, encontrado 734,52.

Ejemplo 23.



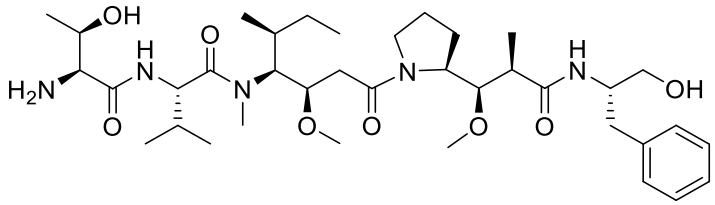
El compuesto 1,16 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con L-fenilalaninol. UPLC-MS analítica: t_R = 1,38 min, m/z (ES+) 692,46 $(M+H)^+$, encontrado 692,93.

Ejemplo 24.



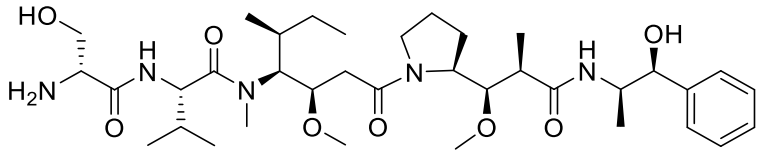
El compuesto 1,18 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con L-fenilalaninol. UPLC-MS analítica: $t_R = 1{,}37$ min, m/z (ES+) 706,47 $(M+H)^+$, encontrado 706,55.

Ejemplo 25.



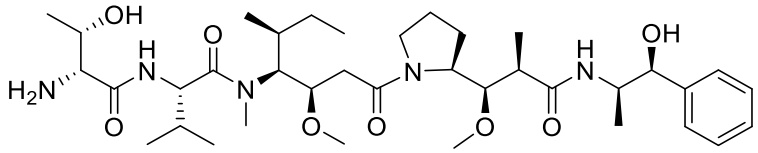
El compuesto 1,20 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con L-fenilalaninol. UPLC-MS analítica: $t_R = 1{,}30$ min, m/z (ES+) 706,47 $(M+H)^+$, encontrado 706,39.

Ejemplo 26.



El compuesto 1,72 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con (*1S*.*2R*)-(+)-norefedrina. UPLC-MS analítica: t_R = 1,19 min, m/z (ES+) 692,46 $(M+H)^+$, encontrado 692,49.

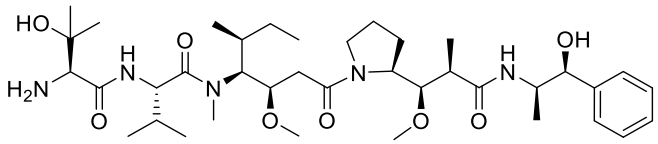
Ejemplo 27.



El compuesto 1,22 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con

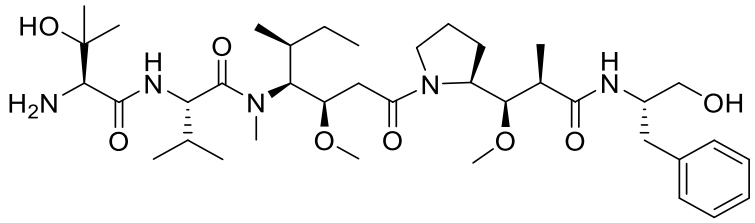
(*1S*,2*R*)-(+)-norefedrina. UPLC-MS analítica: t_R = 1,25 min, m/z (ES+) 706,47 $(M+H)^+$, encontrado 706,56.

Ejemplo 28.



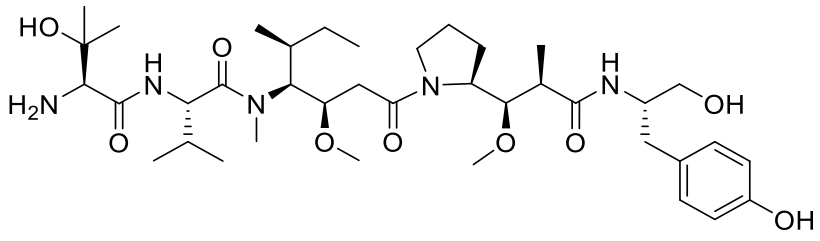
El compuesto 1,23 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con (*1S*,2*R*)-(+)-norefedrina. UPLC-MS analítica: t_R = 1,28 min, m/z (ES+) 720,48 $(M+H)^+$, encontrado 720,76.

Ejemplo 29.



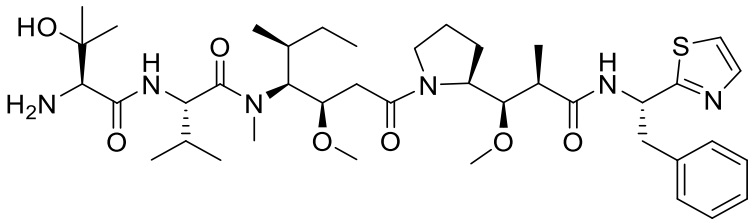
El compuesto 1,21 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con L-fenilalaninol. UPLC-MS analítica: t_R = 1,30 min, m/z (ES+) 720,49 $(M+H)^+$, encontrado 720,85.

Ejemplo 30.



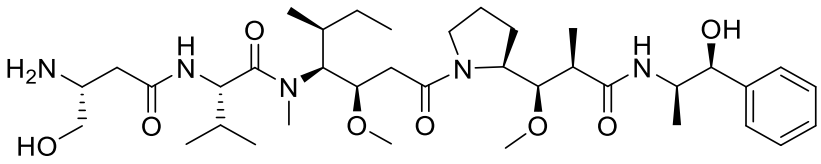
El compuesto 1,24 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con L-tirosinol. UPLC-MS analítica: t_R = 1,15 min, m/z (ES+) 736,49 $(M+H)^+$, encontrado 736,79.

Ejemplo 31.



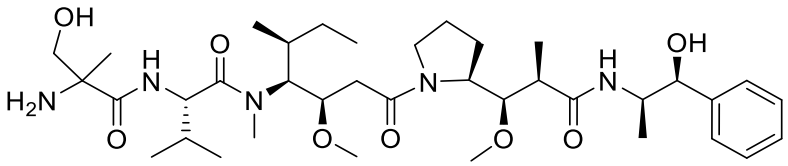
El compuesto 1,25 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con S-dolafenina. UPLC-MS analítica: t_R = 1,49 min, m/z (ES+) 773,04 $(M+H)^+$, encontrado 773,61.

Ejemplo 32.



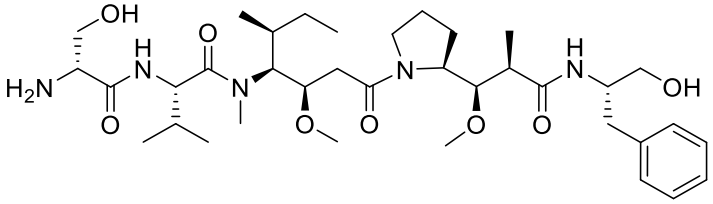
El compuesto 1,56 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con (*1S*,2*R*)-(+)-norefedrina. UPLC-MS analítica: t_R = 1,25 min, m/z (ES+) 706,48 $(M+H)^+$, encontrado 706,80.

Ejemplo 33.



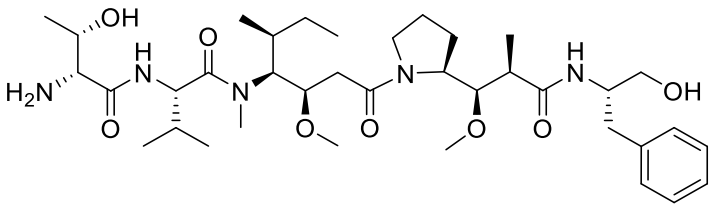
El compuesto 1,59 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con (*1S*,2*R*)-(+)-norefedrina. UPLC-MS analítica: t_R = 1,30 min, m/z (ES+) 706,48 $(M+H)^+$, encontrado 706,71.

Ejemplo 34.



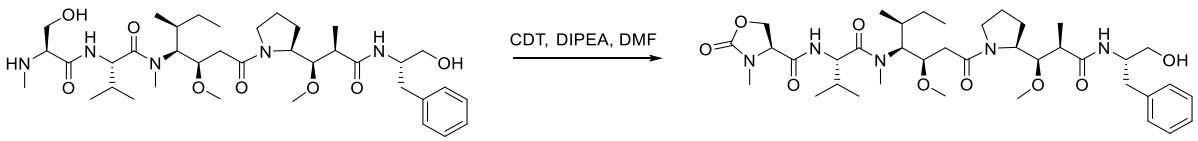
El compuesto 1,19 puede prepararse por acoplamiento amida de tetrapéptido con L-fenilalaninol.

Ejemplo 35.

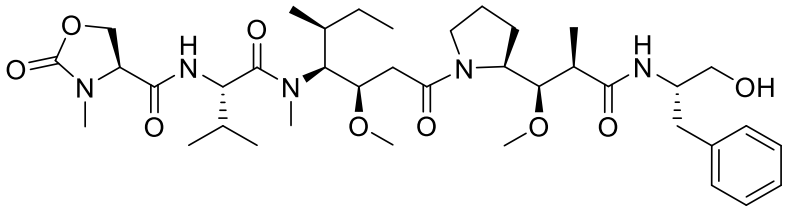


El compuesto 1,17 puede prepararse por acoplamiento amida de tetrapéptido con L-fenilalaninol.

Ejemplo 36. Procedimiento general para sintetizar auristatinas carbamato cíclicas

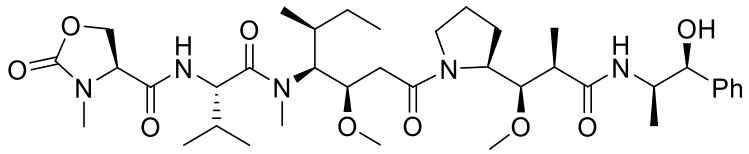


La auristatina (1 equiv) se disolvió en DMF (concentración final 0,3 M). Se añadieron sucesivamente DIPEA (5 equiv) y CDI (4 equiv), y la reacción se agitó durante 2 h. Una vez completada la reacción, se añadió una solución de LiOH para hidrolizar cualquier formación de carbonato no deseada. La capa orgánica se separó y el disolvente se eliminó al vacío. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones de HPLC se congelaron y se secaron por liofilización.



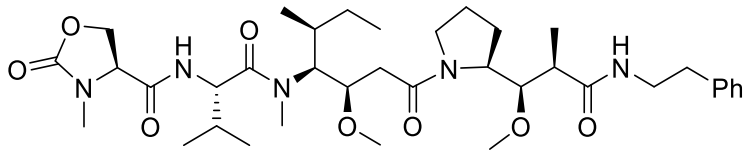
Compuesto 1,50. UPLC-MS analítica: t_R = 1,67 min, m/z (ES+) 732,45 $(M+H)^+$, encontrado 732,99.

Ejemplo 37.



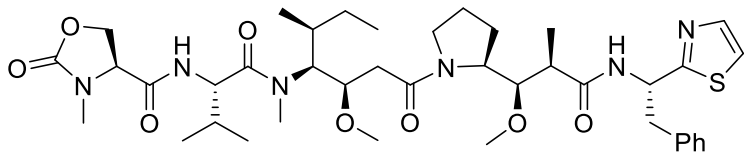
Compuesto 1,53. UPLC-MS analítica: t_R = 2,04 min, m/z (ES+) 732,45 $(M+H)^+$, encontrado 732,90.

Ejemplo 38.



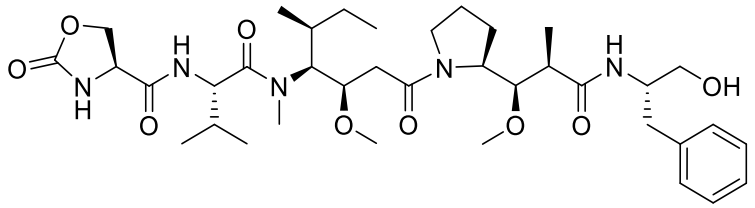
Compuesto 1,54. UPLC-MS analítica: t_R = 2,23 min, m/z (ES+) 702,44 $(M+H)^+$, encontrado 702,52.

Ejemplo 39.



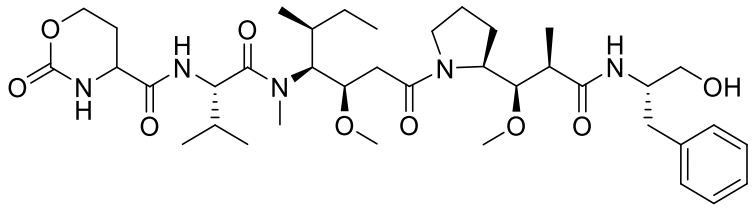
Compuesto 1,55. UPLC-MS analítica: t_R = 2,04 min, m/z (ES+) 785,43 $(M+H)^+$, encontrado 785,48.

Ejemplo 40.



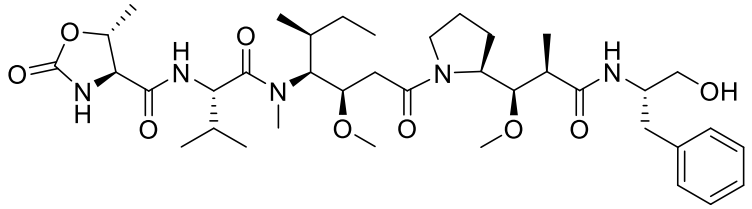
Compuesto 1,46. UPLC-MS analítica: t_R = 1,57 min, m/z (ES+) 718,44 $(M+H)^+$, encontrado 718,84.

Ejemplo 41.



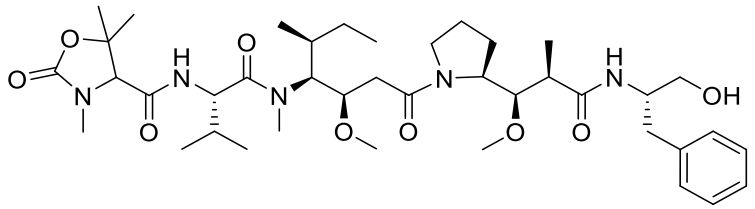
Compuesto 1,47. UPLC-MS analítica: t_R = 1,58 min, m/z (ES+) 732,45 $(M+H)^+$, encontrado 732,99.

Ejemplo 42.



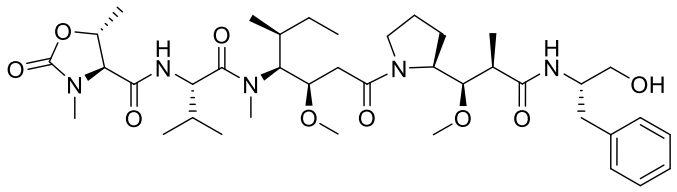
Compuesto 1,48. UPLC-MS analítica: t_R = 1,70 min, m/z (ES+) 732,45 $(M+H)^+$, encontrado 732,73.

Ejemplo 43.



Compuesto 1,60. UPLC-MS analítica: t_R = 1,78 min, m/z (ES+) 760,49 $(M+H)^+$, encontrado 760,85.

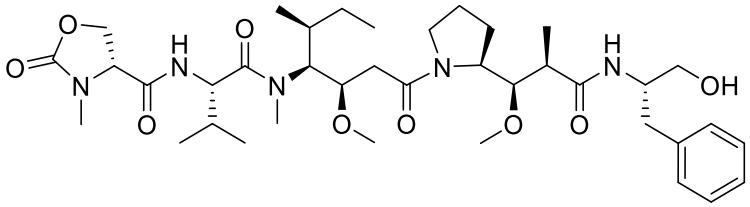
Ejemplo 44.



Compuesto 1,51. UPLC-MS analítica: t_R = 1,70 min, m/z (ES+) 732,45 $(M+H)^+$,

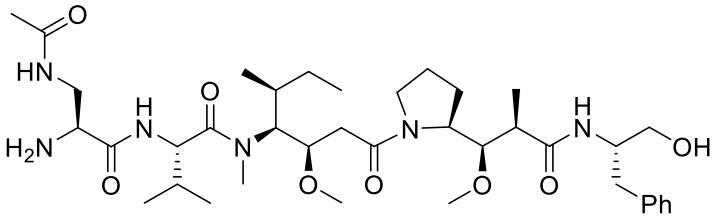
encontrado 732,73.

Ejemplo 45.



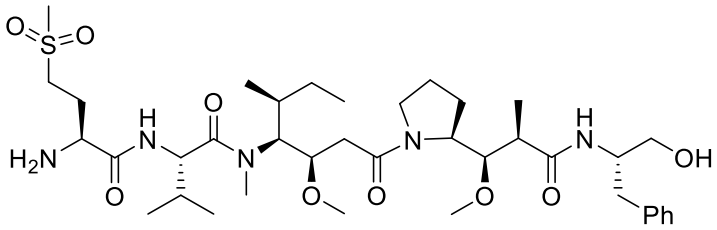
Compuesto 1,52. UPLC-MS analítica: t_R = 1,61 min, m/z (ES+) 732,45 $(M+H)^+$, encontrado 732,55.

Ejemplo 46.



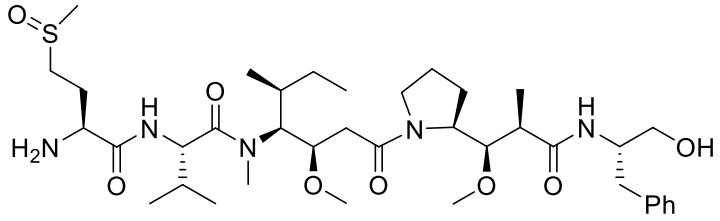
El compuesto 1,61 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con L-fenilalaninol. UPLC-MS analítica (Método 1): t_R = 1,25 min, m/z (ES+) 733,48 $(M+H)^+$, encontrado 733,78.

Ejemplo 47.



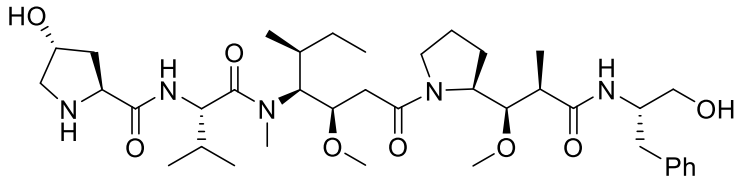
El compuesto 1,28 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con L-fenilalaninol. UPLC-MS analítica (Método 1): t_R = 1,24 min, m/z (ES+) 768,45 $(M+H)^+$, encontrado 768,60.

Ejemplo 48.



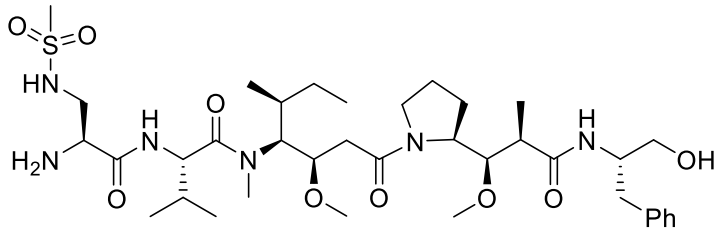
El compuesto 1,62 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con L-fenilalaninol. UPLC-MS analítica (Método 1): t_R = 1,20 min, m/z (ES+) 752,46 $(M+H)^+$, encontrado 752,19.

Ejemplo 49.



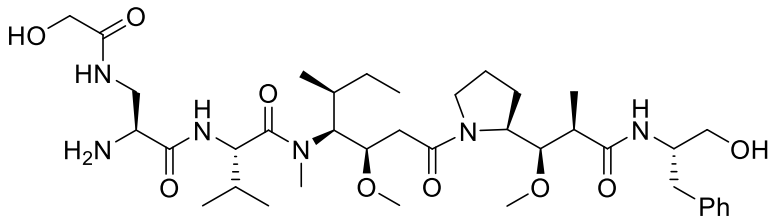
El compuesto 1,41 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con L-fenilalaninol. UPLC-MS analítica (Método 1): t_R = 1,21 min, m/z (ES+) 718,47 $(M+H)^+$, encontrado 718,10.

Ejemplo 50.



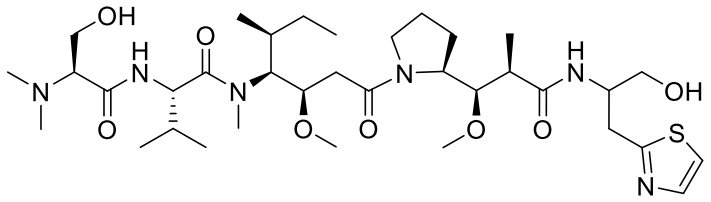
El compuesto 1,64 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con L-fenilalaninol. UPLC-MS analítica (Método 1): t_R = 1,36 min, m/z (ES+) 769,45 $(M+H)^+$, encontrado 769,20.

Ejemplo 51.



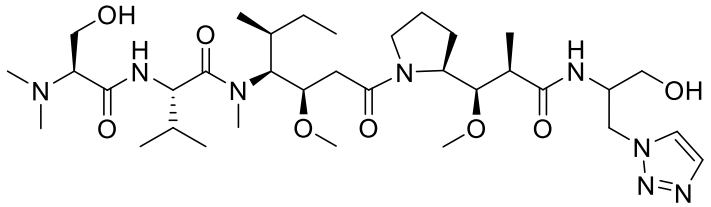
El compuesto 1,65 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con L-fenilalaninol. UPLC-MS analítica (Método 1): t_R = 1,21 min, m/z (ES+) 749,47 $(M+H)^+$, encontrado 749,27.

Ejemplo 52.



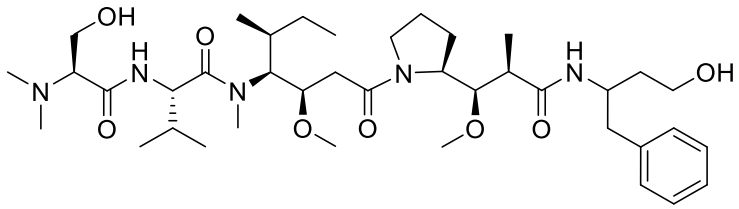
El compuesto 1,66 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con L-fenilalaninol. UPLC-MS analítica (Método 1): t_R = 1,09 min, m/z (ES+) 727,43 $(M+H)^+$, encontrado 727,41.

Ejemplo 53.



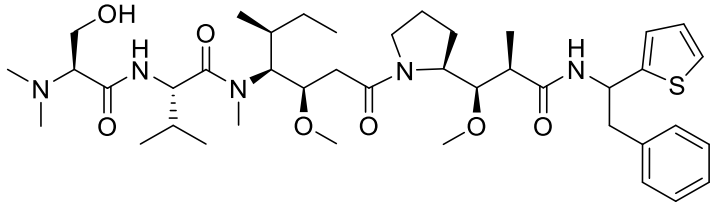
El compuesto 1,67 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con 2-amino-3-(*1H-1*,2,3-triazol-1-il)propan-1-ol. UPLC-MS analítica (Método 1): t_R = 1,04 min, m/z (ES+) 711,47 $(M+H)^+$, encontrado 711,19.

Ejemplo 54.



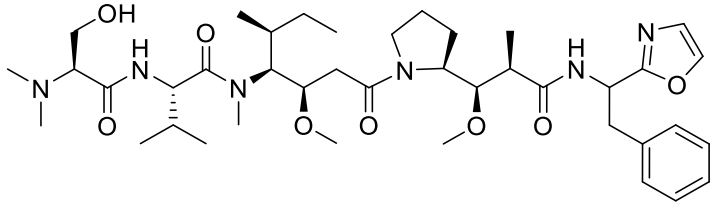
El compuesto 1,68 se preparó por acoplamiento amida de tetrapéptido con 3-amino-4-fenilbutan-1-ol. UPLC-MS analítica (Método 1): t_R = 1,28 min, m/z (ES+) 734,50 $(M+H)^+$, encontrado 734,25.

Ejemplo 55.



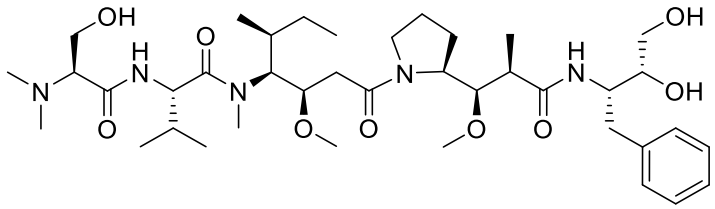
El compuesto 1,69 se preparó por acoplamiento amida de tetrapéptido con 2-fenil-1-(tiofen-2-il)etano-1-amina. UPLC-MS analítica (Método 1): t_R = 1,53 min, m/z (ES+) 772,46 $(M+H)^+$, encontrado 772,19.

Ejemplo 56.



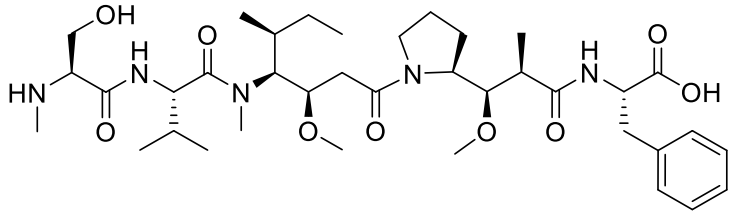
El compuesto 1,70 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con 1-(oxazol-2-il)-2-feniletan-1-amina. UPLC-MS analítica (Método 1): t_R = 1,39 min, m/z (ES+) 757,48 $(M+H)^+$, encontrado 757,24.

Ejemplo 57.



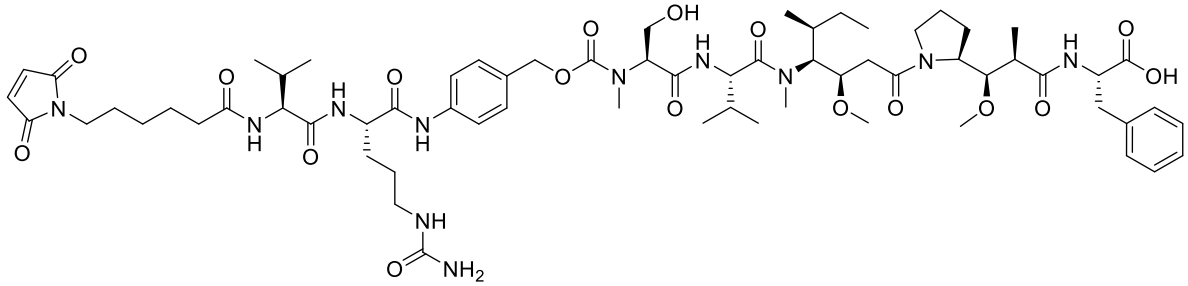
El compuesto 1,71 se preparó mediante acoplamiento amida de tetrapéptido con (2R,3S)-3-amino-4-fenilbutano-1,2-diol. UPLC-MS analítica (Método 1): t_R = 1,18 min, m/z (ES+) 750,49 $(M+H)^+$, encontrado 750,20.

Ejemplo comparativo A.



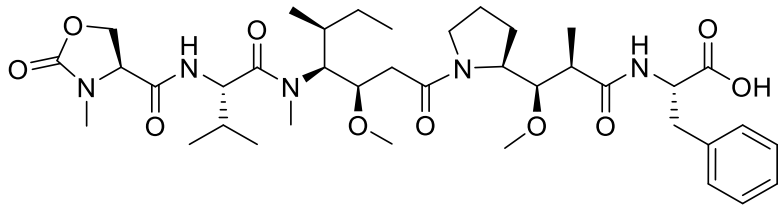
El ejemplo comparativo A se preparó mediante acoplamiento amida del tetrapéptido con L-fenilalanina. UPLC-MS analítica (Método 1): t_R = 1,34 min, m/z (ES+) 720,45 $(M+H)^+$, encontrado 720,38.

Ejemplo comparativo B.



El ejemplo comparativo B se preparó utilizando el método A. UPLC-MS analítica (Método 1): t_R = 1,79 min, m/z (ES+) 1318,73 $(M+H)^+$, encontrado 1319,21.

Ejemplo comparativo C.

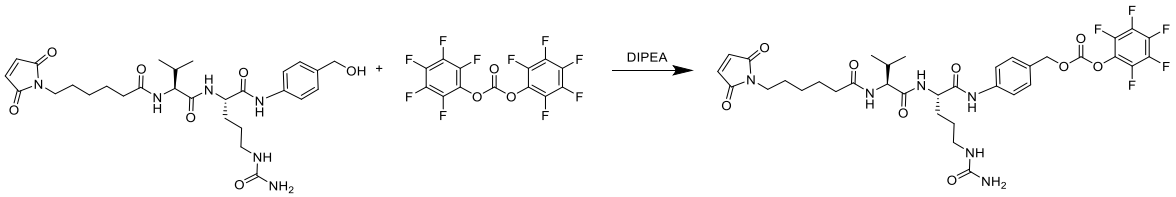


El Ejemplo comparativo C se preparó de forma similar al Ejemplo 36. UPLC-MS analítica (Método 1): t_R = 1,73 min, m/z (ES+) 746,43 $(M+H)^+$, encontrado 746,76.

Procedimientos generales para la síntesis en fase disolución de auristatinas

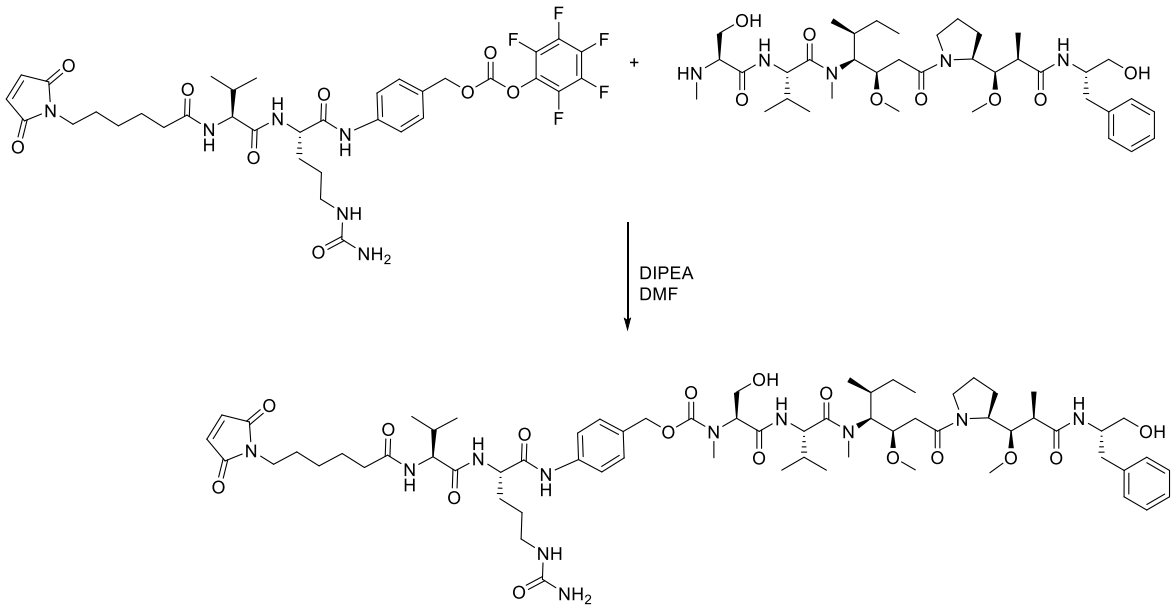
Ejemplo 58. Procedimiento general para la síntesis de enlazadores carbamato dipéptidos (Método A)

Paso 1. Síntesis de MC-VC-PAB-OPFP



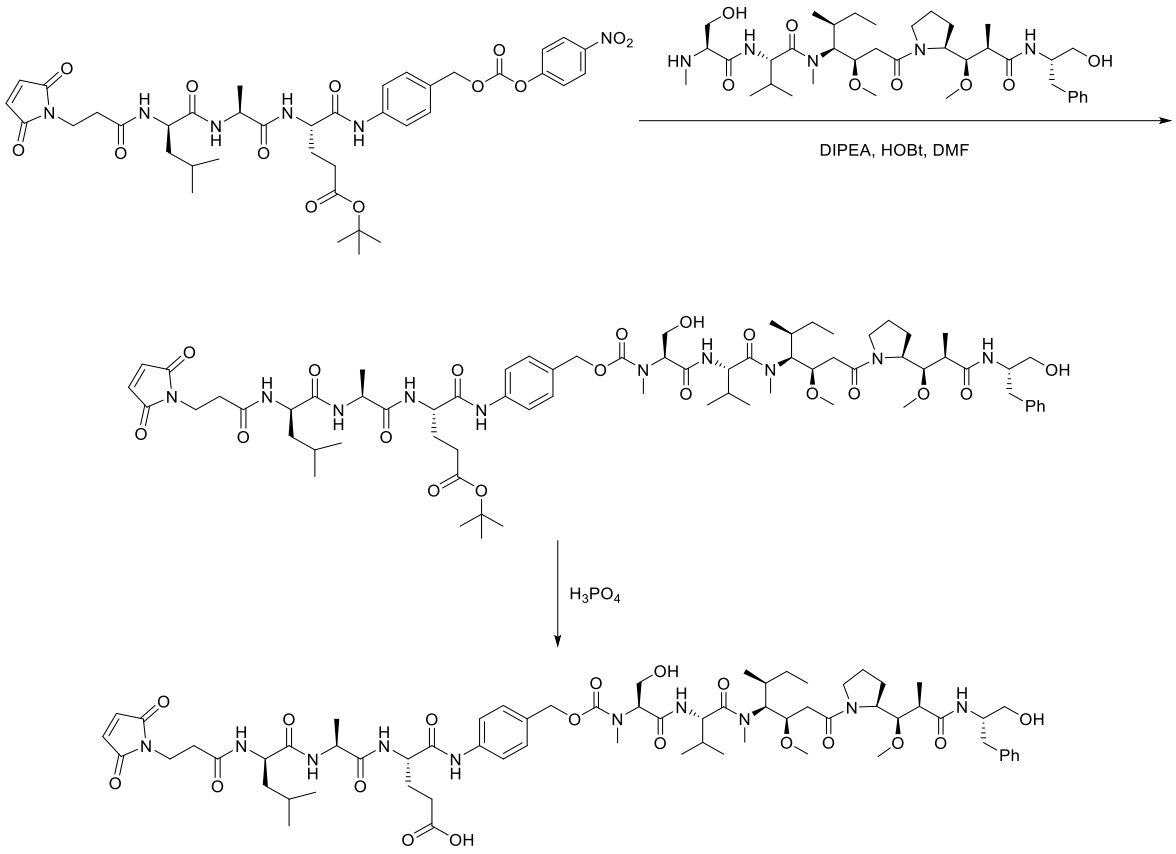
Se cargó un vial de 20 mL equipado con barra agitadora con MC-VC-PABA (300 mg, 0,52 mmol), carbonato de PFP (413mg, 1,04 mmol), DMF (5 mL) y DIPEA (137 µL, 0,78 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 3 horas. El disolvente se eliminó al vacío y se volvió a disolver en piperidina al 20 % en DMF (5 mL). La reacción se agitó durante 1 hora. El disolvente se eliminó al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna flash de fase inversa Biotage con acetonitrilo + TFA al 0,05 % y gradiente de agua + TFA al 0,05 % hasta 95 % de acetonitrilo. Las fracciones del producto se liofilizaron para obtener 177 mg (43 % de rendimiento). UPLC-MS analítica: t_R = 2,05 min, m/z (ES+) 783,27 $(M+H)^+$, encontrado 783,42.

Paso 2. Formación fármaco-enlazador



Se cargó un vial de 20 mL equipado con barra agitadora con el compuesto del Ejemplo 12 (70 mg, 0,1 mmol), MC-VC-PAB-OPFP (78 mg, 0,1 mmol), DMF (5 mL) y DIPEA (26 µL, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a RT durante toda la noche. El disolvente se eliminó al vacío y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones del producto se liofilizaron para obtener 80,7 mg (62 % de rendimiento) del compuesto 2,2. UPLC-MS analítica: t_R = 1,82 min, m/z (ES+) 1304,75 $(M+H)^+$, encontrado 1305,54.

Ejemplo 59. Procedimiento general para la síntesis de fármaco-enlazadores tripéptido carbamato (D)Leu-Ala-Glu (Método B)



Esta es una versión modificada de un procedimiento descrito anteriormente. *Véase* WO 2021/055865.

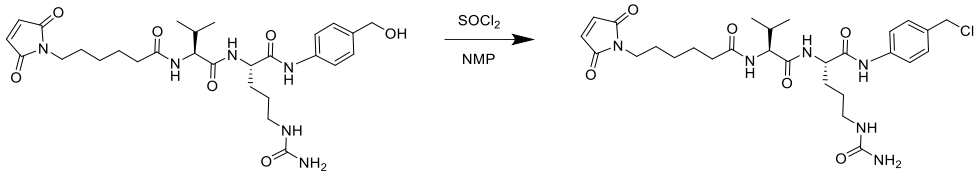
Se cargó un vial de 4 mL equipado con barra agitadora con el compuesto del Ejemplo 12 (100 mg, 0,14 mmol), MC-(D)-Leu-Ala-Glu(OtBu)-PABA-O_pNP (114 mg, 0,14 mmol), DMF (5 mL), DIPEA (51 µL, 0,28 mmol) y HOBt (37 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a RT durante toda la noche. El disolvente se eliminó al vacío.

La mezcla cruda se disolvió en propionitrilo (3 mL) y se añadió lentamente H_3PO_4 (3 mL) a la mezcla de reacción a RT. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se añadió priopionitrilo (6 mL) a la mezcla. La capa orgánica se separó, y la reacción se concentró y purificó por HPLC. Las fracciones del producto se liofilizaron para obtener 54 mg (26 % de rendimiento) del compuesto 2,6.

UPLC-MS analítica: $t_R = 1{,}71$ min, m/z (ES+) 1319,71 $(M+H)^+$, encontrado 1320,06.

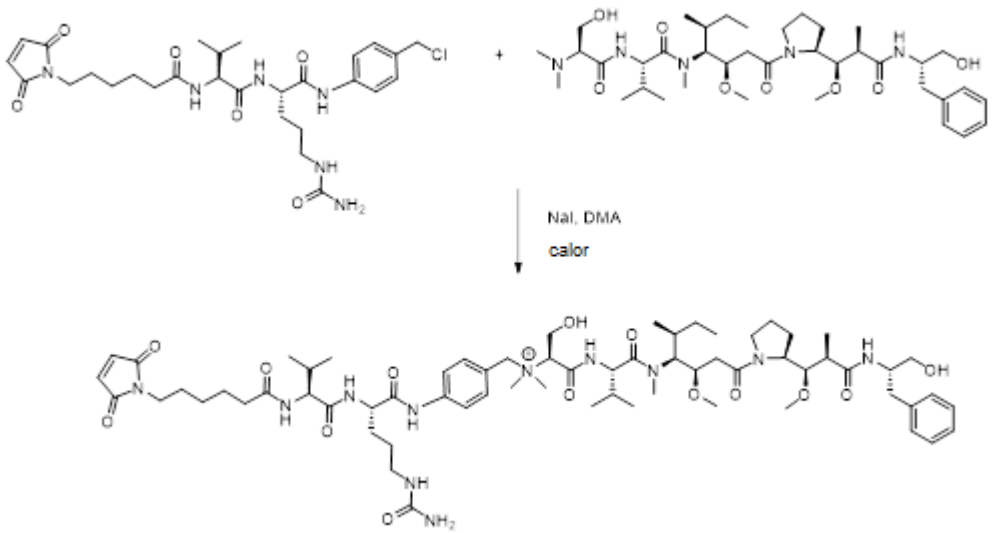
Ejemplo 60. Procedimiento general para la síntesis de enlazadores cuaternarios (Método C)

Paso 1. Síntesis de MC-VC-PAB-Cl



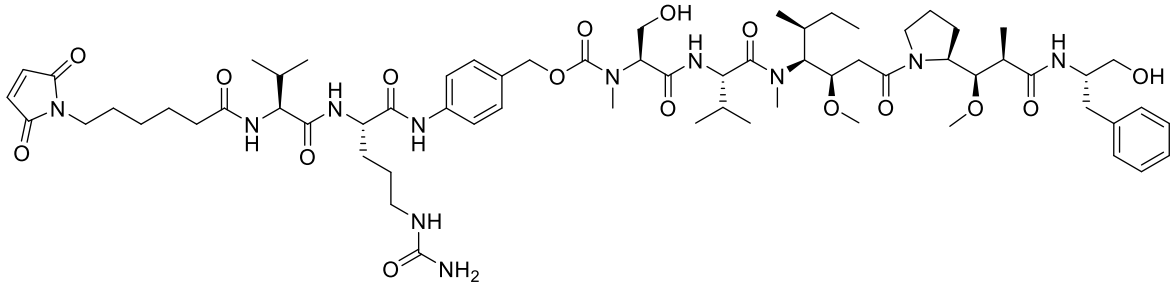
Se cargó un vial de 20 mL equipado con barra agitadora con una disolución de MC-Val-Cit-PAB-OH (200 mg, 349,25 µmol) en N-metil-2-pirrolidona (NMP, 3 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de $SOCl_2$ (70,64 mg, 593,73 µmol) en NMP (0,5 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min. TLC (acetato de etilo: metanol = 3: 1, Rf = 0,5) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en agua helada y se filtró, se lavó con acetonitrilo y acetato de etilo, se secó al alto vacío para dar MC-Val-Cit-PAB-Cl (100 mg, 48,4 % de rendimiento). UPLC-MS analítica: t_R = 2,05 min, m/z (ES+) 591,27 $(M+H)^+$, encontrado 591,42. 1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ = 10,16 – 9,89 (m, 1H), 8,08 (br d, J=7,4 Hz, 1H), 7,79 (br d, J=8,6 Hz, 1H), 7,60 (br d, J=8,5 Hz, 2H), 7,36 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,00 (s, 2H), 5,96 (br t, J=5,4 Hz, 1H), 5,52 – 5,20 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,45 – 4,31 (m, 1H), 4,19 (br t, J=7,6 Hz, 1H), 3,45 – 3,34 (m, 2H), 3,09 – 2,85 (m, 2H), 2,14 (tq, J=7,2, 14,5 Hz, 2H), 2,03 – 1,85 (m, 1H), 1,75 – 1,55 (m, 2H), 1,54 – 1,27 (m, 6H), 1,26 – 1,10 (m, 2H), 0,83 (br dd, J=6,8, 12,9 Hz, 6H).

Paso 2. Formación fármaco-enlazador



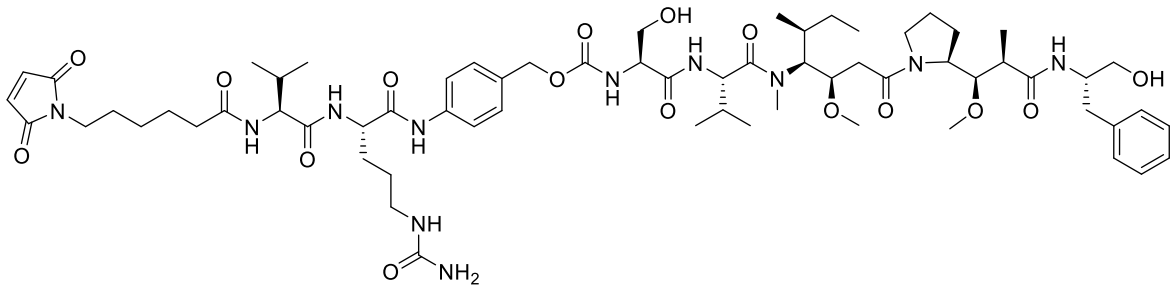
Se cargó un vial de 4 mL equipado con barra agitadora con el compuesto del Ejemplo 8 (3,3 mg, 0,004 mmol), mc-VC-PAB-Cl (4,8 mg, 0,008 mmol), DMA (0,5 mL) y NaI (1,2 mg, 0,008 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 4 horas. La reacción se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones del producto se liofilizaron para obtener 3,9 mg (71 % de rendimiento) del compuesto del título (compuesto 2,1). UPLC-MS analítica: $t_R = 1{,}51$ min, m/z (ES+) 1275,62 $(M)^+$, encontrado 1275,46.

Ejemplo 61.



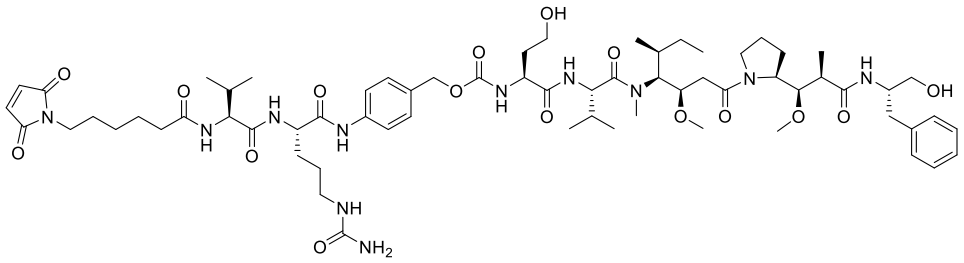
El compuesto 2,2 se sintetizó utilizando el método A. Rendimiento del 62 %. UPLC-MS analítica: $t_R = 1{,}82$ min, m/z (ES+) 1304,75 $(M+H)^+$, encontrado 1305,54.

Ejemplo 62.



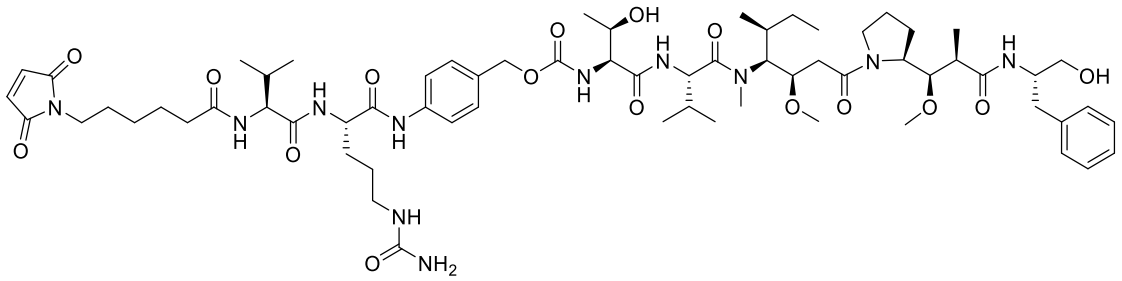
El compuesto 2,9 se sintetizó utilizando el método A. Rendimiento del 43 %. UPLC-MS analítica: $t_R = 1{,}72$ min, m/z (ES+) 1290,73 $(M+H)^+$, encontrado 1291,59.

Ejemplo 63.



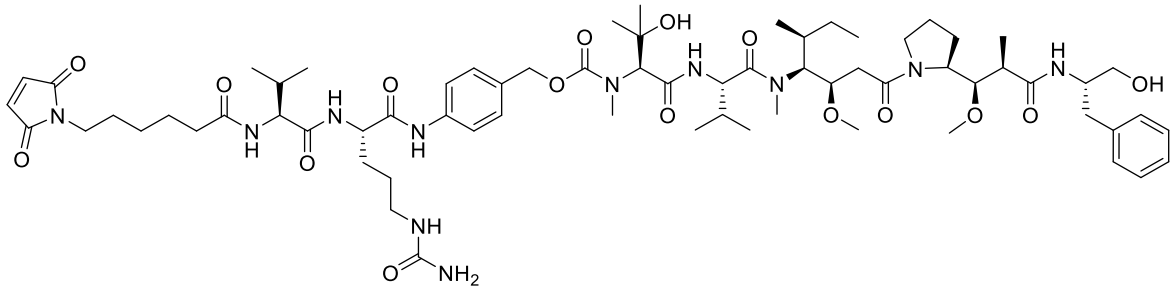
El compuesto 2,10 se sintetizó utilizando el método A. Rendimiento del 52 %. UPLC-MS analítica: t_R = 1,74 min, m/z (ES+) 1304,75 $(M+H)^+$, encontrado 1305,28.

Ejemplo 64.



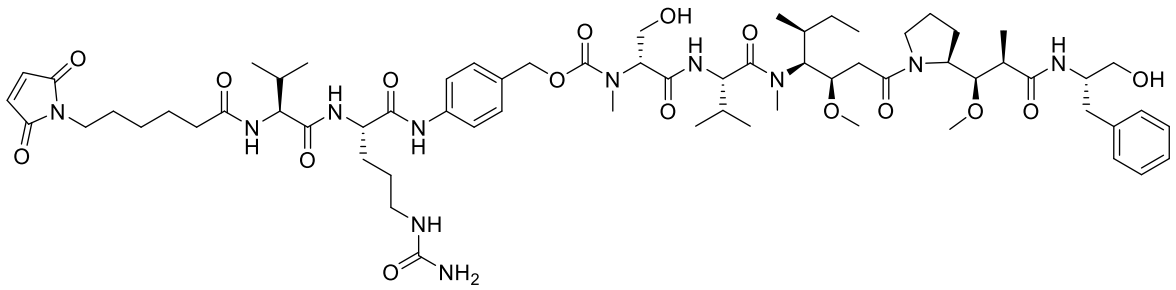
El compuesto 2,11 se sintetizó utilizando el método A. Rendimiento del 64 %. UPLC-MS analítica: t_R = 1,77 min, m/z (ES+) 1304,75 $(M+H)^+$, encontrado 1304,61.

Ejemplo 65.



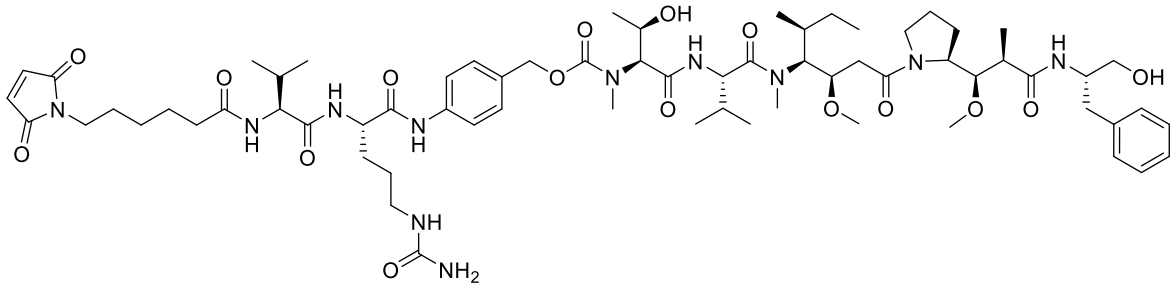
El compuesto 2,12 se sintetizó utilizando el método A. Rendimiento del 15 %. UPLC-MS analítica: t_R = 1,92 min, m/z (ES+) 1332,78 $(M+H)^+$, encontrado 1333,51.

Ejemplo 66.



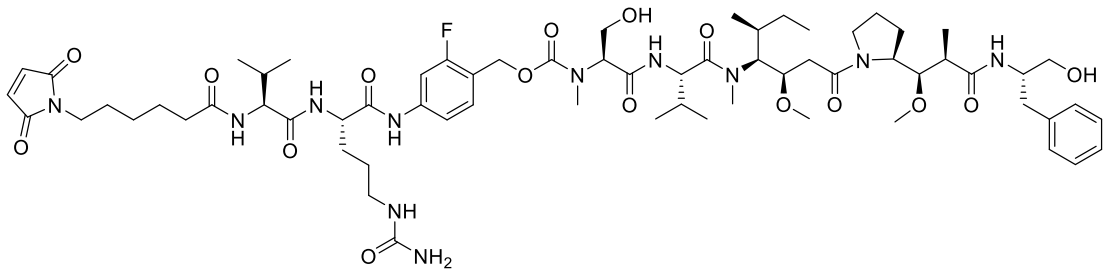
El compuesto 2,13 se sintetizó utilizando el método A. Rendimiento del 57 %. UPLC-MS analítica: t_R = 1,68 min, m/z (ES+) 1304,75 $(M+H)^+$, encontrado 1305,43.

Ejemplo 67.



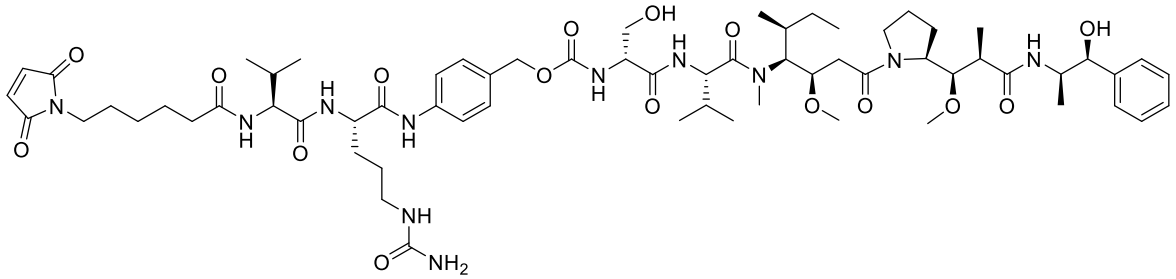
El compuesto 2,14 se sintetizó utilizando el método A. Rendimiento del 47 %. UPLC-MS analítica: t_R = 1,72 min, m/z (ES+) 1318,77 $(M+H)^+$, encontrado 1319,31.

Ejemplo 68.



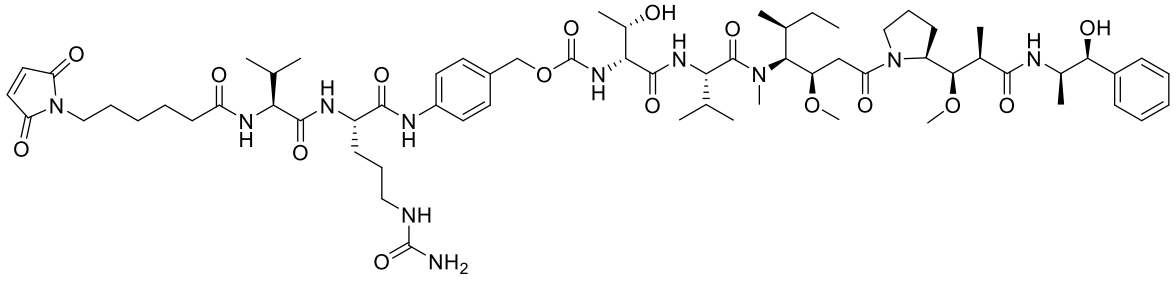
El compuesto 2,19 se sintetizó utilizando el método A. Rendimiento del 80 %. UPLC-MS analítica: t_R = 1,75 min, m/z (ES+) 1322,74 $(M+H)^+$, encontrado 1323,30.

Ejemplo 69.



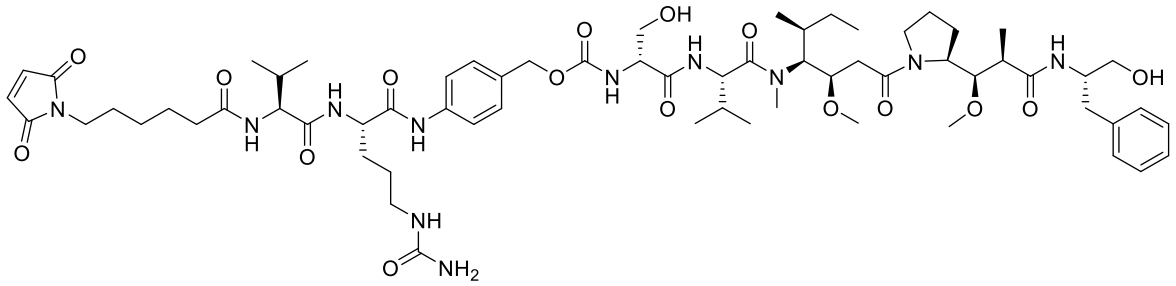
El compuesto 2,20 se sintetizó utilizando el método A. Rendimiento del 22 %. UPLC-MS analítica: t_R = 1,67 min, m/z (ES+) 1291,58 $(M+H)^+$, encontrado 1291,42.

Ejemplo 70.



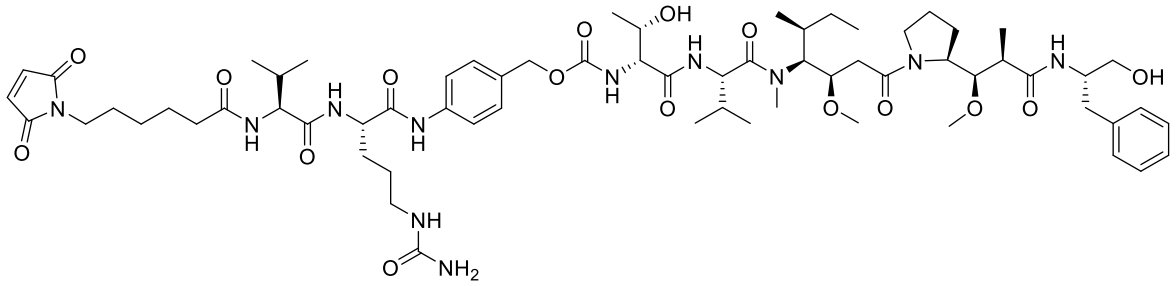
El compuesto 2,3 se sintetizó siguiendo el método A. UPLC-MS analítica: t_R = 1,71 min, m/z (ES+) 1305,60 $(M+H)^+$, encontrado 1304,91.

Ejemplo 71.



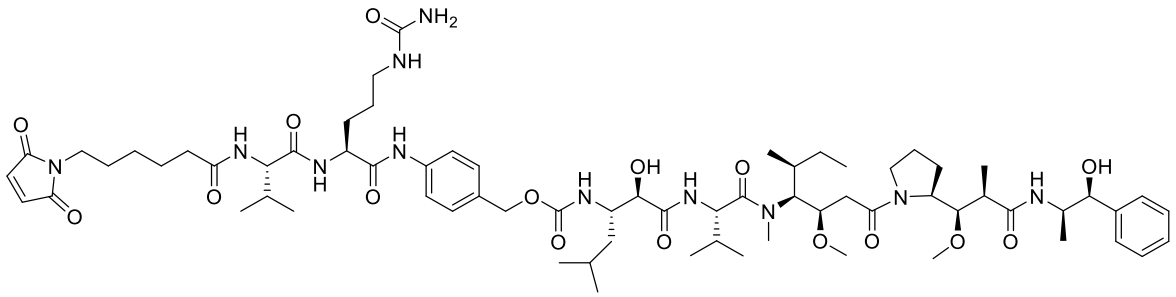
El compuesto 2,29 se sintetizó utilizando el método A.

Ejemplo 72.



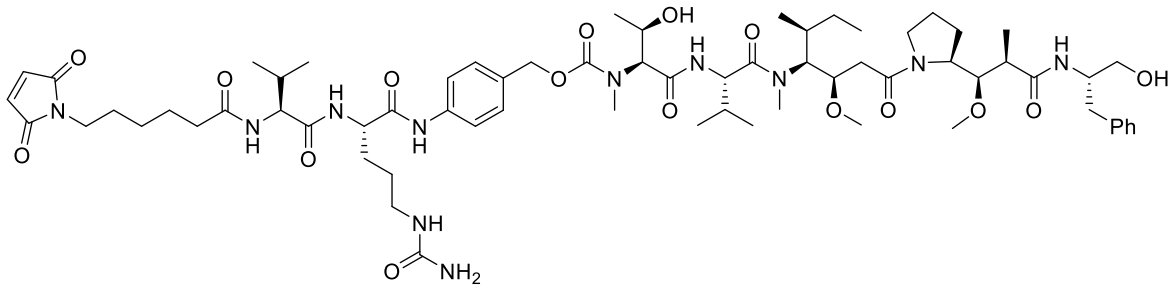
El compuesto 2,21 se sintetizó utilizando el método A.

Ejemplo 73.



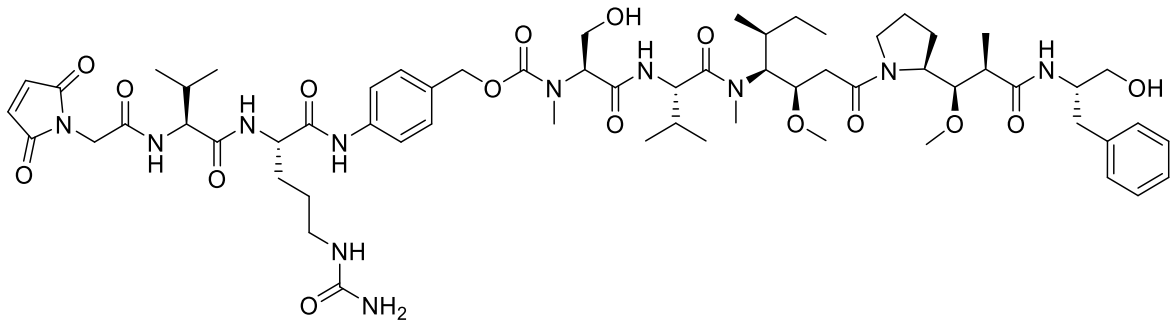
El compuesto 2,22 se sintetizó utilizando el método A. Rendimiento del 27 %. UPLC-MS analítica: t_R = 1,87 min, m/z (ES+) 1346,80 $(M+H)^+$, encontrado 1347,50.

Ejemplo 74.



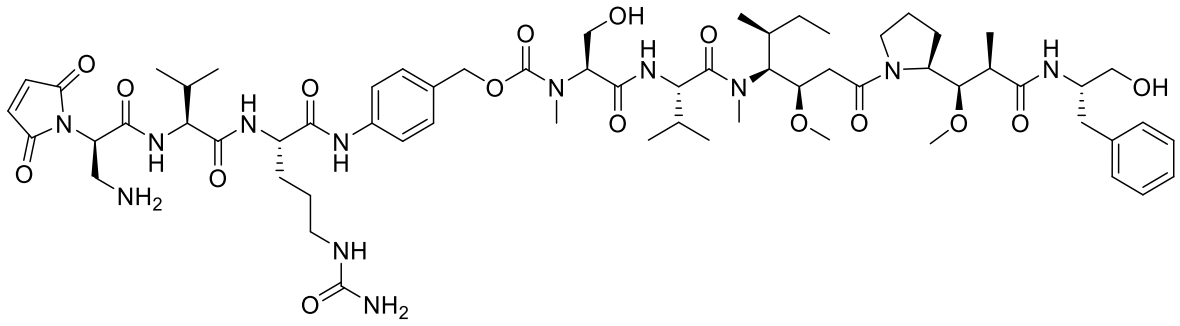
El compuesto 2,14 se sintetizó siguiendo el método A. UPLC-MS analítica: t_R = 1,57 min, m/z (ES+) 1332,77 $(M+H)^+$, encontrado 1332,81.

Ejemplo 75.



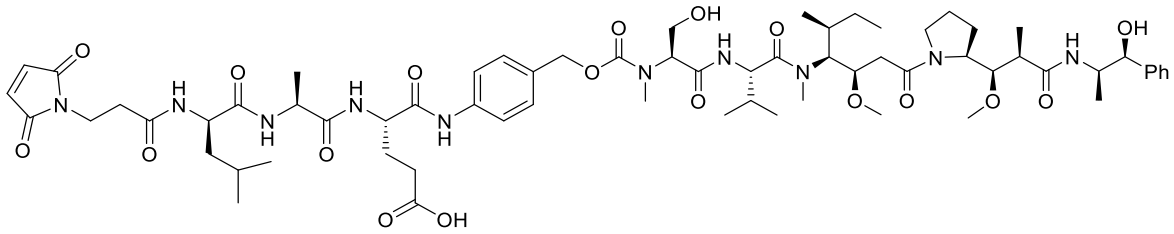
El compuesto 2,4 se sintetizó siguiendo el método A. UPLC-MS analítica: t_R = 1,64 min, m/z (ES+) 1248,69 $(M+H)^+$, encontrado 1249,42.

Ejemplo 76.



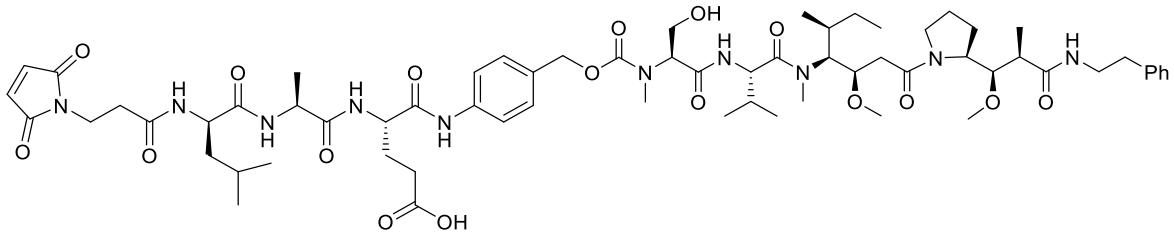
El compuesto 2,5 se sintetizó siguiendo el método A. UPLC-MS analítica: t_R = 1,85 min, m/z (ES+) 1277,71 $(M+H)^+$, encontrado 1278,21.

Ejemplo 77.



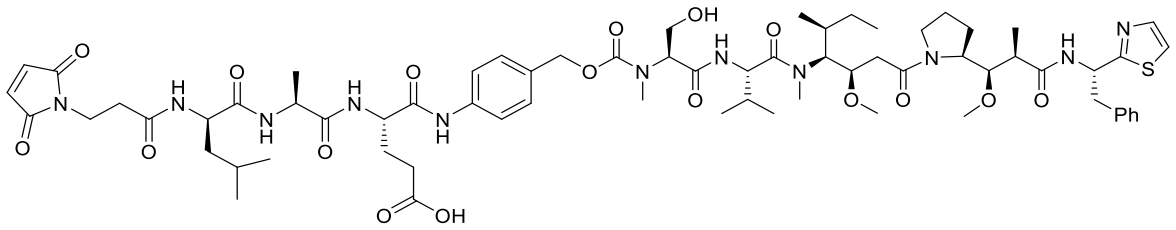
El compuesto 2,6 se sintetizó siguiendo el método B. UPLC-MS analítica: t_R = 1,69 min, m/z (ES+) 1319,71 $(M+H)^+$, encontrado 1319,75.

Ejemplo 78.



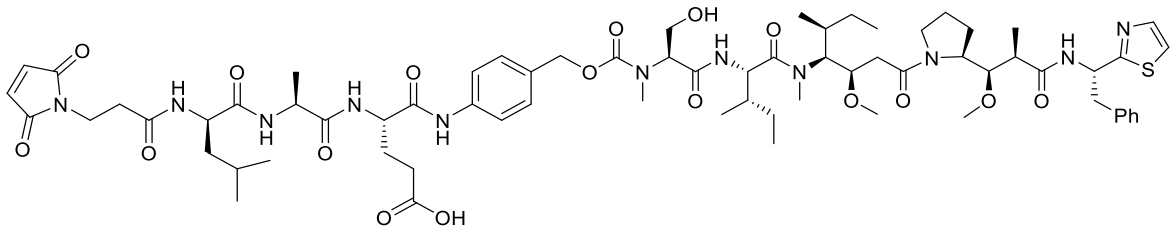
El compuesto 2,16 se sintetizó siguiendo el método B. UPLC-MS analítica: t_R = 1,71 min, m/z (ES+) 1289,70 $(M+H)^+$, encontrado 1289,83.

Ejemplo 79.



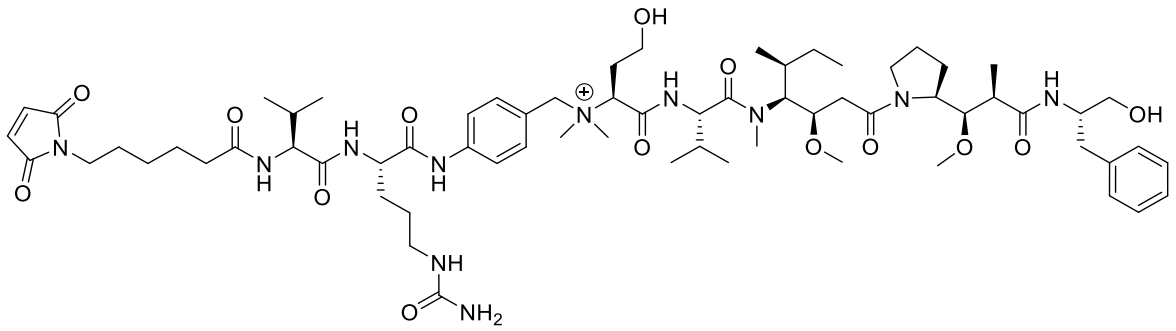
El compuesto 2,17 se sintetizó siguiendo el método B. UPLC-MS analítica: t_R = 1,75 min, m/z (ES+) 1372,69 $(M+H)^+$, encontrado 1372,75.

Ejemplo 80.



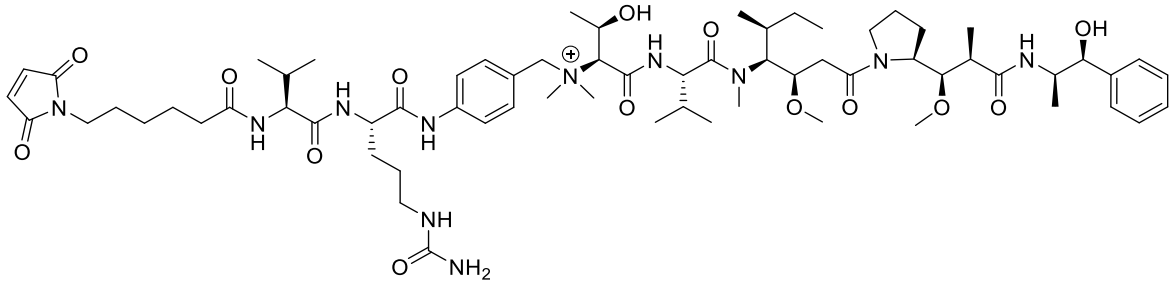
El compuesto 2,18 se sintetizó siguiendo el método B. UPLC-MS analítica: t_R = 1,81 min, m/z (ES+) 1386,70 $(M+H)^+$, encontrado 1386,73.

Ejemplo 81.



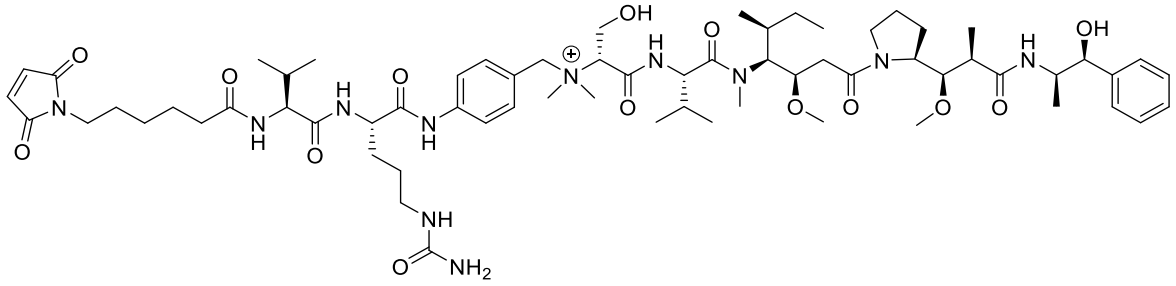
El compuesto 2,23 se sintetizó siguiendo el método C. UPLC-MS analítica: t_R = 1,52 min, m/z (ES+) 1288,79 $(M)^+$, encontrado 1288,88.

Ejemplo 82.



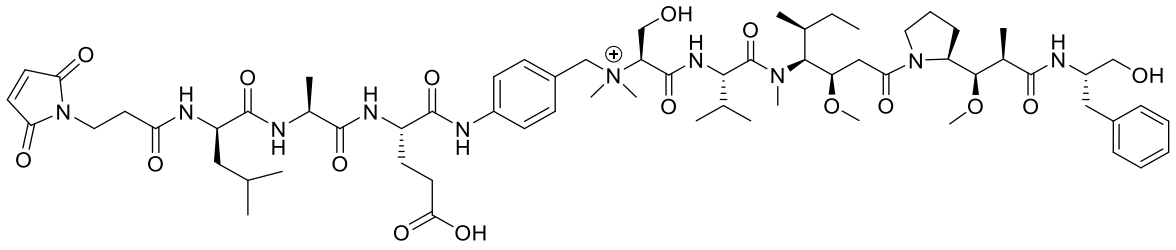
El compuesto 2,24 se sintetizó siguiendo el método C. UPLC-MS analítica: t_R = 1,39 min, m/z (ES+) 1288,79 $(M)^+$, encontrado 1288,82.

Ejemplo 83.



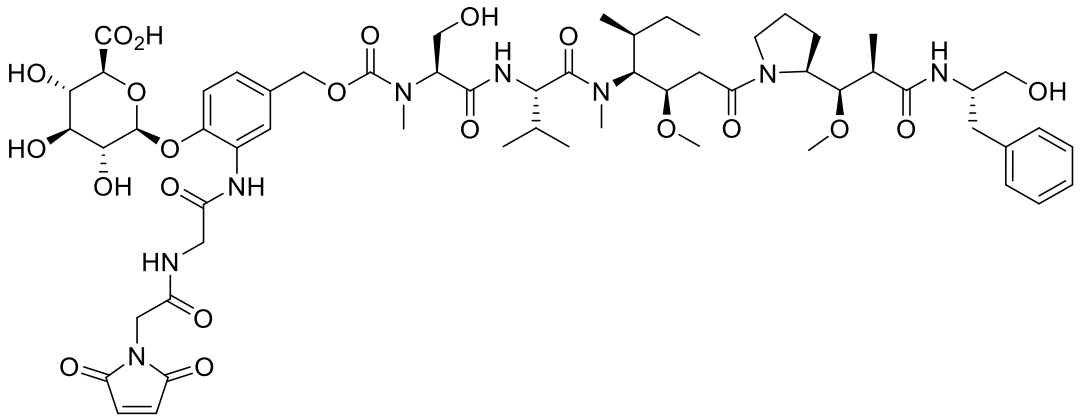
El compuesto 2,25 se sintetizó siguiendo el método C. UPLC-MS analítica: t_R = 1,51 min, m/z (ES+) 1274,78 $(M)^+$, encontrado 1274,88.

Ejemplo 84.



El compuesto 2,26 se sintetizó siguiendo el método C. UPLC-MS analítica: t_R = 1,60 min, m/z (ES+) 1289,74 $(M)^+$, encontrado 1289,92.

Ejemplo 85.



Modificado - compuesto 2,7 sintetizado según un procedimiento conocido (Burke, P. J. et al. *Mol. Cancer Ther.* 2017, 16, 116-123).

UPLC-MS analítica: $t_R = 1{,}68$ min, m/z (ES+) 1241,58 $(M+H)^+$, encontrado 1241,25.

Ejemplo 86. Medición de LogD

El LogD (coeficiente de distribución) de los compuestos se midió utilizando un método miniaturizado de matraz agitado con amortiguador 1-octanol/pH 7,4 seguido de un análisis LC/MS/MS. Los valores se determinaron midiendo el compuesto particionado en las capas orgánica y amortiguada. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Ejemplo 87. Citotoxicidad *in vitro*

La citotoxicidad de los fármacos libres y conjugados de fármacos se midió mediante un ensayo de proliferación celular empleando el protocolo descrito en Promega Corp. Technical Bulletin TB288; y Mendoza et al. 2002, Cancer Res. 62:5485-5488), cuyos métodos se incorporan específicamente por referencia en el presente documento. Brevemente, se deposita una alícuota de 40 µL de cultivo celular que contiene aproximadamente 400 células en medio en cada pocillo de una placa de 384 pocillos de paredes opacas. Se añade una alícuota de 10 µL de fármaco libre o conjugado de fármaco a los pocillos experimentales y se incuba durante 96 h y, a continuación, se equilibran a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, tras lo cual se añade un volumen de reactivo CellTiter-GloTM igual al volumen de medio de cultivo celular presente en cada pocillo. El contenido se mezcla durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular y la placa se incuba a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal de luminiscencia para el

registro. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4A. Valores de LogD del fármaco libre de auristatina y valores IC_{50} (nM) *in vitro* en líneas celulares de cáncer.

Fármaco libre Ejemplo #	**Número de compuesto de la Tabla 1**	ALCL DEL	NHL Karpas299	HL L540cy	LogD
26	1,72	4,2	5	20	
32	1,56	64	56	920	0,3
12	1,9	1,1	0,3	4,8	1,2
28	1,23	7,8	9,4	28	2,0
36	1,50	6,7	27	197	
23	1,16	17	66	662	
40	1,46	12,3	60	442	
24	1,18	13	43	621	
41	1,47	15	62	457	
25	1,20	18,9	62	457	
42	1,48	16	64	481	

13	1,12	1,2	2,2	5	1,4
43	1,60	3,2	5,9	19	
17	1,29	2,5	7,6	16,2	1,1
18	1,30	0,6	2,3	16	1,9
19	1,32	0,4	0,5	2,5	2,4
37	1,53	>1000	>1000	>1000	
38	1,54	148	>1000	512	
39	1,55	512	>1000	>1000	
8	1,1	0,7	1,4	6,6	1,6
45	1,52	8,5	40,8	272	1,5
14	1,10	3,5	7,4	10	1,1
20	1,33	0,3	1	4,7	1,9
15	1,13	0,7	2,3	3,9	
22	1,58	5,8	13	16	
33	1,59	1,8	1,7	6,4	3,2

29	1,21	12,7	13,7	58	2,0
30	1,24	396	481	>1000	1,2
31	1,25	2,1	1,7	4,7	3,4
27	1,22	1,9	2,3	13	
9	1,3	0,8	0,9	4	
10	1,4	0,4	0,5	3	
11	1,2	1	1	6	
46	1,61	141	264	>1000	
47	1,28	>1000	>1000	>1000	
48	1,62	41	110	>1000	
49	1,41	32	35	76	
50	1,64	>1000	>1000	>1000	
51	1,65	93	224	>1000	
52	1,66	43	58	438	
53	1,67	>1000	>1000	>1000	

54	1,68	7	6	274	
55	1,69	0,8	1	16	
56	1,70	1	0,9	24	
57	1,71	4	3	49	
MMAE	-	0,05	0,1	0,1	1,9
MMAF	-	44	41	47	0,03

Tabla 4B. Valores IC_{50} (nM) *in vitro* del fármaco libre de auristatina en líneas celulares cancerosas.

Fármaco libre **Ejemplo #**	**Número de compuesto de la Tabla 1**	**DEL** **ALCL**	**Karpas299** **NHL**	**L540cy** **HL**
Ejemplo comparativo A		209	253	>1000
12	1,9	1,1	0,3	4,8
MMAE		0,05	0,1	0,1
MMAF		44	41	47
Ejemplo comparativo C		342	218	284

40	1,46	12,3	60	442

Ejemplo 88. Conjugación de compuestos Fármaco-Enlazadores con anticuerpos para formar compuestos de conjugados ligando-fármaco

Los anticuerpos se redujeron parcialmente utilizando los equivalentes apropiados de TCEP de acuerdo con el procedimiento, el cual se incorpora específicamente por referencia en presente documento, de US 2005/0238649. Brevemente, el anticuerpo en amortiguador de fosfato salino con 2 mM de EDTA, pH 7,4, se trató con 2,1 eq. TCEP y, a continuación, se incubó a 37 °C durante unos 45 minutos. El valor tiol/Ab se comprobó haciendo reaccionar el anticuerpo reducido con MC-VC-MMAE y utilizando cromatografía de interacción hidrofóbica para determinar la carga.

Los compuestos enlazadores del fármaco auristatina se conjugaron con el anticuerpo parcialmente reducido utilizando el método, el cual se incorpora específicamente por referencia en el presente documento, de US 2005/0238649. Brevemente, el compuesto Fármaco-Enlazador (50 % de exceso) en DMSO, se añadió al anticuerpo reducido en PBS con EDTA junto con DMSO adicional para un co-solvente de reacción total del 10-20 %. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió un exceso de QuadraSil MPTM a la mezcla para detener todos los grupos maleimida que no habían reaccionado. A continuación, el compuesto de conjugado ligando-fármaco resultante se purificó y se intercambió en amortiguador mediante desalación utilizando resina Sephadex G25 en amortiguador histidina de pH 6,5 y se mantuvo a -80 °C hasta su uso posterior. La concentración de proteínas de la composición ADC resultante se determinó a 280 nm. La relación fármaco-anticuerpo (DAR por sus siglas en inglés) se confirmó comparando los cambios predichos y observados en los pesos moleculares de las cadenas pesadas y ligeras mediante análisis PLRP-MS y confirmando la ausencia de especies subcargadas.

Ejemplo 89. Citotoxicidad *in vivo* de compuestos de conjugado ligando-fármaco

Se implantaron células cancerosas en ratones. Tras el injerto tumoral, los ratones se asignaron aleatoriamente a los grupos de estudio (n = 5) una vez que el volumen tumoral promedio alcanzó aproximadamente 100 mm^3. ADC preparada a partir del anticuerpo reducido y el compuesto se administró mediante una inyección intraperitoneal o intravenosa. Los volúmenes tumorales se calculan mediante la fórmula (0,5xLxW2), donde L y W son la mayor y la menor de dos medidas bidireccionales. La respuesta completa (CR por sus siglas en

inglés) se define aquí como la ausencia de masa medible en el sitio del tumor durante un experimento. Los resultados se muestran en las FIGs. 1 a 5 y en la Tabla 5 para compuestos de conjugado ligando-fármaco con una carga promedio de fármaco de 4 restos de fármaco-enlazador por anticuerpo.

FIG. 1 muestra la eficacia de una dosis de 6mg/kg de una variedad de ADC Ag1 medida en el modelo de xenoinjerto de melanoma A2058. Los datos muestran que las ADC Ag1 que comprenden Unidades de Fármaco auristatina hidrofílicas tienen una eficacia comparable a las ADC que comprenden MMAE.

FIG. 2 muestra la eficacia de una dosis de 3mg/kg de una variedad de ADC h2A2 medida en el modelo de xenoinjerto faríngeo Detroit 562-39. Los datos muestran que las ADC h2A2 que comprenden Unidades de Fármaco auristatina hidrofílicas tienen una eficacia comparable a las ADC que comprenden MMAE.

FIG. 3 muestra la eficacia de una dosis de 3 mg/kg de una variedad de ADC cAC10 medida en el modelo de xenoinjerto de linfoma de Hodgkin mezclado con Karpas/KarpasBVR. Los datos muestran que las ADC cAC10 con Unidades de Fármaco auristatina hidrofílicas tienen una actividad bystander entre la de MC-VC-MMAE y MC-VC-MMAF.

FIG. 4 muestra la eficacia de una dosis de 1 mg/kg de una variedad de ADC cAC10 en el modelo de xenoinjerto de linfoma de Hodgkin de Karpas. Los datos muestran que las ADC cAC10 que comprenden Unidades de Fármaco auristatina hidrofílicas tienen una eficacia comparable a las ADC que comprenden MMAE.

FIG. 5 muestra la eficacia de una dosis de 1 mg/kg de una variedad de ADC cAC10 en el modelo de xenoinjerto de Hodgkin de Karpas. Los datos muestran que las ADC cAC10 que comprenden Unidades de Fármaco auristatina hidrofílicas tienen una eficacia comparable a las ADC que comprenden MMAE.

Ejemplo 90. Determinación de la toxicidad de compuestos de conjugado ligando-fármaco.

Se realizaron estudios de seguridad *in vivo* en ratas hembra ingenuas Sprague Dawley (Envigo). Los estudios tenían 3 animales/grupo/punto de tiempo e incluían un grupo de control con portador (1X PBS pH 7,4). Se administró a los animales una dosis única de 15 u 80 mg/kg de un ADC h00 (DAR = 4) mediante inyección intravenosa. Se extrajo sangre los días 5 y 8. Se tomaron muestras de sangre bajo anestesia de isoflurano a través de la vena yugular para

análisis hematológicos periódicos en el Sysmex XT-2000iV. En la necropsia, se extrajo sangre de la vena cava caudal para realizar análisis hematológicos y de química clínica. La química clínica se analizó en un Beckman Coulter AU680. Los resultados se muestran en las FIGs. 6 a 9.

FIG. 6 demuestra que los recuentos de neutrófilos son mayores en el Día 5 y la recuperación de los recuentos de neutrófilos en el Día 8 son mayores después de administrar compuestos de conjugados ligando-fármaco que comprenden unidades de fármaco auristatina hidrofílica en comparación con los conjugados que contienen MMAE.

FIG. 7 demuestra que la recuperación de reticulocitos mejora considerablemente tras la administración de compuestos de conjugados ligando-fármaco que comprenden unidades de fármaco auristatina hidrofílica en comparación con los conjugados que contienen MMAE.

FIG. 8 muestra que la administración de compuestos de conjugado ligando-fármaco con unidades del fármaco auristatina hidrofílica no tiene un impacto tan importante en el recuento de plaquetas como la administración de un conjugado que contiene MMAF. La recuperación de las plaquetas también es mejor después de administrar compuestos de conjugado ligando-fármaco que comprenden unidades de farmaco auristatina hidrofílica en comparación con los conjugados que contienen MMAE y MMAF.

FIG. 9 muestra que los niveles de aspartato transaminasa (AST) que indican daño hepático son menores 8 días después de administrar 80 mg/kg de compuestos de conjugado ligando-fármaco que comprenden unidades de fármaco auristatina hidrofílica en comparación con después de administrar 15 mg/kg de un MMAF que contiene conjugados. Los niveles de AST 8 días después de la administración son comparables para una dosis de 80 mg/kg de algunos compuestos de conjugado ligando-fármaco que comprenden unidades de fármaco auristatina hidrofílica en comparación con una dosis de 15 mg/kg de un conjugado MMAE.

Tabla 5A. Valores *in vitro* IC_{50} (ng/mL) de ADC anti-CD30 de auristatina en líneas celulares que expresan CD30 utilizando ADC cAC10 con una carga promedio de fármaco de aproximadamente 4 de los compuestos Fármaco-Enlazador seleccionados.

Ejemplo # Resto Fármaco-Enlazador	**Número de compuesto de la Tabla 2**	ALCL DEL	NHL Karpas299	HL L540cy
69	2,20	0,01	0,2	NA
71	2,29	NA	7	9
72	2,21	NA	7	15
61	2,2	0,01	0,6	6,3
59	2,6	0,1	1,2	9,3
63	2,10	12	290	>1000
62	2,9	3,8	>1000	>1000
64	2,11	22	>1000	>1000
76	2,5	NA	NA	NA
65	2,12	0,04	1,2	3,8
85	2,7	0,01	0,5	3,6

75	2,4	0,01	0,2	3,2
60	2,1	0,09	0,4	4,3
66	2,13	0,3	5,1	4,9
67	2,14	1,7	29	33
68	2,19	1	15	35
77	2,6	0,4	5,6	8,2
78	2,16	1,3	58	>1000
79	2,17	1,5	0,9	4,7
80	2,18	1,4	>1000	>1000
70	2,3	0,03	1	1,9
84	2,26	0,01	0,1	13
73	2,22	>1000	>1000	>1000
81	2,23	0,1	0,1	1
82	2,24	0,2	0,3	4
83	2,25	0,1	0,1	4

MC-VC-MMAE	-	0,4	0,6	2
MC-VC-MMAF	-	0,1	1	3

Tabla 5B. Valores *in vitro* IC_{50} (ng/mL) de ADC anti-CD30 de auristatina en líneas celulares que expresan CD30 utilizando ADC cAC10 con una carga promedio de fármaco de aproximadamente 4 de los compuestos Fármaco-Enlazador seleccionados.

Resto Fármaco-Enlazador **Ejemplo #**	**Número de compuesto de la Tabla 2**	**ALCL** **DEL**	**NHL** **Karpas299**	**HL** **L540cy**
Ejemplo comparativo B	-	0,01	0,01	0,1
61	2,2	0,01	0,06	6,3
MC-VC-MMAE	-	0,4	0,6	2
MC-VC-MMAF	-	0,1	1	3

Tabla 5C. Valores *in vitro* IC_{50} (ng/mL) de ADC anti-CD30 de auristatina en líneas celulares que expresan CD30 utilizando ADC cAC10 con una carga promedio de fármaco de aproximadamente 4 de los compuestos Fármaco-Enlazador seleccionados.

Resto Fármaco-Enlazador **Ejemplo #**	**Número de compuesto de la Tabla 2**	ALCL DEL	NHL Karpas299	HL L540cy
61	2,2	0,01	0,6	6,3
75	2,4	0,01	0,2	3,2
76	2,5	NA	NA	NA
85	2,7	0,01	0,5	3,6
59	2,6	0,1	1,2	9,3
60	2,1	0,09	0,4	4,3
84	2,26	0,01	0,1	13
MC-VC-MMAE	-	0,4	0,6	2
MC-VC-MMAF	-	0,1	1	3

Tabla 5D. Valores *in vitro* de IC_{50} (ng/mL) y tolerabilidad de las ADC anti-CD30 de auristatina en líneas celulares que expresan CD30 utilizando ADC cAC10 con una carga promedio de fármaco de aproximadamente 4 de los compuestos Fármaco-Enlazador seleccionados.

Ejemplo # Resto Fármaco-Enlazador	Número de compuesto de la Tabla 2	ALCL DEL	NHL Karpas299	HL L540cy	Tolerado a 80 mg/kg en ratas
61	2,2	0,01	0,6	6,3	Sí
78	2,16	1,3	58	>1000	Sí
79	2,17	1,5	0,9	4,7	No
80	2,18	1,4	>1000	>1000	Sí

Ejemplo 91. Comparación de la tolerabilidad de los compuestos

La tolerabilidad de un ADC que comprende el compuesto del Ejemplo 8 de la presente solicitud se comparó con la tolerabilidad de las ADC que comprenden los compuestos conocidos MMAE y MMAF. Sin estar limitado por la teoría, se cree que las mejoras en la tolerabilidad están relacionadas con la reducción de toxicidades en la médula ósea y en el hígado que son resultado de los restos OH en el compuesto del Ejemplo 8. Véase la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6. Comparación de la tolerabilidad del compuesto 1,1 con MMAE y MMAF

Compuesto	LogD	Fármaco libre IC50 promedio^ (nM)	IC50 promedio del correspondiente ADC ligado a dipéptido^* (ng/mL)	Dosis máxima tolerada** (mg/kg)	
				Basado en recuentos reducidos de neutrófilos	Basado en un nivel elevado de AST
MMAE	1,9	0,2	1	15	>15
Ejemplo 8 (compuesto 1,1)	1,6	2,9	1,5	>80	>80
MMAF	0,03	44	1,3	>15	15

^ Citotoxicidad promedio de las líneas celulares DEL, Karpas299 y L540cy

*** ADC anti-CD30**

**** Dosificación en ratas Sprague-Dawley**

Ejemplo 92. Citometría de flujo cuantitativa *in vitro* de líneas celulares cancerosas

Se contaron las células cancerosas y se colocaron en placas entre 100.000 y 200.000 células en 100 µL de amortiguador FACS en placas de 96 pocillos con fondo en U (Falcon). Las células se incubaron con 10 µg/mL de IgG humana no vinculante y dirigida (hCR011) durante una hora a 4 °C. Las células se lavaron 3 veces antes de añadir el anticuerpo secundario FITC anti-IgG y las perlas de calibración de Human IgG Calibrator Kit (BioCytex

Ref#CP101) durante 30 minutos a 4 °C. Las células se lavaron 2 veces y se analizaron en el citómetro Attune. Los datos se analizaron utilizando el software FlowJo (BD). El número de copias del antígeno diana (gpNMB) se determinó siguiendo las instrucciones del fabricante; brevemente, los valores de MFI de las perlas de calibración se utilizaron para determinar la capacidad de unión del anticuerpo y la capacidad específica de unión del anticuerpo (SABC por sus siglas en inglés) se determinó restando la MFI de la IgG no vinculante de la MFI de la diana (hCR011). Los números SABC para hCR011 (es decir, el número de copias de gpNMB) se resumen en **la Tabla 7**.

Tabla 7. Números de copias de gpNMB (hCR011) para un panel de líneas celulares de cáncer

Línea celular	**SABC**
WM2664	14612
SKMEL5	5035
HCC2218	13207
SKBR3	2839
SKMEL28	8671
CALU1	229
A2058	2.781

Ejemplo 93: Citotoxicidad *in vitro* de las ADC de Auristatina en un panel de líneas celulares de cáncer

Se contaron las células cancerosas y se colocaron en placas en 40 µL de medio de

crecimiento completo en placas de 384 pocillos tratadas con cultivo tisular de paredes blancas (Corning). Las placas de células se incubaron a 37 °C y con un 5 % de CO_2 durante toda la noche para permitir que las células se equilibraran. Las soluciones madre que contenían ADC o fármacos libres se diluyeron en serie en RPMI-1640 + 20 % de suero bovino fetal (FBS por sus siglas en inglés). A continuación, se añadieron 10 µL de cada concentración a cada placa de células por duplicado. A continuación, las células se incubaron a 37 °C y con un 5 % de CO_2 durante 96 horas, tras lo cual, las placas de células se retiraron de la incubadora y se dejaron enfriar a temperatura ambiente durante 30 minutos antes del análisis. El reactivo de ensayo luminiscente CellTiter-Glo® (Promega Corporation, Madison, WI) se preparó de acuerdo con el protocolo de Promega. Se añadieron 10 µL de CellTiter-Glo® a las placas de ensayo utilizando un manipulador de líquidos Formulatrix Tempest (Formulatrix) y se protegieron las placas de la luz durante 30 minutos a temperatura ambiente. La luminiscencia de las muestras se midió con un lector de placas EnVision Multimode (Perkin Elmer, Waltham, MA). Los datos brutos se analizaron en Graphpad Prism (San Diego, CA) utilizando un modelo de ajuste de curvas no lineal de 4 parámetros [Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^((LogEC50-X)*HillSlope))]. Los resultados se presentan como valores IC50, los cuales se definen como la concentración de ADC o fármaco libre necesaria para reducir la viabilidad celular al 50 %. En las **Tablas 8** y **9** se resume la actividad citotóxica de los fármacos libres de auristatina y de las ADC sobre las líneas celulares cancerosas.

Tabla 8: Citotoxicidad de las ADC de auristatina en un panel de líneas celulares de cáncer

*Se consideraron positivas ("+") las líneas celulares cancerosas con un número de copias en superficie del antígeno diana de > 2000 (determinado mediante citometría de flujo cuantitativa).

	IC50 (ng/mL)				
Línea celular	**No vinculante-ej. 60 (compuesto 3,1)**	**No vinculante-MC-VC-MMAE**	**hCR011-ej. 60 (compuesto 3,1)**	**hCR011-MC-VC-MMAE**	**Expresión de la diana***

A2058	>30K	>30K	19859	24300	+
CALU1	>30K	>30K	>30K	>30K	-
HCC2218	>30K	>30K	>30K	>30K	+
SKMEL5	22203	11022	1832	916	+
WM2664	>30K	>30K	1566	4468	+
SKBR3	21695	16218	5394	2690	+

Tabla 9: Citotoxicidad de fármacos libres de auristatina y ADC en un panel de líneas celulares de cáncer

*Se consideraron positivas ("+") las líneas celulares cancerosas con un número de copias en superficie del antígeno diana de > 2000 (determinado mediante citometría de flujo cuantitativa).

	IC50 (ng/mL)				**IC50 (nM)**		
Línea celular	**No vinculante-Ej. 60 (compuesto 3,1)**	**No vinculante-MC-VC-MMAE**	**hCR011-Ej. 60**	**hCR011-MC-VC-MMAE**	**Ej. 8 (compuesto 1,1)**	**MMAE**	**Expresión de la diana***
A2058	>30K	>30K	12858	11118	2	0,3	**+**
CALU1	>30K	>30K	>30K	14251	5	0,6	**-**

SKMEL28	>30K	>30K	6913	14020	4	0,4	+
SKMEL5	29560	13119	1513	668	2	0,2	+

Ejemplo 94: Actividad antitumoral *in vivo* de las ADC de Auristatina en modelos tumorales de xenoinjerto WM2664 y SKMEL5

Las células cancerosas se implantaron en ratones desnudos. Tras el injerto tumoral, los ratones fueron asignados aleatoriamente a los grupos de estudio (n = 5) y cuando los volúmenes tumorales alcanzaron los 100 mm^3, los ratones fueron dosificados con ADC mediante inyección intravenosa a la dosis indicada Q1Wx3 (3 dosis semanales) y los volúmenes tumorales fueron monitorizados dos veces por semana. Los volúmenes tumorales se calculan mediante la fórmula (0,5xLxW2), donde L y W son la mayor y la menor de dos medidas bidireccionales. La respuesta completa (CR por sus siglas en inglés) se define aquí como la ausencia de masa medible en el sitio del tumor durante un experimento. Los resultados se muestran en las Figuras 10-11 para compuestos de conjugado ligando-fármaco con una carga promedio de fármaco de 4 restos de fármaco-enlazador por anticuerpo.

FIG. 10 muestra la eficacia de una variedad de ADC hCR011 y un ADC de control no vinculante medida en el modelo de xenoinjerto de melanoma WM2664. Los datos muestran que las ADC hCR011 que comprenden auristatina hidrofílica Ej. 60 dosificados a 3 mg/kg (3 dosis semanales) tienen una eficacia comparable a las ADC que comprenden MMAE. Cuando hCR011-Ej. 60 ADC se dosifican a 9 mg/kg (3 dosis semanales), hay 4/5 respuestas completas.

FIG. 11 muestra la eficacia de una variedad de ADC hCR011 y ADC de control no vinculantes medidas en el modelo de xenoinjerto de melanoma SKMEL5. Los datos muestran que las ADC hCR011 que comprenden auristatina hidrofílica Ej. 60 dosificados a 9 mg/kg (3 dosis semanales) tienen una eficacia comparable a las ADC que comprenden MMAE dosificados a 3 mg/kg (3 dosis semanales).

Ejemplo 95: Actividad antitumoral de las ADC de auristatina en modelos de xenoinjertos derivados de pacientes (PDX por sus siglas en inglés) de melanoma y cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC por sus siglas en inglés)

Las células cancerosas se implantaron en ratones hembra desnudos (*Nude-Foxn1nu*)

. Cuando los tumores alcanzaron un volumen tumoral promedio de 150-300 mm^3, los animales se emparejaron por volumen tumoral en grupos de tratamiento o de control y se les administró ADC mediante inyección intravenosa a la dosis indicada Q1Wx3 (3 dosis semanales) y se monitorearon los volúmenes tumorales dos veces por semana. El punto final del estudio fue cuando el volumen tumoral promedio del grupo de control (sin censurar) alcanzó los 1,500 mm^3. La respuesta completa (CR por sus siglas en inglés) se define aquí como la ausencia de masa medible en el sitio del tumor durante un experimento. Los resultados se muestran en las Figuras 12-15 para compuestos de conjugado ligando-fármaco con una carga promedio de fármaco de 4 restos de fármaco-enlazador por anticuerpo. Ag2 se refiere a un anticuerpo dirigido a un antígeno ubicuo y fácilmente internalizable en las células cancerosas.

FIG. 12 muestra la eficacia de las ADC no vinculantes, Ag2 y hCR011 medida en el modelo de xenoinjerto de melanoma PDX_1. Los datos muestran que las ADC hCR011 que comprenden auristatina hidrofílica Ej. 60 (compuesto 3,1 en donde L es hCR011) dosificados a 3 mg/kg tienen una eficacia comparable a las ADC que comprenden MMAE dosificados a 3 mg/kg. ADC Ag2 y hCR011 con Ej. 60 (compuesto 3,1 en donde L es hCR011) dosificado a 9 mg/kg provocó una actividad antitumoral más robusta.

FIG. 13 muestra la eficacia de las ADC no vinculantes, Ag2 y hCR011 medida en el modelo de xenoinjerto de melanoma PDX_4. Los datos muestran que las ADC hCR011 que comprenden auristatina hidrofílica Ej. 60 (compuesto 3,1 en donde L es hCR011) dosificados a 3 mg/kg tienen una eficacia comparable a las ADC que comprenden MMAE dosificados a 3 mg/kg. ADC Ag2 y hCR011 con Ej. 60 (compuesto 3,1 en donde L es Ag2 o hCR011, respectivamente) dosificado a 9 mg/kg provocó una actividad antitumoral más robusta, con hCR011-Ej. 60 ADC que dieron lugar a 2/5 respuestas completas.

FIG. 14 muestra la eficacia de las ADC no vinculantes, Ag2 y hCR011 medida en el modelo de xenoinjerto PDX_3 NSCLC. Los datos muestran que las ADC Ag2 y hCR011 que comprenden auristatina hidrofílica Ej. 60 (compuesto 3,1 en donde L es Ag2 o hCR011, respectivamente) dosificados a 3 y/o 9 mg/kg tienen una eficacia comparable a las ADC que comprenden MMAE dosificados a 3 mg/kg.

FIG. 15 muestra la eficacia de las ADC no vinculantes, Ag2 y hCR011 medida en el modelo de xenoinjerto PDX_2 NSCLC. Los datos muestran que las ADC Ag2 y hCR011 que comprenden auristatina hidrofílica Ej. 60 (compuesto 3,1 en donde L es Ag2 o hCR011, respectivamente) dosificados a 9 mg/kg tienen una eficacia comparable a las ADC que comprenden MMAE dosificados a 3 mg/kg.

Ejemplo 96: Comparación de la eficacia de los modelos tumorales *in vivo*

La pendiente promedio o AUC,3 se utilizó para comparar la actividad antitumoral de 6 modelos de xenoinjerto diferentes. El crecimiento tumoral se evaluó mediante la métrica área bajo la curva (AUC por sus siglas en inglés), "AUC,3", basada en las mejores prácticas de Guo et al. para el reporte de datos preclínicos, que refleja el área bajo una curva de crecimiento continua y tiene en cuenta el tiempo en estudio (Guo S, Jiang X, Mao B, et al. The design, analysis, and application of mouse clinical trials in oncology drug development. BMC Cancer 2019;19:718).

$$AUC,3 = \frac{AUC_{log2} - (log_2(Volumen\_inicial) * Días\_de\_estudio)}{Días\_de\_estudio^2}$$

Los datos (véase la FIG. 16) muestran que las ADC hCR011 que comprenden auristatina hidrofílica Ej. 60 (compuesto 3,1 en donde L es hCR011) dosificados a 3 mg/kg y 9 mg/kg tienen una eficacia comparable y mejorada, respectivamente, que las ADC que comprenden MC-VC-MMAE dosificados a 3 mg/kg.

Ejemplo 97. Determinación de la toxicidad de compuestos conjugado ligando-fármaco

Se realizaron estudios de seguridad *in vivo* en monos cynomolgus ingenuos. Los estudios tenían 1 o 2 animales/grupo/punto de tiempo de hCR011-MC-VC-MMAE (DAR = 4) o hCR011-Ejemplo 60 (DAR = 4). Se administraron a los animales cuatro dosis semanales de 3, 5 ó 10 mg/kg de ADC mediante inyección intravenosa (bolo lento). Las mediciones de la línea base de los parámetros hematológicos y de química clínica se realizaron a partir de sangre extraída en uno o dos puntos de tiempo antes de la dosis, y los puntos de tiempo posteriores a la dosis se recogieron en el día 8, y también en los días 15 y 29 (sólo hematología). Los resultados se muestran en las FIGs. 17 a 20.

FIG. 17 demuestra que los recuentos de neutrófilos tras la administración del conjugado de auristatina hidrofílica hCR011-Ejemplo 60 a 5 y 10 mg/kg se mantuvieron en los niveles de la línea base, mientras que el conjugado hCR011-MC-VC-MMAE a 3 mg/kg muestra una disminución relativa a los niveles de la línea base en los días 8, 15 y 29.

FIG. 18 demuestra que la pérdida de reticulocitos mejora considerablemente tras administrar el conjugado de auristatina hidrofílica hCR011-Ejemplo 60 a 5 y 10 mg/kg en comparación con el conjugado hCR011-MC-VC-MMAE a 3 mg/kg.

FIG. 19 muestra que la administración del conjugado de auristatina hidrofílica hCR011-

Ejemplo 60 no tiene un impacto significativo en el recuento de plaquetas a niveles de dosis superiores de 5 y 10 mg/kg en comparación con el conjugado hCR011-MC-VC-MMAE a 3 mg/kg.

FIG. 20 muestra que la administración del conjugado de auristatina hidrofílica hCR011-Ejemplo 60 no tiene un impacto significativo en los niveles de AST a niveles de dosis superiores de 5 y 10 mg/kg en comparación con el conjugado hCR011-MC-VC-MMAE a 3 mg/kg.

Ejemplo 98. Determinación de la toxicidad de compuestos conjugado ligando-fármaco

Se realizaron estudios toxicológicos *in vivo* en monos cynomolgus ingenuos. Los estudios tenían 2 animales/grupo/punto de tiempo de hCR011-MC-VC-MMAE (DAR = 4) o hCR011-Ejemplo 60 (DAR = 4). Se administraron a los animales cuatro dosis semanales de 5 mg/kg de ADC mediante inyección intravenosa (bolo lento). Se recogieron las mediciones de línea base de los parámetros hematológicos y los resultados se muestran en la FIG. 21. La dosis de 5 mg/kg de hCR011-MC-VC-MMAE no fue tolerada y la dosificación no pudo completarse para ambos animales, mientras que los animales tratados con 5 mg/kg de hCR011-Ejemplo 60 completaron el estudio según lo previsto.

FIG. 21 muestra los recuentos de neutrófilos a partir de muestras de sangre tomadas antes de la dosis y después de la dosis el día 8. Los recuentos de neutrófilos tras la administración del conjugado de auristatina hidrofílica hCR011-Ejemplo 60 dosificado a 5 mg/kg se mantuvieron en los niveles basales, mientras que el conjugado hCR011-MC-VC-MMAE a 5 mg/kg mostró una disminución con respecto a los niveles basales.

Aunque la anterior descripción escrita de los compuestos, usos y métodos descritos en el presente documento permite a un experto en la materia fabricar y utilizar los compuestos, usos y métodos descritos en el presente documento, los expertos en la materia comprenderán y apreciarán la existencia de variaciones, combinaciones y equivalentes de la modalidad, método y ejemplos específicos del presente documento. Por lo tanto, los compuestos, usos y métodos proporcionados en el presente documento no deben limitarse a las modalidades, métodos o ejemplos descritos anteriormente, sino que abarcan todas las modalidades y métodos dentro del alcance y el espíritu de los compuestos, usos y métodos proporcionados en el presente documento.

Todas las referencias divulgadas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad.

A menos que se indique lo contrario, todas las secuencias y SEQ ID a las que se hace referencia en la solicitud corresponden a la secuencia debidamente numerada en la tabla siguiente.

La Tabla de Secuencias a continuación proporciona secuencias de anticuerpos ejemplares consistentes con la presente divulgación. En esta tabla, todas las dianas corresponden a ortólogos humanos a menos que se especifique lo contrario.

SEQ ID NO	Descripción	Secuencia
1	HC Anti-PD-L1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGDTFSTAAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPI FGKAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPF GMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
2	HC v2 Anti-PD-L1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGDTFSTAAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPI FGKAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPF GMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
3	HC LALA Anti-PD-L1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGDTFSTAAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPI FGKAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPF GMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV

		DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
4	HC v2 LALA Anti-PD-L1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGDTFSTAAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPI FGKAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPF GMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
5	LC Anti-PD-L1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
6	HC LALA (cisteínas modificadas) Anti-PD-L1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGDTFSTAAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPI FGKAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPF GMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPCVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
7	HC v2 (cisteínas modificadas) LALA Anti-PD-L1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGDTFSTAAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPI FGKAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPF GMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPCVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

8	JC LALA mIgG2a Anti-PD-L1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGDTFSTAAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPI FGKAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPF GMDVWGQGTTVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTL TWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKV DKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVS EDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFK CKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPE DIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVV HEGLHNHHTTKSFSRTPGK
9	HC v2 LALA mIgG2a Anti-PD-L1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGDTFSTAAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPI FGKAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPF GMDVWGQGTTVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTL TWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKV DKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVS EDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFK CKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPE DIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVV HEGLHNHHTTKSFSRTPG
10	LC mK Anti-PD-L1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIKRADA APTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTD QDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
11	HC LALA mIgG2a (cisteínas modificadas) Anti-PD-L1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGDTFSTAAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPI FGKAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPF GMDVWGQGTTVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTL TWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKV DKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPCVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVS EDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFK CKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPE DIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVV HEGLHNHHTTKSFSRTPGK
12	HC v2 LALA mIgG2a (cisteínas modificadas)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGDTFSTAAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPI FGKAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPF GMDVWGQGTTVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTL TWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKV DKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPCVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVS

	Anti-PD-L1	EDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFK CKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPE DIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVV HEGLHNHHTTKSFSRTPG
13	CDR-H1 Anti-PD-L1	TAAIS
14	CDR-H2 Anti-PD-L1	GIIPIFGKAHYAQKFQG
15	CDR-H3 Anti-PD-L1	KFHFVSGSPFGMDV
16	CDR-L1 Anti-PD-L1	RASQSVSSYLA
17	CDR-L2 Anti-PD-L1	DASNRAT
18	CDR-L3 Anti-PD-L1	QQRSNWPT
19	VH Anti-PD-L1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGDTFSTAAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPI FGKAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPF GMDVWGQGTTVTVSS
20	VL Anti-PD-L1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIK
21	CDR-H1 Anti-EphA2	HYMMA
22	CDR-H2 Anti-EphA2	RIGPSGGPTHYADSVKG

23	CDR-H3 Anti-EphA2	YDSGYDYVAVAGPAEYFQH
24	CDR-L1 Anti-EphA2	RASQSISTWLA
25	CDR-L2 Anti-EphA2	KASNLHT
26	CDR-L3 Anti-EphA2	QQYNSYSRT
27	VH Anti-EphA2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYMMAWVRQAPGKGLEWVSRIG PSGGPTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGYDSGYDYV AVAGPAEYFQHWGQGTLVTVSS
28	VL Anti-EphA2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISTWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASNLH TGVPSRFSGSGSGTEFSLTISGLQPDDFATYYCQQYNSYSRTFGQGTKVEIK
29	HC Anti-EphA2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYMMAWVRQAPGKGLEWVSRIG PSGGPTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGYDSGYDYV AVAGPAEYFQHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
30	HC v2 Anti-EphA2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYMMAWVRQAPGKGLEWVSRIG PSGGPTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGYDSGYDYV AVAGPAEYFQHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ

		GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
31	LC Anti-EphA2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISTWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASNLH TGVPSRFSGSGSGTEFSLTISGLQPDDFATYYCQQYNSYSRTFGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
32	HC mIgG2a Anti-EphA2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYMMAWVRQAPGKGLEWVSRIG PSGGPTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGYDSGYDYV AVAGPAEYFQHWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKG YFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAH PASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTC VVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWM SGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMV TDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNS YSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
33	HC v2 mIgG2a Anti-EphA2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYMMAWVRQAPGKGLEWVSRIG PSGGPTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGYDSGYDYV AVAGPAEYFQHWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKG YFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAH PASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTC VVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWM SGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMV TDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNS YSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG
34	LC mIgG2a Anti-EphA2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISTWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASNLH TGVPSRFSGSGSGTEFSLTISGLQPDDFATYYCQQYNSYSRTFGQGTKVEIKRA DAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSW TDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
35	HC LALAPG mIgG2a Anti-EphA2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYMMAWVRQAPGKGLEWVSRIG PSGGPTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGYDSGYDYV AVAGPAEYFQHWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKG YFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAH PASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVT CVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDW

		MSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTC MVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVER NSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
36	HC v2 LALAPG mIgG2a Anti-EphA2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYMMAWVRQAPGKGLEWVSRIG PSGGPTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGYDSGYDYV AVAGPAEYFQHWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKG YFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAH PASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVT CVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDW MSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTC MVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVER NSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG
37	LC LALAPG mIgG2a Anti-EphA2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISTWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASNLH TGVPSRFSGSGSGTEFSLTISGLQPDDFATYYCQQYNSYSRTFGQGTKVEIKRA DAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSW TDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
38	CDR-H1 Anti-CD30	DYYIT
39	CDR-H2 Anti-CD30	WIYPGSGNTKYNEKFKG
40	CDR-H3 Anti-CD30	YGNYWFAY
41	CDR-L1 Anti-CD30	KASQSVDFDGDSYMN
42	CDR-L2 Anti-CD30	AASNLES
43	CDR-L3 Anti-CD30	QQSNEDPWT

44	VH Anti-CD30	QIQLQQSGPEVVKPGASVKISCKASGYTFTDYYITWVKQKPGQGLEWIGWIYPG SGNTKYNEKFKGKATLTVDTSSSTAFMQLSSLTSEDTAVYFCANYGNYWFAYW GQGTQVTVSA
45	VL Anti-CD30	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDFDGDSYMNWYQQKPGQPPKVLIYA ASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDPWTFGGGTKL EIK
46	HC Anti-CD30	QIQLQQSGPEVVKPGASVKISCKASGYTFTDYYITWVKQKPGQGLEWIGWIYPG SGNTKYNEKFKGKATLTVDTSSSTAFMQLSSLTSEDTAVYFCANYGNYWFAYW GQGTQVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
47	HC v2 Anti-CD30	QIQLQQSGPEVVKPGASVKISCKASGYTFTDYYITWVKQKPGQGLEWIGWIYPG SGNTKYNEKFKGKATLTVDTSSSTAFMQLSSLTSEDTAVYFCANYGNYWFAYW GQGTQVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG
48	LC Anti-CD30	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDFDGDSYMNWYQQKPGQPPKVLIYA ASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDPWTFGGGTKL EIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
49	CDR-H1 Anti-CD228	SGYWN
50	CDR-H2 Anti-	YISDSGITYYNPSLKS

	CD228	
51	CDR-H3 Anti-CD228	RTLATYYAMDY
52	CDR-L1 Anti-CD228	RASQSLVHSDGNTYLH
53	CDR-L2 Anti-CD228	RVSNRFS
54	CDR-L3 Anti-CD228	SQSTHVPPT
55	VH Anti-CD228	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSITSGYWNWIRQPPGKGLEYIGYISDSG ITYYNPSLKSRVTISRDTSKNQYSLKLSSVTAADTAVYYCARRTLATYYAMDYWG QGTLVTVSS
56	VL Anti-CD228	DFVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRASQSLVHSDGNTYLHWYQQRPGQSPRLLIY RVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPPTFGQGTK LEIK
57	HC Anti-CD228	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSITSGYWNWIRQPPGKGLEYIGYISDSG ITYYNPSLKSRVTISRDTSKNQYSLKLSSVTAADTAVYYCARRTLATYYAMDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
58	HC v2 Anti-CD228	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSITSGYWNWIRQPPGKGLEYIGYISDSG ITYYNPSLKSRVTISRDTSKNQYSLKLSSVTAADTAVYYCARRTLATYYAMDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN

		KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG
59	LC Anti-CD228	DFVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRASQSLVHSDGNTYLHWYQQRPGQSPRLLIY RVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPPTFGQGTK LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
60	HC LALAKA Anti-CD228	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSITSGYWNWIRQPPGKGLEYIGYISDSG ITYYNPSLKSRVTISRDTSKNQYSLKLSSVTAADTAVYYCARRTLATYYAMDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
61	HC v2 LALAKA Anti-CD228	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSITSGYWNWIRQPPGKGLEYIGYISDSG ITYYNPSLKSRVTISRDTSKNQYSLKLSSVTAADTAVYYCARRTLATYYAMDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG
62	LC LALAKA Anti-CD228	DFVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRASQSLVHSDGNTYLHWYQQRPGQSPRLLIY RVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPPTFGQGTK LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
63	CDR-H1 HC Anti-avB6	DYNVN

64	CDR-H2 HC Anti-AvB6	VINPKYGTTRYNQKFKG
65	CDR-H3 HC Anti-AvB6	GLNAWDY
66	CDR-L1 LG Anti-AvB6	GASENIYGALN
67	CDR-L2 LG Anti-AvB6	GATNLED
68	CDR-L3 LG Anti-AvB6	QNVLTTPYT
69	HC VH Anti-AvB6	QFQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYNVNWVRQAPGQGLEWIGVINPKYGTTRYNQKFKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRGLNAWDYWGQGTLVTVSS
70	LG VL Anti-AvB6	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGATNLEDGVPSRFSGSGSGRDYTFTISSLQPEDIATYYCQNVLTTPYTFGQGTKLEIK
71	HC Anti-AvB6	QFQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYNVNWVRQAPGQGLEWIGVINPKYGTTRYNQKFKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRGLNAWDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
72	HC v2 Anti-AvB6	QFQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYNVNWVRQAPGQGLEWIGVINPKYGTTRYNQKFKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRGLNAWDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP

		EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG
73	LG LC Anti-AvB6	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGATNLE DGVPSRFSGSGSGRDYTFTISSLQPEDIATYYCQNVLTTPYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
74	HC LALAKA Anti-AvB6	QFQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYNVNWVRQAPGQGLEWIGVINP KYGTTRYNQKFKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRGLNAWDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
75	HC v2 LALAKA Anti-AvB6	QFQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYNVNWVRQAPGQGLEWIGVINP KYGTTRYNQKFKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRGLNAWDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG
76	LC LALAKA LG Anti-AvB6	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGATNLE DGVPSRFSGSGSGRDYTFTISSLQPEDIATYYCQNVLTTPYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
77	CDR-H1 Anti-B7H4	SGSYYWG

78	CDR-H2 Anti-B7H4	NIYYSGSTYYNPSLRS
79	CDR-H3 Anti-B7H4	EGSYPNQFDP
80	CDR-L1 Anti-B7H4	RASQSVSSNLA
81	CDR-L2 Anti-B7H4	GASTRAT
82	CDR-L3 Anti-B7H4	QQYHSFPFT
83	VH Anti-B7H4	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSYYWGWIRQPPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLRSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYPNQFDP WGQGTLVTVSS
84	VL Anti-B7H4	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTR ATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSFPFTFGGGTKVEIK
85	HC Anti-B7H4	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSYYWGWIRQPPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLRSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYPNQFDP WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
86	HC v2 Anti-B7H4	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSYYWGWIRQPPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLRSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYPNQFDP WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE

		DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG
87	LC Anti-B7H4	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTR ATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSFPFTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
88	HC LALAKA Anti-B7H4	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSYYWGWIRQPPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLRSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYPNQFDP WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC AVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
89	HC v2 LALAKA Anti-B7H4	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSYYWGWIRQPPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLRSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYPNQFDP WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC AVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG
90	LC LALAKA Anti-B7H4	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTR ATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSFPFTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
91	CDR-H1 Anti-B7H4	GSISSSSYYWG

92	CDR-H2 Anti-B7H4	NIYYSGSTYYNPSLKS
93	CDR-H3 Anti-B7H4	AREGSYPNWFDP
94	CDR-L1 Anti-B7H4	RASQSVSSNLA
95	CDR-L2 Anti-B7H4	GASTRAT
96	CDR-L3 Anti-B7H4	QQYHSFPFT
97	VH Anti-B7H4	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYPNWFD PWGQGTLVTVSS
98	VL Anti-B7H4	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTR ATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSFPFTFGGGTKVEIK
99	CDR-H1 Anti-B7H4	GSIKSGSHYWG
100	CDR-H2 Anti-B7H4	NIYYSGSTYYNPSLRS
101	CDR-H3 Anti-B7H4	AREGSYPNWFDP
102	CDR-L1 Anti-B7H4	RASQSVSSNLA
103	CDR-L2 Anti-	GASTRAT

	B7H4	
104	CDR-L3 Anti-B7H4	QQYHSFPFT
105	VH Anti-B7H4	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSHYWGWIRQPPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLRSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYPNWFD PWGQGTLVTVSS
106	VL Anti-B7H4	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTR ATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSFPFTFGGGTKVEIK
107	CDR-H1 Anti-B7H4	GSIKSGSHYWG
108	CDR-H2 Anti-B7H4	NIYYSGSTYYNPSLKS
109	CDR-H3 Anti-B7H4	AREGSYPNWLDP
110	CDR-L1 Anti-B7H4	RASQSVSSNLA
111	CDR-L2 Anti-B7H4	GASTRAT
112	CDR-L3 Anti-B7H4	QQYHSFPFT
113	VH Anti-B7H4	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSHYWGWIRQPPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYPNWLD PWGQGTLVTVSS
114	VL Anti-B7H4	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTR ATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSFPFTFGGGTKVEIK

115	CDR-H1 Anti-B7H4	GSIKSGSYYWG
116	CDR-H2 Anti-B7H4	NIYYSGSTYYNPSLKS
117	CDR-H3 Anti-B7H4	AREGSYPNQFDP
118	CDR-L1 Anti-B7H4	RASQSVSSNLA
119	CDR-L2 Anti-B7H4	GASTRAT
120	CDR-L3 Anti-B7H4	QQYHSFPFT
121	VH Anti-B7H4	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSYYWGWIRQPPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYPNQFDP WGQGILVTVSS
122	VL Anti-B7H4	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTR ATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSFPFTFGGGTKVEIK
123	CDR-H1 Anti-B7H4	GSIKSGSHYWG
124	CDR-H2 Anti-B7H4	NIYYSGSTYYNPSLKS
125	CDR-H3 Anti-B7H4	AREGSYPNWFDP
126	CDR-L1 Anti-	RASQSVSTNLA

	B7H4	
127	CDR-L2 Anti-B7H4	DASARVT
128	CDR-L3 Anti-B7H4	QQYHSFPFT
129	VH Anti-B7H4	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSHYWGWIRQPPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYPNWFD PWGQGTLVTVSS
130	VL Anti-B7H4	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSTNLAWYQQKPGQAPRLLIYDASAR VTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSFPFTFGGGTKVEIK
131	CDR-H1 Anti-B7H4	GSISSSSYYWG
132	CDR-H2 Anti-B7H4	NIYYSGSTYYNPSLKS
133	CDR-H3 Anti-B7H4	AREGSYTTVLNV
134	CDR-L1 Anti-B7H4	RASQSVSSSYLA
135	CDR-L2 Anti-B7H4	GASSRAT
136	CDR-L3 Anti-B7H4	QQAASYPLT
137	VH Anti-B7H4	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYTTVLNV WGQGTMVTVSS

138	VL Anti-B7H4	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAASYPLTFGGGTKVEIK
139	CDR-H1 Anti-B7H4	GSIGRGSYYWG
140	CDR-H2 Anti-B7H4	NIYYSGSTYYNPSLKS
141	CDR-H3 Anti-B7H4	AREGSYTTVLNV
142	CDR-L1 Anti-B7H4	RASQSVASSHLA
143	CDR-L2 Anti-B7H4	DAVSRAT
144	CDR-L3 Anti-B7H4	QQAASYPLT
145	VH Anti-B7H4	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIGRGSYYWGWIRQPPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYTTVLNV WGQGTMVTVSS
146	VL Anti-B7H4	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSHLAWYQQKPGQAPRLLIYDAVSR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAASYPLTFGGGTKVEIK
147	CDR-H1 Anti-B7H4	GSISSGGYYWS
148	CDR-H2 Anti-B7H4	NIYYSGSTYYNPSLKS
149	CDR-H3 Anti-	ARESSTISADFDL

	B7H4	
150	CDR-L1 Anti-B7H4	RASQGISRWLA
151	CDR-L2 Anti-B7H4	AASSLQS
152	CDR-L3 Anti-B7H4	QQAHTFPYT
153	VH Anti-B7H4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARESSTISADFDL WGRGTLVTVSS
154	VL Anti-B7H4	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHTFPYTFGGGTKVEIK
155	CDR-H1 Anti-B7H4	GSISHGGYYWS
156	CDR-H2 Anti-B7H4	NIYYSGSTYYNPSLKS
157	CDR-H3 Anti-B7H4	ARESSTISADFDL
158	CDR-L1 Anti-B7H4	RASQGISRWLA
159	CDR-L2 Anti-B7H4	AASSLQS
160	CDR-L3 Anti-B7H4	QQAHTFPYT

161	VH Anti-B7H4	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTASGGSISHGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARESSTISADFD LWGRGTLVTVSS
162	VL Anti-B7H4	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHTFPYTFGGGTKVEIK
163	CDR-H1 Anti-B7H4	GSISSGGYYWS
164	CDR-H2 Anti-B7H4	NIYYSGSTYYNPSLKS
165	CDR-H3 Anti-B7H4	ARGLSTIDEAFDP
166	CDR-L1 Anti-B7H4	RASQSISSWLA
167	CDR-L2 Anti-B7H4	KASSLES
168	CDR-L3 Anti-B7H4	QQDNSYPYT
169	VH Anti-B7H4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGLSTIDEAFDP WGQGTLVTVSS
170	VL Anti-B7H4	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLE SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDNSYPYTFGGGTKVEIK
171	CDR-H1 Anti-B7H4	GSISDGSYYWS

172	CDR-H2 Anti-B7H4	NIYYSGSTYYNPSLRS
173	CDR-H3 Anti-B7H4	ARGLSTIDEAFDP
174	CDR-L1 Anti-B7H4	RASQSISSWLA
175	CDR-L2 Anti-B7H4	KASSLES
176	CDR-L3 Anti-B7H4	QQDNSYPYT
177	VH Anti-B7H4	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISDGSYYWSWIRQHPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLRSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGLSTIDEAFD PWGQGTLVTVSS
178	VL Anti-B7H4	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLE SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDNSYPYTFGGGTKVEIK
179	CDR-H1 Anti-B7H4	GSISDGSYYWS
180	CDR-H2 Anti-B7H4	NIYYSGSTYYNPSLRS
181	CDR-H3 Anti-B7H4	ARGLSTIDEAFDP
182	CDR-L1 Anti-B7H4	RASKSISSWLA
183	CDR-L2 Anti-	EASSLHS

	B7H4	
184	CDR-L3 Anti-B7H4	QQDNSYPYT
185	VH Anti-B7H4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISDGSYYWSWIRQHPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLRSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGLSTIDEAFD PWGQGTLVTVSS
186	VL Anti-B7H4	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASKSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLH SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDNSYPYTFGGGTKVEIK
187	CDR-H1 Anti-B7H4	GSISSYYWS
188	CDR-H2 Anti-B7H4	YIYSSGSTNYNPSLKS
189	CDR-H3 Anti-B7H4	ARGSGQYAAPDYGMD
190	CDR-L1 Anti-B7H4	RASQSISSWLA
191	CDR-L2 Anti-B7H4	KASSLES
192	CDR-L3 Anti-B7H4	QQDNSFPFT
193	VH Anti-B7H4	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYSS GSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGSGQYAAPDYG MDVWGQGTTVTVSS
194	VL Anti-B7H4	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLE SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDNSFPFTFGGGTKVEIK

195	CDR-H1 Anti-B7H4	GSIISYYWG
196	CDR-H2 Anti-B7H4	YIYSSGSTSYNPSLKS
197	CDR-H3 Anti-B7H4	ARGSGLYAAPDYGLDV
198	CDR-L1 Anti-B7H4	RASQSISSWLA
199	CDR-L2 Anti-B7H4	KASSLES
200	CDR-L3 Anti-B7H4	QQDNSFPFT
201	VH Anti-B7H4	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIISYYWGWIRQPPGKGLEWIGYIYSSGSTSYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGSGLYAAPDYGLDVWGQGTTVTVSS
202	VL Anti-B7H4	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDNSFPFTFGGGTKVEIK
203	CDR-H1 Anti-B7H4	FTFSSYAMS
204	CDR-H2 Anti-B7H4	TISGSGGSTYYADSVKG
205	CDR-H3 Anti-B7H4	ARGAGHYDLVGRY
206	CDR-L1 Anti-	RASQSISSYLN

	B7H4	
207	CDR-L2 Anti-B7H4	AASSLQS
208	CDR-L3 Anti-B7H4	QQLYSLPPT
209	VH Anti-B7H4	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAGHYDLVG RYWGQGTLVTVSS
210	VL Anti-B7H4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLYSLPPTFGGGTKVEIK
211	CDR-H1 Anti-B7H4	FTFSSYAMS
212	CDR-H2 Anti-B7H4	AISGSGGSTYYADSVKG
213	CDR-H3 Anti-B7H4	ARVGFRALNY
214	CDR-L1 Anti-B7H4	RASQDISSWLA
215	CDR-L2 Anti-B7H4	AASSLQS
216	CDR-L3 Anti-B7H4	QQATSYPPWT
217	VH Anti-B7H4	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVGFRALNYW GQGTTVTVSS

218	VL Anti-B7H4	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQDISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQATSYPPWTFGGGTKVEIK
219	CDR-H1 Anti-B7H4	GTFSSYAIS
220	CDR-H2 Anti-B7H4	GIIPIFGTASYAQKFQG
221	CDR-H3 Anti-B7H4	ARQQYDGRRYFGL
222	CDR-L1 Anti-B7H4	RASQSVSSNLA
223	CDR-L2 Anti-B7H4	SASTRAT
224	CDR-L3 Anti-B7H4	QQVNVWPPT
225	VH Anti-B7H4	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTASYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQQYDGRRYFGLWGRGTLVTVSS
226	VL Anti-B7H4	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYSASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQVNVWPPTFGGGTKVEIK
227	CDR-H1 Anti-B7H4	GTFSSYAIS
228	CDR-H2 Anti-B7H4	GIIPIFGTANYAQKFQG
229	CDR-H3 Anti-	ARGGPWFDP

	B7H4	
230	CDR-L1 Anti-B7H4	RASQSISSWLA
231	CDR-L2 Anti-B7H4	KASSLES
232	CDR-L3 Anti-B7H4	QQYNSYPPFT
233	VH Anti-B7H4	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPI FGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGPWFDPWG QGTLVTVSS
234	VL Anti-B7H4	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLE SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPPFTFGGGTKVEIK
235	CDR-H1 Anti-B7H4	FTFSSYAMS
236	CDR-H2 Anti-B7H4	AISGSGGSTSYADSVKG
237	CDR-H3 Anti-B7H4	AKPSLATMLAFDI
238	CDR-L1 Anti-B7H4	RASQSISSWLA
239	CDR-L2 Anti-B7H4	DASSLES
240	CDR-L3 Anti-B7H4	QQSKSYPRT

241	VH Anti-B7H4	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTSYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPSLATMLAF DIWGQGTMVTVSS
242	VL Anti-B7H4	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLE SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSKSYPRTFGGGTKVEIK
243	CDR-H1 Anti-B7H4	GSISSSVYYWS
244	CDR-H2 Anti-B7H4	SILVSGSTYYNPSLKS
245	CDR-H3 Anti-B7H4	ARAVSFLDV
246	CDR-L1 Anti-B7H4	RASQSISSYLN
247	CDR-L2 Anti-B7H4	GASSLQS
248	CDR-L3 Anti-B7H4	QQSYDPPWT
249	VH Anti-B7H4	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSVYYWSWIRQPPGKGLEWIGSILV SGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAVSFLDVWGQ GTMVIVSS
250	VL Anti-B7H4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYDPPWTFGGGTKVEIK
251	HC Anti-B7H4	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYPNWFD PWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK

		KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
252	LC Anti-B7H4	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTR ATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSFPFTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
253	HC Anti-B7H4	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSHYWGWIRQPPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLRSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYPNWFD PWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
254	LC Anti-B7H4	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTR ATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSFPFTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
255	HC Anti-B7H4	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSHYWGWIRQPPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYPNWLD PWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
256	LC Anti-B7H4	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTR ATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSFPFTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV

		TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
257	HC Anti-B7H4	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSYYWGWIRQPPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYPNQFDP WGQGILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
258	LC Anti-B7H4	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTR ATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSFPFTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
259	HC Anti-B7H4	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSHYWGWIRQPPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYPNWFD PWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
260	LC Anti-B7H4	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSTNLAWYQQKPGQAPRLLIYDASAR VTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSFPFTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
261	HC Anti-B7H4	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYTTVLNV WGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE

		ALHNHYTQKSLSLSPGK
262	LC Anti-B7H4	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAASYPLTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
263	HC Anti-B7H4	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIGRGSYYWGWIRQPPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYTTVLNV WGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
264	LC Anti-B7H4	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSHLAWYQQKPGQAPRLLIYDAVSR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAASYPLTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
265	HC Anti-B7H4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARESSTISADFDL WGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
266	LC Anti-B7H4	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHTFPYTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
267	HC Anti-B7H4	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTASGGSISHGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARESSTISADFD

		LWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
268	LC Anti-B7H4	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHTFPYTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
269	HC Anti-B7H4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGLSTIDEAFDP WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
270	LC Anti-B7H4	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLE SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDNSYPYTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
271	HC Anti-B7H4	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISDGSYYWSWIRQHPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLRSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGLSTIDEAFD PWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
272	LC Anti-B7H4	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLE SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDNSYPYTFGGGTKVEIKRTV

		AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
273	HC Anti-B7H4	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISDGSYYWSWIRQHPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLRSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGLSTIDEAFD PWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
274	LC Anti-B7H4	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASKSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLH SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDNSYPYTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
275	HC Anti-B7H4	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYSS GSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGSGQYAAPDYG MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
276	LC Anti-B7H4	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLE SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDNSFPFTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
277	HC Anti-B7H4	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIISYYWGWIRQPPGKGLEWIGYIYSSG STSYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGSGLYAAPDYGLD VWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI

		AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
278	LC Anti-B7H4	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLE SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDNSFPFTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
279	HC Anti-B7H4	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAGHYDLVG RYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
280	LC Anti-B7H4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLYSLPPTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
281	HC Anti-B7H4	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVGFRALNYW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
282	LC Anti-B7H4	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQDISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQATSYPPWTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

283	HC Anti-B7H4	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPI FGTASYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQQYDGRRYFG LWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
284	LC Anti-B7H4	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYSASTR ATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQVNVWPPTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
285	HC Anti-B7H4	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPI FGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGPWFDPWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
286	LC Anti-B7H4	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLE SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPPFTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
287	HC Anti-B7H4	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGSTSYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPSLATMLAF DIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK

288	LC Anti-B7H4	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLE SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSKSYPRTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
289	HC Anti-B7H4	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSVYYWSWIRQPPGKGLEWIGSILV SGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAVSFLDVWGQ GTMVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
290	LC Anti-B7H4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYDPPWTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
291	CDR-H1 Anti-CD70	NYGMN
292	CDR-H2 Anti-CD70	WINTYTGEPTYADAFKG
293	CDR-H3 Anti-CD70	DYGDYGMDY
294	CDR-L1 Anti-CD70	RASKSVSTSGYSFMH
295	CDR-L2 Anti-CD70	LASNLES
296	CDR-L3 Anti-CD70	QHSREVPWT

297	VH Anti-CD70	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLKWMGWI NTYTGEPTYADAFKGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYGDYGM DYWGQGTTVTVSS
298	VL Anti-CD70	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSVSTSGYSFMHWYQQKPGQPPKLLIYLA SNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQHSREVPWTFGQGTKVE IK
299	HC Anti-CD70	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLKWMGWI NTYTGEPTYADAFKGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDYGDYGM DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
300	LC Anti-CD70	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSVSTSGYSFMHWYQQKPGQPPKLLIYLA SNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQHSREVPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
301	CDR-H1 Anti-TROP2	NYGMN
302	CDR-H2 Anti-TROP2	WINTYTGEPTYTDDFKG
303	CDR-H3 Anti-TROP2	GGFGSSYWYFDV
304	CDR-L1 Anti-TROP2	KASQDVSIAVA
305	CDR-L2 Anti-	SASYRYT

	TROP2	
306	CDR-L3 Anti-TROP2	QQHYITPLT
307	VH Anti-TROP2	QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTYTDDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCARGGFGSSYWYFDVWGQGSLVTVSS
308	VL Anti-TROP2	DIQLTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQDVSIAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYITPLTFGAGTKVEIK
309	CDR-H1 Anti-TROP2	TAGMQ
310	CDR-H2 Anti-TROP2	WINTHSGVPKYAEDFKG
311	CDR-H3 Anti-TROP2	SGFGSSYWYFDV
312	CDR-L1 Anti-TROP2	KASQDVSTAVA
313	CDR-L2 Anti-TROP2	SASYRYT
314	CDR-L3 Anti-TROP2	QQHYITPLT
315	VH Anti-TROP2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTAGMQWVRQAPGQGLEWMGWINTHSGVPKYAEDFKGRVTISADTSTSTAYLQLSSLKSEDTAVYYCARSGFGSSYWYFDVWGQGTLVTVSS
316	VL Anti-TROP2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYITPLTFGQGTKLEIK

317	CDR-H1 MICA	SQNIY
318	CDR-H2 MICA	YIEPYNVVPMYNPKFKG
319	CDR-H3 MICA	SGSSNFDY
320	CDR-L1 MICA	SASSSISSHYLH
321	CDR-L2 MICA	RTSNLAS
322	CDR-L3 MICA	QQGSSLPLT
323	VH Anti-MICA	EIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSQNIYWVRQAPGQGLEWIGYIEPY NVVPMYNPKFKGRATLTVDKSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGSSNFDYWG QGTLVTVSS
324	VL Anti-MICA	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSISSHYLHWYQQKPGKSPKLLIYRTSNLA SGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGSSLPLTFGQGTKVEIK
325	CDR-H1 Anti-MICA	NYAMH
326	CDR-H2 Anti-MICA	LIWYDGSNKFYGDSVKG
327	CDR-H3 Anti-MICA	EGSGHY
328	CDR-L1 Anti-MICA	RASQGISSALA
329	CDR-L2 Anti-MICA	DASSLES

330	CDR-L3 Anti-MICA	QQFNSYPIT
331	VH Anti-MICA	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMHWVRQAPGEGLEWVALIWYDGSNKFYGDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLSAEDTAVYYCAREGSGHYWGQGTLVTVSS
332	VL Anti-MICA	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKVPKSLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPITFGQGTRLEIK
333	CDR-H1 Anti-MICA	NYAMS
334	CDR-H2 Anti-MICA	YISPGGDYIYYADSVKG
335	CDR-H3 Anti-MICA	DRRHYGSYAMDY
336	CDR-L1 Anti-MICA	RSSKSLLHSNLNTYLY
337	CDR-L2 Anti-MICA	RMSNLAS
338	CDR-L3 Anti-MICA	MQHLEYPFT
339	VH Anti-MICA	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWIRQAPGKGLEWVSYISPGGDYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTTDRRHYGSYAMDYWGQGTLVTVSS
340	VL Anti-MICA	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLLHSNLNTYLYWFLQKPGQSPQILIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLKISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGPGTKLEIK

341	CDR-H1 Anti-MICA	TYAFH
342	CDR-H2 Anti-MICA	GIVPIFGTLKYAQKFQD
343	CDR-H3 Anti-MICA	AIQLEGRPFDH
344	CDR-L1 Anti-MICA	RASQGITSYLA
345	CDR-L2 Anti-MICA	AASALQS
346	CDR-L3 Anti-MICA	QQVNRGAAIT
347	VH Anti-MICA	QVQLVQSGAEVKKPGSSVRVSCRASGGSSTTYAFHWVRQAPGQGLEWMGGIVPIFGTLKYAQKFQDRVTLTADKSTGTAYMELNSLRLDDTAVYYCARAIQLEGRPFDHWGQGTQVTVSA
348	VL Anti-MICA	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGITSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASALQSGVPSRFSGRGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQVNRGAAITFGHGTRLDIK
349	CDR-H1 Anti-ITGav/CD51	RYTMH
350	CDR-H2 Anti-ITGav/CD51	VISFDGSNKYYVDSVKG
351	CDR-H3 Anti-ITGav/CD51	EARGSYAFDI
352	CDR-L1 Anti-	RASQSVSSYLA

	ITGav/CD51	
353	CDR-L2 Anti-ITGav/CD51	DASNRAT
354	CDR-L3 Anti-ITGav/CD51	QQRSNWPPFT
355	VH Anti-ITGav/CD51	QVQLVESGGGVVQPGRSRRLSCAASGFTFSRYTMHWVRQAPGKGLEWVAVIS FDGSNKYYVDSVKGRFTISRDNSENTLYLQVNILRAEDTAVYYCAREARGSYAFD IWGQGTMVTVSS
356	VL Anti-ITGav/CD51	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIK
357	CDR-H1 Anti-ITGav	SFWMH
358	CDR-H2 Anti-ITGav	YINPRSGYTEYNEIFRD
359	CDR-H3 Anti-ITGav	FLGRGAMDY
360	CDR-L1 Anti-ITGav	RASQDISNYLA
361	CDR-L2 Anti-ITGav	YTSKIHS
362	CDR-L3 Anti-ITGav	QQGNTFPYT
363	VH Anti-ITGav	QVQLQQSGGELAKPGASVKVSCKASGYTFSSFWMHWVRQAPGQGLEWIGYIN PRSGYTEYNEIFRDKATMTTDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASFLGRGAMD YWGQGTTVTVSS

364	VL Anti-ITGav	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKAPKLLIYYTSKIHS GVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQGNTFPYTFGQGTKVEIK
365	CDR-H1 Anti-gpA33	TSSYYWG
366	CDR-H2 Anti-gpA33	TIYYNGSTYYSPSLKS
367	CDR-H3 Anti-gpA33	QGYDIKINIDV
368	CDR-L1 Anti-gpA33	RASQSVSSYLA
369	CDR-L2 Anti-gpA33	VASNRAT
370	CDR-L3 Anti-gpA33	QQRSNWPLT
371	VH Anti-gpA33	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYY NGSTYYSPSLKSRVSISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTSVYYCARQGYDIKINIDVW GQGTTVTVSS
372	VL Anti-gpA33	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYVASNRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIK
373	CDR-H1 Anti-IL1Rap	SSWMN
374	CDR-H2 Anti-IL1Rap	RIYPGDGNTHYAQKFQG
375	CDR-H3 Anti-	GYLDPMDY

	IL1Rap	
376	CDR-L1 Anti-IL1Rap	QASQGINNYLN
377	CDR-L2 Anti-IL1Rap	YTSGLHA
378	CDR-L3 Anti-IL1Rap	QQYSILPWT
379	VH Anti-IL1Rap	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFTSSWMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGNTHYAQKFQGRVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCGEGYLDPMDYWGQGTLVTVSS
380	VL Anti-IL1Rap	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQGINNYLNWYQQKPGKAPKLLIHYTSGLHAGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDVATYYCQQYSILPWTFGGGTKVEIK
381	CDR-H1 Anti-EpCAM	SYGMH
382	CDR-H2 Anti-EpCAM	VISYDGSNKYYADSVKG
383	CDR-H3 Anti-EpCAM	DMGWGSGWRPYYYYGMDV
384	CDR-L1 Anti-EpCAM	RTSQSISSYLN
385	CDR-L2 Anti-EpCAM	WASTRES
386	CDR-L3 Anti-EpCAM	QQSYDIPYT

387	VH Anti-EpCAM	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDMGWGSGWRPYYYYGMDVWGQGTTVTVSS
388	VL Anti-EpCAM	ELQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQSISSYLNWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDSATYYCQQSYDIPYTFGQGTKLEIK
389	CDR-H1 Anti-EpCAM	NYWMS
390	CDR-H2 Anti-EpCAM	NIKQDGSEKFYADSVKG
391	CDR-H3 Anti-EpCAM	VGPSWEQDY
392	CDR-L1 Anti-EpCAM	TGSSSNIGSYYGVH
393	CDR-L2 Anti-EpCAM	SDTNRPS
394	CDR-L3 Anti-EpCAM	QSYDKGFGHRV
395	VH Anti-EpCAM	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKFYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVGPSWEQDYWGQGTLVTVSA
396	VL Anti-EpCAM	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGSYYGVHWYQQLPGTAPKLLIYSDTNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDKGFGHRVFGGGTKLTVL
397	CDR-H1 Anti-EpCAM	SYAIS

398	CDR-H2 Anti-EpCAM	GIIPIFGTANYAQKFQG
399	CDR-H3 Anti-EpCAM	GLLWNY
400	CDR-L1 Anti-EpCAM	RASQSVSSNLA
401	CDR-L2 Anti-EpCAM	GASTTAS
402	CDR-L3 Anti-EpCAM	QQYNNWPPAYT
403	VH Anti-EpCAM	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGLLWNYWGQGTLVTVSS
404	VL Anti-EpCAM	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLIIYGASTTASGIPARFSASGSGTDFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPPAYTFGQGTKLEIK
405	CDR-H1 Anti-EpCAM	NYGMN
406	CDR-H2 Anti-EpCAM	WINTYTGEPTYGEDFKG
407	CDR-H3 Anti-EpCAM	FGNYVDY
408	CDR-L1 Anti-EpCAM	RSSKNLLHSNGITYLY
409	CDR-L2 Anti-	QMSNLAS

	EpCAM	
410	CDR-L3 Anti-EpCAM	AQNLEIPRT
411	VH Anti-EpCAM	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYGEDFKGRFAFSLDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCARFGNYVDYWGQGSLVTVSS
412	VL Anti-EpCAM	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSKNLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLEIPRTFGQGTKVEIK
413	CDR-H1 Anti-EpCAM	KYGMN
414	CDR-H2 Anti-EpCAM	WINTYTEEPTYGDDFKG
415	CDR-H3 Anti-EpCAM	FGSAVDY
416	CDR-L1 Anti-EpCAM	RSSKSLLHSNGITYLY
417	CDR-L2 Anti-EpCAM	QMSNRAS
418	CDR-L3 Anti-EpCAM	AQNLELPRT
419	VH Anti-EpCAM	QIQLVQSGPEVKKPGESVKISCKASGYTFTKYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTEEPTYGDDFKGRFTFTLDTSTSTAYLEISSLRSEDTATYFCARFGSAVDYWGQGTLVTVSS
420	VL Anti-	DIVMTQSALSNPVTLGESGSISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQ

	EpCAM	MSNRASGVPDRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPRTFGQGTKLEMKR
421	CDR-H1 Anti-EpCAM	DYSMH
422	CDR-H2 Anti-EpCAM	WINTETGEPTYADDFKG
423	CDR-H3 Anti-EpCAM	TAVY
424	CDR-L1 Anti-EpCAM	RASQEISVSLS
425	CDR-L2 Anti-EpCAM	ATSTLDS
426	CDR-L3 Anti-EpCAM	LQYASYPWT
427	VH Anti-EpCAM	QVKLQESGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSMHWVKQAPGKGLKWMGWINTETGEPTYADDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDTATYFCARTAVYWGQGTTVTVSS
428	VL Anti-EpCAM	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISVSLSWLQQEPDGTIKRLIYATSTLDSGVPKRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDFVDYYCLQYASYPWTFGGGTKLEIKR
429	CDR-H1 Anti-CD352	NYGMN
430	CDR-H2 Anti-CD352	WINTYSGEPRYADDFKG
431	CDR-H3 Anti-CD352	DYGRWYFDV

432	CDR-L1 Anti-CD352	RASSSVSHMH
433	CDR-L2 Anti-CD352	ATSNLAS
434	CDR-L3 Anti-CD352	QQWSSTPRT
435	VH Anti-CD352	QIQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQDLKWMGWIN TYSGEPRYADDFKGRFVFSLDKSVNTAYLQISSLKAEDTAVYYCARDYGRWYFD VWGQGTTVTVSS
436	VL Anti-CD352	QIVLSQSPATLSLSPGERATMSCRASSSVSHMHWYQQKPGQAPRPWIYATSNL ASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSSTPRTFGGGTKVEIKR
437	CDR-H1 Anti-CS1	RYWMS
438	CDR-H2 Anti-CS1	EINPDSSTINYAPSLKD
439	CDR-H3 Anti-CS1	PDGNYWYFDV
440	CDR-L1 Anti-CS1	KASQDVGIAVA
441	CDR-L2 Anti-CS1	WASTRHT
442	CDR-L3 Anti-CS1	QQYSSYPYT
443	VH Anti-CS1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRYWMSWVRQAPGKGLEWIGEINP DSSTINYAPSLKDKFIISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPDGNYWYFDV

		WGQGTLVTVSS
444	VL Anti-CS1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGIAVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRH TGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQYSSYPYTFGQGTKVEIKR
445	CDR-H1 Anti-CD38	SFAMS
446	CDR-H2 Anti-CD38	AISGSGGGTYYADSVKG
447	CDR-H3 Anti-CD38	DKILWFGEPVFDY
448	CDR-L1 Anti-CD38	RASQSVSSYLA
449	CDR-L2 Anti-CD38	DASNRAT
450	CDR-L3 Anti-CD38	QQRSNWPPT
451	VH Anti-CD38	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISG SGGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGEP VFDYWGQGTLVTVSS
452	VL Anti-CD38	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIKR
453	CDR-H1 Anti-CD25	SYRMH
454	CDR-H2 Anti-CD25	YINPSTGYTEYNQKFKD

455	CDR-H3 Anti-CD25	GGGVFDY
456	CDR-L1 Anti-CD25	SASSSISYMH
457	CDR-L2 Anti-CD25	TTSNLAS
458	CDR-L3 Anti-CD25	HQRSTYPLT
459	VH Anti-CD25	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYRMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSTGYTEYNQKFKDKATITADESTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGGVFDYWGQGTLVTVSS
460	VL Anti-CD25	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCSASSSISYMHWYQQKPGKAPKLLIYTTSNLASGVPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCHQRSTYPLTFGQGTKVEVK
461	CDR-H1 Anti-ADAM9	SYWMH
462	CDR-H2 Anti-ADAM9	EIIPINGHTNYNEKFKS
463	CDR-H3 Anti-ADAM9	GGYYYYGSRDYFDY
464	CDR-L1 Anti-ADAM9	KASQSVDYDGDSYMN
465	CDR-L2 Anti-ADAM9	AASDLES
466	CDR-L3 Anti-	QQSHEDPFT

	ADAM9	
467	VH Anti-ADAM9	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEIIPINGHTNYNEKFKSKATLTLDKSSSTAYMQLSSLASEDSAVYYCARGGYYYYGSRDYFDYWGQGTTLTVSS
468	VL Anti-ADAM9	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYMNWYQQIPGQPPKLLIYAASDLESGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSHEDPFTFGGGTKLEIK
469	CDR-H1 Anti-ADAM9	SYWMH
470	CDR-H2 Anti-ADAM9	EIIPIFGHTNYNEKFKS
471	CDR-H3 Anti-ADAM9	GGYYYYPRQGFLDY
472	CDR-L1 Anti-ADAM9	KASQSVDYSGDSYMN
473	CDR-L2 Anti-ADAM9	AASDLES
474	CDR-L3 Anti-ADAM9	QQSHEDPFT
475	VH Anti-ADAM9	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMHWVRQAPGKGLEWVGEIIPIFGHTNYNEKFKSRFTISLDNSKNTLYLQMGSLRAEDTAVYYCARGGYYYYPRQGFLDYWGQGTTVTVSS
476	VL Anti-ADAM9	DIVMTQSPDSLAVSLGERATISCKASQSVDYSGDSYMNWYQQKPGQPPKLLIYAASDLESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQQSHEDPFTFGQGTKLEIK

477	CDR-H1 Anti-CD59	SYGMN
478	CDR-H2 Anti-CD59	YISSSSSTIYYADSVKG
479	CDR-H3 Anti-CD59	GPGMDV
480	CDR-L1 Anti-CD59	KSSQSVLYSSNNKNYLA
481	CDR-L2 Anti-CD59	WASTRES
482	CDR-L3 Anti-CD59	QQYYSTPQLT
483	VH Anti-CD59	QVQLQQSGGGVVQPGRSLGLSCAASGFTFSSYGMNWVRQAPGKGLEWVSYIS SSSSTIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGPGMDVWG QGTTVTVS
484	VL Anti-CD59	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIY WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTPAISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPQLTFGGG TKVDIK
485	CDR-H1 Anti-CD19 (hBU12)	TSGMGVG
486	CDR-H2 Anti-CD19 (hBU12)	HIWWDDDKRYNPALKS
487	CDR-H3 Anti-CD19 (hBU12)	MELWSYYFDY

488	CDR-L1 Anti-CD19 (hBU12)	SASSSVSYMH
489	CDR-L2 Anti-CD19 (hBU12)	DTSKLAS
490	CDR-L3 Anti-CD19 (hBU12)	FQGSVYPFT
491	VH (hBU12) Anti-CD19	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISTSGMGVGWIRQHPGKGLEWIGHIW WDDDKRYNPALKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMELWSYYFD YWGQGTLVTVSS
492	VL (hBU12) Anti-CD19	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMHWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLAS GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDVAVYYCFQGSVYPFTFGQGTKLEIKR
493	HC (hBU12) Anti-CD19	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISTSGMGVGWIRQHPGKGLEWIGHIW WDDDKRYNPALKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMELWSYYFD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
494	LC (hBU12) Anti-CD19	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMHWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLAS GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDVAVYYCFQGSVYPFTFGQGTKLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
495	CDR-H1 Anti-CD138	NYWIE
496	CDR-H2 Anti-CD138	EILPGTGRTIYNEKFKG

497	CDR-H3 Anti-CD138	RDYYGNFYYAMDY
498	CDR-L1 Anti-CD138	SASQGINNYLN
499	CDR-L2 Anti-CD138	YTSTLQS
500	CDR-L3 Anti-CD138	QQYSKLPRT
501	VH Anti-CD138	QVQLQQSGSELMMPGASVKISCKATGYTFSNYWIEWVKQRPGHGLEWIGEILPG TGRTIYNEKFKGKATFTADISSNTVQMQLSSLTSEDSAVYYCARRDYYGNFYYA MDYWGQGTSVTVSS
502	VL Anti-CD138	DIQMTQSTSSLSASLGDRVTISCSASQGINNYLNWYQQKPDGTVELLIYYTSTLQ SGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEPEDIGTYYCQQYSKLPRTFGGGTKLEIK
503	CDR-H1 Anti-CD166	TYGMGVG
504	CDR-H2 Anti-CD166	NIWWSEDKHYSPSLKS
505	CDR-H3 Anti-CD166	IDYGNDYAFTY
506	CDR-L1 Anti-CD166	RSSKSLLHSNGITYLY
507	CDR-L2 Anti-CD166	QMSNLAS
508	CDR-L3 Anti-	AQNLELPYT

	CD166	
509	VH Anti-CD166	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTYGMGVGWIRQPPGKALEWLANIWWSEDKHYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTITNVDPVDTATYYCVQIDYGNDYAFTYWGQGTLVTVSS
510	VL Anti-CD166	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIK
511	CDR-H1 Anti-CD56	SFGMH
512	CDR-H2 Anti-CD56	YISSGSFTIYYADSVKG
513	CDR-H3 Anti-CD56	MRKGYAMDY
514	CDR-L1 Anti-CD56	RSSQIIIHSDGNTYLE
515	CDR-L2 Anti-CD56	KVSNRFS
516	CDR-L3 Anti-CD56	FQGSHVPHT
517	VH Anti-CD56	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSFTIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMRKGYAMDYWGQGTLVTVSS
518	VL Anti-CD56	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQIIIHSDGNTYLEWFQQRPGQSPRRLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPHTFGQGTKVEIK

519	CDR-H1 Anti-CD74	NYGVN
520	CDR-H2 Anti-CD74	WINPNTGEPTFDDDFKG
521	CDR-H3 Anti-CD74	SRGKNEAWFAY
522	CDR-L1 Anti-CD74	RSSQSLVHRNGNTYLH
523	CDR-L2 Anti-CD74	TVSNRFS
524	CDR-L3 Anti-CD74	SQSSHVPPT
525	VH Anti-CD74	QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGVNWIKQAPGQGLQWMGWIN PNTGEPTFDDDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCSRSRGKNEAW FAYWGQGTLVTVSS
526	VL Anti-CD74	DIQLTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWFQQRPGQSPRLLIYT VSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSSHVPPTFGAGTRL EIK
527	CDR-H1 Anti-CEACAM5	TYWMS
528	CDR-H2 Anti-CEACAM5	EIHPDSSTINYAPSLKD
529	CDR-H3 Anti-CEACAM5	LYFGFPWFAY

530	CDR-L1 Anti-CEACAM5	KASQDVGTSVA
531	CDR-L2 Anti-CEACAM5	WTSTRHT
532	CDR-L3 Anti-CEACAM5	QQYSLYRS
533	VH Anti-CEACAM5	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFDFTTYWMSWVRQAPGKGLEWIGEIHPDSSTINYAPSLKDRFTISRDNAKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCASLYFGFPWFAYWGQGTPVTVSS
534	VL Anti-CEACAM5	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTSVAWYQQKPGKAPKLLIYWTSTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYSLYRSFGQGTKVEIK
535	CDR-H1 Anti-CanAg	YYGMN
536	CDR-H2 Anti-CanAg	WIDTTTGEPTYAQKFQG
537	CDR-H3 Anti-CanAg	RGPYNWYFDV
538	CDR-L1 Anti-CanAg	RSSKSLLHSNGNTYLY
539	CDR-L2 Anti-CanAg	RMSNLVS
540	CDR-L3 Anti-CanAg	LQHLEYPFT
541	VH Anti-	QVQLVQSGAEVKKPGETVKISCKASDYTFTYYGMNWVKQAPGQGLKWMGWIDTTTGEPTYAQKFQGRIAFSLETSASTAYLQIKSLKSEDTATYFCARRGPYNWYFD

	CanAg	VWGQGTTVTVSS
542	VL Anti-CanAg	DIVMTQSPLSVPVTPGEPVSISCRSSKSLLHSNGNTYLYWFLQRPGQSPQLLIYR MSNLVSGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCLQHLEYPFTFGPGTKL ELK
543	CDR-H1 Anti-DLL-3	NYGMN
544	CDR-H2 Anti-DLL-3	WINTYTGEPTYADDFKG
545	CDR-H3 Anti-DLL-3	IGDSSPSDY
546	CDR-L1 Anti-DLL-3	KASQSVSNDVV
547	CDR-L2 Anti-DLL-3	YASNRYT
548	CDR-L3 Anti-DLL-3	QQDYTSPWT
549	VH Anti-DLL-3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWI NTYTGEPTYADDFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARIGDSSPS DYWGQGTLVTVSS
550	VL Anti-DLL-3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVSNDVVWYQQKPGQAPRLLIYYASNR YTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQDYTSPWTFGQGTKLEIK
551	CDR-H1 Anti-DPEP-3	SYWIE
552	CDR-H2 Anti-DPEP-3	EILPGSGNTYYNERFKD

553	CDR-H3 Anti-DPEP-3	RAAAYYSNPEWFAY
554	CDR-L1 Anti-DPEP-3	TASSSVNSFYLH
555	CDR-L2 Anti-DPEP-3	STSNLAS
556	CDR-L3 Anti-DPEP-3	HQYHRSPYT
557	VH Anti-DPEP-3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYWIEWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGNTYYNERFKDRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRAAAYYSNPEWFAYWGQGTLVTVSS
558	VL Anti-DPEP-3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSSVNSFYLHWYQQKPGLAPRLLIYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQYHRSPYTFGQGTKLEIK
559	CDR-H1 Anti-EGFR	SYWMQ
560	CDR-H2 Anti-EGFR	TIYPGDGDTTYTQKFQG
561	CDR-H3 Anti-EGFR	YDAPGYAMDY
562	CDR-L1 Anti-EGFR	RASQDINNYLA
563	CDR-L2 Anti-EGFR	YTSTLHP
564	CDR-L3 Anti-	LQYDNLLYT

	EGFR	
565	VH Anti-EGFR	QVQLVQSGAEVAKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMQWVKQRPGQGLECIGTIYP GDGDTTYTQKFQGKATLTADKSSSTAYMQLSSLRSEDSAVYYCARYDAPGYAM DYWGQGTLVTVSS
566	VL Anti-EGFR	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINNYLAWYQHKPGKGPKLLIHYTSTLH PGIPSRFSGSGSGRDYSFSISSLEPEDIATYYCLQYDNLLYTFGQGTKLEIK
567	CDR-H1 Anti-EGFR	RDFAWN
568	CDR-H2 Anti-EGFR	YISYNGNTRYQPSLKS
569	CDR-H3 Anti-EGFR	ASRGFPY
570	CDR-L1 Anti-EGFR	HSSQDINSNIG
571	CDR-L2 Anti-EGFR	HGTNLDD
572	CDR-L3 Anti-EGFR	VQYAQFPWT
573	VH Anti-EGFR	EVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISRDFAWNWIRQPPGKGLEWMGYISY NGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTASRGFPYWGQ GTLVTVSS
574	VL Anti-EGFR	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLD DGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLEIK
575	CDR-H1 Anti-EGFR	NYGVH

576	CDR-H2 Anti-EGFR	VIWSGGNTDYNTPFTS
577	CDR-H3 Anti-EGFR	ALTYYDYEFAY
578	CDR-L1 Anti-EGFR	RASQSIGTNIH
579	CDR-L2 Anti-EGFR	YASESIS
580	CDR-L3 Anti-EGFR	QQNNNWPTT
581	VH Anti-EGFR	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSA
582	VL Anti-EGFR	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELK
583	CDR-H1 Anti-FRa	GYFMN
584	CDR-H2 Anti-FRa	RIHPYDGDTFYNQKFQG
585	CDR-H3 Anti-FRa	YDGSRAMDY
586	CDR-L1 Anti-FRa	KASQSVSFAGTSLMH
587	CDR-L2 Anti-	RASNLEA

	FRa	
588	CDR-L3 Anti-FRa	QQSREYPYT
589	VH Anti-FRa	QVQLVQSGAEVVKPGASVKISCKASGYTFTGYFMNWVKQSPGQSLEWIGRIHPYDGDTFYNQKFQGKATLTVDKSSNTAHMELLSLTSEDFAVYYCTRYDGSRAMDYWGQGTTVTVSS
590	VL Anti-FRa	DIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISCKASQSVSFAGTSLMHWYHQKPGQQPRLLIYRASNLEAGVPDRFSGSGSKTDFTLTISPVEAEDAATYYCQQSREYPYTFGGGTKLEIK
591	CDR-H1 Anti-FRa	GYGLS
592	CDR-H2 Anti-FRa	MISSGGSYTYYADSVKG
593	CDR-H3 Anti-FRa	HGDDPAWFAY
594	CDR-L1 Anti-FRa	SVSSSISSNNLH
595	CDR-L2 Anti-FRa	GTSNLAS
596	CDR-L3 Anti-FRa	QQWSSYPYMYT
597	VH Anti-FRa	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFTFSGYGLSWVRQAPGKGLEWVAMISSGGSYTYYADSVKGRFAISRDNAKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARHGDDPAWFAYWGQGTPVTVSS
598	VL Anti-FRa	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSISSNNLHWYQQKPGKAPKPWIYGTSNL

		ASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWSSYPYMYTFGQGTKVEIK
599	CDR-H1 Anti-MUC-1	NYWMN
600	CDR-H2 Anti-MUC-1	EIRLKSNNYTTHYAESVKG
601	CDR-H3 Anti-MUC-1	HYYFDY
602	CDR-L1 Anti-MUC-1	RSSKSLLHSNGITYFF
603	CDR-L2 Anti-MUC-1	QMSNLAS
604	CDR-L3 Anti-MUC-1	AQNLELPPT
605	VH Anti-MUC-1	EVQLVESGGGLVQPGGSMRLSCVASGFPFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVGEIRLKSNNYTTHYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHYYFDYWGQGTLVTVSS
606	VL Anti-MUC-1	DIVMTQSPLSNPVTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYFFWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQNLELPPTFGQGTKVEIK
607	CDR-H1 Anti-Mesotelina	SYWIG
608	CDR-H2 Anti-Mesotelina	IIDPGDSRTRYSPSFQG
609	CDR-H3 Anti-	GQLYGGTYMDG

	Mesotelina	
610	CDR-L1 Anti-Mesotelina	TGTSSDIGGYNSVS
611	CDR-L2 Anti-Mesotelina	GVNNRPS
612	CDR-L3 Anti-Mesotelina	SSYDIESATPV
613	VH Anti-Mesotelina	QVELVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQAPGKGLEWMGIIDPGDSRTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGQLYGGTYMDGWGQGTLVTVSS
614	VL Anti-Mesotelina	DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMIYGVNNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDIESATPVFGGGTKLTVL
615	CDR-H1 Anti-ROR-1	AYNIH
616	CDR-H2 Anti-ROR-1	SFDPYDGGSSYNQKFKD
617	CDR-H3 Anti-ROR-1	GWYYFDY
618	CDR-L1 Anti-ROR-1	RASKSISKYLA
619	CDR-L2 Anti-ROR-1	SGSTLQS
620	CDR-L3 Anti-ROR-1	QQHDESPYT

621	VH Anti-ROR-1	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYAFTAYNIHWVRQAPGQGLEWMGSFDPYDGGSSYNQKFKDRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARGWYYFDYWGHGTLVTVSS
622	VL Anti-ROR-1	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRASKSISKYLAWYQQKPGQAPRLLIYSGSTLQSGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQHDESPYTFGEGTKVEIK
623	CDR-H1 Anti-B7-H3	SFGMH
624	CDR-H2 Anti-B7-H3	YISSDSSAIYYADTVKG
625	CDR-H3 Anti-B7-H3	GRENIYYGSRLDY
626	CDR-L1 Anti-B7-H3	KASQNVDTNVA
627	CDR-L2 Anti-B7-H3	SASYRYS
628	CDR-L3 Anti-B7-H3	QQYNNYPFT
629	VH Anti-B7-H3	DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSDSSAIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYCGRGRENIYYGSRLDYWGQGTTLTVSS
630	VL Anti-B7-H3	DIAMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTINNVQSEDLAEYFCQQYNNYPFTFGSGTKLEIK
631	CDR-H1 Anti-B7-H3	SYGMS

632	CDR-H2 Anti-B7-H3	TINSGGSNTYYPDSLKG
633	CDR-H3 Anti-B7-H3	HDGGAMDY
634	CDR-L1 Anti-B7-H3	RASESIYSYLA
635	CDR-L2 Anti-B7-H3	NTKTLPE
636	CDR-L3 Anti-B7-H3	QHHYGTPPWT
637	VH Anti-B7-H3	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVATINS GGSNTYYPDSLKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHDGGAMDY WGQGTTVTVSS
638	VL Anti-B7-H3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNTKTLP EGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPPWTFGQGTRLEIK
639	CDR-H1 Anti-B7-H3	SFGMH
640	CDR-H2 Anti-B7-H3	YISSGSGTIYYADTVKG
641	CDR-H3 Anti-B7-H3	HGYRYEGFDY
642	CDR-L1 Anti-B7-H3	KASQNVDTNVA
643	CDR-L2 Anti-	SASYRYS

	B7-H3	
644	CDR-L3 Anti-B7-H3	QQYNNYPFT
645	VH Anti-B7-H3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSGTIYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHGYRYEGFDYWGQGTTVTVSS
646	VL Anti-B7-H3	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGKAPKALIYSASYRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAEYFCQQYNNYPFTFGQGTKLEIK
647	CDR-H1 Anti-B7-H3	NYVMH
648	CDR-H2 Anti-B7-H3	YINPYNDDVKYNEKFKG
649	CDR-H3 Anti-B7-H3	WGYYGSPLYYFDY
650	CDR-L1 Anti-B7-H3	RASSRLIYMH
651	CDR-L2 Anti-B7-H3	ATSNLAS
652	CDR-L3 Anti-B7-H3	QQWNSNPPT
653	VH Anti-B7-H3	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTNYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDDVKYNEKFKGKATQTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARWGYYGSPLYYFDYWGQGTTLTVSS
654	VL Anti-B7-H3	QIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSRLIYMHWYQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWNSNPPTFGTGTKLELK

655	CDR-H1 Anti-B7-H3	NYVMH
656	CDR-H2 Anti-B7-H3	YINPYNDDVKYNEKFKG
657	CDR-H3 Anti-B7-H3	WGYYGSPLYYFDY
658	CDR-L1 Anti-B7-H3	RASSRLIYMH
659	CDR-L2 Anti-B7-H3	ATSNLAS
660	CDR-L3 Anti-B7-H3	QQWNSNPPT
661	VH Anti-B7-H3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYVMHWVRQAPGQGLEWMGYIN PYNDDVKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWGYYGSPL YYFDYWGQGTLVTVSS
662	VL Anti-B7-H3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSRLIYMHWYQQKPGQAPRPLIYATSNLAS GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQWNSNPPTFGQGTKVEIK
663	CDR-H1 Anti-B7-H3	SYTIH
664	CDR-H2 Anti-B7-H3	YINPNSRNTDYAQKFQG
665	CDR-H3 Anti-B7-H3	YSGSTPYWYFDV
666	CDR-L1 Anti-	RASSSVSYMN

	B7-H3	
667	CDR-L2 Anti-B7-H3	ATSNLAS
668	CDR-L3 Anti-B7-H3	QQWSSNPLT
669	VH Anti-B7-H3	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTSYTIHWVRQAPGQGLEWMGYINP NSRNTDYAQKFQGRVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYSGSTPYW YFDVWGQGTTVTVSS
670	VL Anti-B7-H3	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASSSVSYMNWYQQKPGKSPKPWIYATSNLA SGVPSRFSVSVSGTEHTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPLTFGQGTKLEIK
671	CDR-H1 Anti-B7-H3	SYWMH
672	CDR-H2 Anti-B7-H3	LIHPDSGSTNYNEMFKN
673	CDR-H3 Anti-B7-H3	GGRLYFDY
674	CDR-L1 Anti-B7-H3	RSSQSLVHSNGDTYLR
675	CDR-L2 Anti-B7-H3	KVSNRFS
676	CDR-L3 Anti-B7-H3	SQSTHVPYT
677	VH Anti-B7-H3	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSYWMHWVRQAPGQGLEWIGLIHP DSGSTNYNEMFKNRATLTVDRSTSTAYVELSSLRSEDTAVYFCAGGGRLYFDY WGQGTTVTVSS

678	VL Anti-B7-H3	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNGDTYLRWYLQKPGQSPQLLIY KVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPYTFGGGTK VEIK
679	CDR-H1 Anti-B7-H3	SYWMH
680	CDR-H2 Anti-B7-H3	LIHPESGSTNYNEMFKN
681	CDR-H3 Anti-B7-H3	GGRLYFDY
682	CDR-L1 Anti-B7-H3	RSSQSLVHSNQDTYLR
683	CDR-L2 Anti-B7-H3	KVSNRFS
684	CDR-L3 Anti-B7-H3	SQSTHVPYT
685	VH Anti-B7-H3	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSYWMHWVRQAPGQGLEWIGLIHP ESGSTNYNEMFKNRATLTVDRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAGGGRLYFDY WGQGTTVTVSS
686	VL Anti-B7-H3	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNQDTYLRWYLQKPGQSPQLLIYK VSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPYTFGGGTKV EIK
687	CDR-H1 Anti-B7-H3	SGYSWH
688	CDR-H2 Anti-B7-H3	YIHSSGSTNYNPSLKS

689	CDR-H3 Anti-B7-H3	YDDYFEY
690	CDR-L1 Anti-B7-H3	KASQNVGFNVAW
691	CDR-L2 Anti-B7-H3	SASYRYS
692	CDR-L3 Anti-B7-H3	QQYNWYPFT
693	VH Anti-B7-H3	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWIRQFPGNGLEWMGYIHS SGSTNYNPSLKSRISISRDTSKNQFFLKLSSVTAADTAVYYCAGYDDYFEYWGQ GTTVTVSS
694	VL Anti-B7-H3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGFNVAWYQQKPGKSPKALIYSASYR YSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAEYFCQQYNWYPFTFGQGTKLEIK
695	CDR-H1 Anti-B7-H3	NYDIN
696	CDR-H2 Anti-B7-H3	WIFPGDDSTQYNEKFKG
697	CDR-H3 Anti-B7-H3	QTTGTWFAY
698	CDR-L1 Anti-B7-H3	RASQSISDYLY
699	CDR-L2 Anti-B7-H3	YASQSIS
700	CDR-L3 Anti-	QNGHSFPLT

	B7-H3	
701	VH Anti-B7-H3	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKTSGYTFTNYDINWVRQRPGQGLEWIGWIFP GDDSTQYNEKFKGKATLTTDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARQTTGTWFAY WGQGTLVTVSS
702	VL Anti-B7-H3	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCRASQSISDYLYWYQQKSHESPRLLIKYASQSIS GIPARFSGSGSGSEFTLTINSVEPEDVGVYYCQNGHSFPLTFGQGTKLELK
703	VH Anti-B7-H3	QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPI LGIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGSGSYHMDV WGKGTTVTVSS
704	VL Anti-B7-H3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPRITFGQGTRLEIK
705	CDR-H1 Anti-B7-H3	IYNVH
706	CDR-H2 Anti-B7-H3	TIFPGNGDTSYNQKFKD
707	CDR-H3 Anti-B7-H3	WDDGNVGFAH
708	CDR-L1 Anti-B7-H3	RASENINNYLT
709	CDR-L2 Anti-B7-H3	HAKTLAE
710	CDR-L3 Anti-B7-H3	QHHYGTPPT
711	VH Anti-B7-H3	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTIYNVHWIKQTPGQGLEWMGTIFP GNGDTSYNQKFKDKATLTTDKSSKTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARWDDGNVGF

		AHWGQGTLVTVSA
712	VL Anti-B7-H3	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENINNYLTWFQQKQGKSPQLLVYHAKTLA EGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYYCQHHYGTPPTFGGGTKLEIK
713	VH Anti-B7-H3	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTIYNVHWVRQAPGQGLEWMGTIFP GNGDTSYNQKFKDKVTMTTDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWDDGNVGF AHWGQGTLVTVSS
714	VL Anti-B7-H3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENINNYLTWFQQKQGKSPQLLIYHAKTLA EGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPPTFGGGTKVEIK
715	VH Anti-B7-H3	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTIYNVHWIRQAPGQGLEWMGTIFPG NGDTSYNQKFKDRATLTTDKSTKTAYMELRSLRSDDTAVYYCARWDDGNVGFA HWGQGTLVTVSS
716	VL Anti-B7-H3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENINNYLTWFQQKPGKAPKLLVYHAKTLA EGVPSRFSGSGSGTQFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPPTFGQGTKLEIK
717	H Anti-HER3	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINH SGSTNYNPSLKSRVTISVETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLW GRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
718	L Anti-HER3	DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSNRNYLAWYQQNPGQPPKLLIY WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPRTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
719	H Anti-HER3	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYVMAWVRQAPGKGLEWVSSISS SGGWTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGLKMATIFD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN

		SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDK TVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
720	L Anti-HER3	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNVVSWYQQHPGKAPKLIIYEVSQ RPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQTEDEADYYCCSYAGSSIFVIFGGGTKVTV LGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLVSDFYPGAVTVAWKADGSPVKVGV ETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCRVTHEGSTVEKTVAPAECS
721	H Anti-HER3	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAINS QGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDI WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
722	L Anti-HER3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
723	H Anti-HER3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFRSSYISWVRQAPGQGLEWMGWIY AGTGSPSYNQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHRDYYSN SLTYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
724	L Anti-HER3	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQSDYSYPYTFGQGTK LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN

		SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
725	CDR-H1 Anti-PTK7	TSNMGVG
726	CDR-H2 Anti-PTK7	HIWWDDDKYYSPSLKS
727	CDR-H3 Anti-PTK7	SNYGYAWFAY
728	CDR-L1 Anti-PTK7	KASQDIYPYLN
729	CDR-L2 Anti-PTK7	RTNRLLD
730	CDR-L3 Anti-PTK7	LQYDEFPLT
731	VH Anti-PTK7	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSNMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDDKYYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCVRSNYGYAWFAYWGQGTLVTVSS
732	VL Anti-PTK7	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDIYPYLNWFQQKPGKAPKTLIYRTNRLLDGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCLQYDEFPLTFGAGTKLEIK
733	CDR-H1 Anti-PTK7	DYAVH
734	CDR-H2 Anti-PTK7	VISTYNDYTYNNQDFKG
735	CDR-H3 Anti-PTK7	GNSYFYALDY

736	CDR-L1 Anti-PTK7	RASESVDSYGKSFMH
737	CDR-L2 Anti-PTK7	RASNLES
738	CDR-L3 Anti-PTK7	QQSNEDPWT
739	VH Anti-PTK7	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYAVHWVRQAPGKRLEWIGVISTYNDYTYNNQDFKGRVTMTRDTSASTAYMELSRLRSEDTAVYYCARGNSYFYALDYWGQGTSVTVSS
740	VL Anti-PTK7	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDSYGKSFMHWYQQKPGQAPRLLIYRASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSNEDPWTFGGGTKLEIK
741	CDR-H1 Anti-PTK7	RYWMS
742	CDR-H2 Anti-PTK7	DLNPDSSAINYVDSVKG
743	CDR-H3 Anti-PTK7	ITTLVPYTMDF
744	CDR-L1 Anti-PTK7	ITNTDIDDDMN
745	CDR-L2 Anti-PTK7	EGNGLRP
746	CDR-L3 Anti-PTK7	LQSDNLPLT

747	VH Anti-PTK7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRYWMSWVRQAPGKGLEWIGDLN PDSSAINYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLITTLVPYTMD FWGQGTSVTVSS
748	VL Anti-PTK7	ETTLTQSPAFMSATPGDKVNISCITNTDIDDDMNWYQQKPGEAAILLISEGNGLRP GIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCLQSDNLPLTFGSGTKLEIK
749	CDR-H1 Anti-ZIP6	DYYMH
750	CDR-H2 Anti-ZIP6	WIDPENGDTEYGPKFQG
751	CDR-H3 Anti-ZIP6	HNAHYGTWFAY
752	CDR-L1 Anti-ZIP6	RSSQSLLHSSGNTYLE
753	CDR-L2 Anti-ZIP6	KISTRFS
754	CDR-L3 Anti-ZIP6	FQGSHVPYT
755	VH Anti-ZIP6	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGLTIEDYYMHWVRQAPGQGLEWMGWID PENGDTEYGPKFQGRVTMTRDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVHNAHYGT WFAYWGQGTLVTVSS
756	VL Anti-ZIP6	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLLHSSGNTYLEWYQQRPGQSPRPLIY KISTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPYTFGGGTK VEIK
757	HC Anti-ZIP6	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGLTIEDYYMHWVRQAPGQGLEWMGWID PENGDTEYGPKFQGRVTMTRDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVHNAHYGT WFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV

		SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG
758	LC Anti-ZIP6	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLLHSSGNTYLEWYQQRPGQSPRPLIY KISTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPYTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
759	CDR-H1 αvβ6 Anti-Integrina	GYFMN
760	CDR-H2 αvβ6 Anti-Integrina	LINPYNGDSFYNQKFKG
761	CDR-H3 αvβ6 Anti-Integrina	GLRRDFDY
762	CDR-L1 αvβ6 Anti-Integrina	KSSQSLLDSDGKTYLN
763	CDR-L2 αvβ6 Anti-Integrina	LVSELDS
764	CDR-L3 αvβ6 Anti-Integrina	WQGTHFPRT
765	VH αvβ6 Anti-Integrina	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSGYFMNWVRQAPGQGLEWMGLIN PYNGDSFYNQKFKGRVTMTRQTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCVRGLRRDFD YWGQGTLVTVSS
766	VL αvβ6 Anti-Integrina	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLFQRPGQSPRRLIYL VSELDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTHFPRTFGGGTK

		LEIK
767	CDR-H1 Anti-CD48	DFGMN
768	CDR-H2 Anti-CD48	WINTFTGEPSYGNVFKG
769	CDR-H3 Anti-CD48	RHGNGNVFDS
770	CDR-L1 Anti-CD48	RASQSIGSNIH
771	CDR-L2 Anti-CD48	YTSESIS
772	CDR-L3 Anti-CD48	QQSNSWPLT
773	VH Anti-CD48	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDFGMNWVRQAPGQGLEWMGWIN TFTGEPSYGNVFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARRHGNGNVF DSWGQGTLVTVSS
774	VL Anti-CD48	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGSNIHWYQQKPDQSPKLLIKYTSESISG VPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQSNSWPLTFGGGTKVEIKR
775	CDR-H1 Anti-IGF-1R	SYAIS
776	CDR-H2 Anti-IGF-1R	GIIPIFGTANYAQKFQG
777	CDR-H3 Anti-IGF-1R	APLRFLEWSTQDHYYYYYMDV

778	CDR-L1 Anti-IGF-1R	QGDSLRSYYAT
779	CDR-L2 Anti-IGF-1R	GENKRPS
780	CDR-L3 Anti-IGF-1R	KSRDGSGQHLV
781	VH Anti-IGF-1R	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPI FGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAPLRFLEWST QDHYYYYYMDVWGKGTTVTVSS
782	VL Anti-IGF-1R	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYATWYQQKPGQAPILVIYGENKRP SGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCKSRDGSGQHLVFGGGTKLTVL
783	CDR-H1 Anti-Claudina-18,2	SYWIN
784	CDR-H2 Anti-Claudina-18,2	NIYPSDSYTNYNQKFKD
785	CDR-H3 Anti-Claudina-18,2	SWRGNSFDY
786	CDR-L1 Anti-Claudina-18,2	KSSQSLLNSGNQKNYLT
787	CDR-L2 Anti-Claudina-18,2	WASTRES
788	CDR-L3 Anti-Claudina-18,2	QNDYSYPFT
789	VH Anti-	QVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTSYWINWVKQRPGQGLEWIGNIYP SDSYTNYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYCTRSWRGNSFD

	Claudina-18,2	YWGQGTTLTVSS
790	VL Anti-Claudin-18,2	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPFTFGSGTKLEIK
791	CDR-H1 Anti-Claudina-18,2	NYGMN
792	CDR-H2 Anti-Claudina-18,2	WINTNTGEPTYAEEFKG
793	CDR-H3 Anti-Claudina-18,2	LGFGNAMDY
794	CDR-L1 Anti-Claudina-18,2	KSSQSLLNSGNQKNYLT
795	CDR-L2 Anti-Claudina-18,2	WASTRES
796	CDR-L3 Anti-Claudina-18,2	QNDYSYPLT
797	VH Anti-Claudina-18,2	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGKGLKWMGWINTNTGEPTYAEEFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDTATYFCARLGFGNAMDYWGQGTSVTVSS
798	VL Anti-Claudin-18,2	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGAGTKLELK
799	CDR-H1 Anti-Nectina-4	SYNMN
800	CDR-H2 Anti-	YISSSSSTIYYADSVKG

	Nectina-4	
801	CDR-H3 Anti-Nectina-4	AYYYGMDV
802	CDR-L1 Anti-Nectina-4	RASQGISGWLA
803	CDR-L2 Anti-Nectina-4	AASTLQS
804	CDR-L3 Anti-Nectina-4	QQANSFPPT
805	VH Anti-Nectina-4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYNMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLSLQMNSLRDEDTAVYYCARAYYYGMDVWGQGTTVTVSS
806	VL Anti-Nectina-4	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISGWLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGGGTKVEIK
807	CDR-H1 Anti-SLTRK6	SYGMH
808	CDR-H2 Anti-SLTRK6	VIWYDGSNQYYADSVKG
809	CDR-H3 Anti-SLTRK6	GLTSGRYGMDV
810	CDR-L1 Anti-SLTRK6	RSSQSLLLSHGFNYLD
811	CDR-L2 Anti-SLTRK6	LGSSRAS

812	CDR-L3 Anti-SLTRK6	MQPLQIPWT
813	VH Anti-SLTRK6	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMHSLRAEDTAVYYCARGLTSGRYGMDVWGQGTTVTVSS
814	VL Anti-SLTRK6	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLLSHGFNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSSRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGLYYCMQPLQIPWTFGQGTKVEIK
815	CDR-H1 (TF) Anti-CD142	NYAMS
816	CDR-H2 (TF) Anti-CD142	SISGSGDYTYYTDSVKG
817	CDR-H3 (TF) Anti-CD142	SPWGYYLDS
818	CDR-L1 (TF) Anti-CD142	RASQGISSRLA
819	CDR-L2 (TF) Anti-CD142	AASSLQS
820	CDR-L3 (TF) Anti-CD142	QQYNSYPYT
821	VH (TF) Anti-CD142	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGDYTYYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPWGYYLDSWGQGTLVTVSS
822	VL (TF) Anti-CD142	DIQMTQSPPSLSASAGDRVTITCRASQGISSRLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK

823	CDR-H1 Anti-h2G12/STn	DHAIH
824	CDR-H2 Anti-STn	YFSPGNDDIKYNEKFRG
825	CDR-H3 Anti-STn	SLSTPY
826	CDR-L1 Anti-STn	KSSQSLLNRGNHKNYLT
827	CDR-L2 Anti-STn	WASTRES
828	CDR-L3 Anti-STn	QNDYTYPYT
829	VH Anti-STn	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHAIHWVRQAPGQGLEWMGYFS PGNDDIKYNEKFRGRVTMTADKSSSTAYMELRSLRSDDTAVYFCKRSLSTPYWG QGTLVTVSS
830	VL Anti-STn	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNRGNHKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYTYPYTFGQGTK VEIK
831	CDR-H1 Anti-CD20	SYNMH
832	CDR-H2 Anti-CD20	AIYPGNGDTSYNQKFKG
833	CDR-H3 Anti-CD20	STYYGGDWYFNV

834	CDR-L1 Anti-CD20	RASSSVSYIH
835	CDR-L2 Anti-CD20	ATSNLAS
836	CDR-L3 Anti-CD20	QQWTSNPPT
837	VH Anti-CD20	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSA
838	VL Anti-CD20	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIK
839	CDR-H1 Anti-HER2	DTYIH
840	CDR-H2 Anti-HER2	RIYPTNGYTRYADSVKG
841	CDR-H3 Anti-HER2	WGGDGFYAMDY
842	CDR-L1 Anti-HER2	RASQDVNTAVA
843	CDR-L2 Anti-HER2	SASFLYS
844	CDR-L3 Anti-HER2	QQHYTTPPT
845	VH Anti-HER2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAM

		DYWGQGTLVTVSS
846	VL Anti-HER2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLY SGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK
847	CDR-H1 Anti-CD79b	SYWIE
848	CDR-H2 Anti-CD79b	EILPGGGDTNYNEIFKG
849	CDR-H3 Anti-CD79b	RVPIRLDY
850	CDR-L1 Anti-CD79b	KASQSVDYEGDSFLN
851	CDR-L2 Anti-CD79b	AASNLES
852	CDR-L3 Anti-CD79b	QQSNEDPLT
853	VH Anti-CD79b	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFSSYWIEWVRQAPGKGLEWIGEILPG GGDTNYNEIFKGRATFSADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCTRRVPIRLDYWG QGTLVTVSS
854	VL Anti-CD79b	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVDYEGDSFLNWYQQKPGKAPKLLIYAA SNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNEDPLTFGQGTKVEI K
855	CDR-H1 Anti-NaPi2B	DFAMS
856	CDR-H2 Anti-NaPi2B	TIGRVAFHTYYPDSMKG

857	CDR-H3 Anti-NaPi2B	HRGFDVGHFDF
858	CDR-L1 Anti-NaPi2B	RSSETLVHSSGNTYLE
859	CDR-L2 Anti-NaPi2B	RVSNRFS
860	CDR-L3 Anti-NaPi2B	FQGSFNPLT
861	VH Anti-NaPi2B	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFAMSWVRQAPGKGLEWVATIGRVAFHTYYPDSMKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHRGFDVGHFDFWGQGTLVTVSS
862	VL Anti-NaPi2B	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSETLVHSSGNTYLEWYQQKPGKAPKLLIYRVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCFQGSFNPLTFGQGTKVEIK
863	CDR-H1 Anti-Muc16	NDYAWN
864	CDR-H2 Anti-Muc16	YISYSGYTTYNPSLKS
865	CDR-H3 Anti-Muc16	WTSGLDY
866	CDR-L1 Anti-Muc16	KASDLIHNWLA
867	CDR-L2 Anti-Muc16	GATSLET

868	CDR-L3 Anti-Muc16	QQYWTTPFT
869	VH Anti-Muc16	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSITNDYAWNWVRQAPGKGLEWVGYISYSGYTTYNPSLKSRFTISRDTSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWTSGLDYWGQGTLVTVSS
870	VL Anti-Muc16	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASDLIHNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGATSLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYWTTPFTFGQGTKVEIK
871	CDR-H1 Anti-STEAP1	SDYAWN
872	CDR-H2 Anti-STEAP1	YISNSGSTSYNPSLKS
873	CDR-H3 Anti-STEAP1	ERNYDYDDYYYAMDY
874	CDR-L1 Anti-STEAP1	KSSQSLLYRSNQKNYLA
875	CDR-L2 Anti-STEAP1	WASTRES
876	CDR-L3 Anti-STEAP1	QQYYNYPRT
877	VH Anti-STEAP1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSDYAWNWVRQAPGKGLEWVGYISNSGSTSYNPSLKSRFTISRDTSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERNYDYDDYYYAMDYWGQGTLVTVSS
878	VL Anti-STEAP1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYRSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNYPRTFGQGTKVEIK

879	CDR-H1 Anti-BCMA	NYWMH
880	CDR-H2 Anti-BCMA	ATYRGHSDTYYNQKFKG
881	CDR-H3 Anti-BCMA	GAIYDGYDVLDN
882	CDR-L1 Anti-BCMA	SASQDISNYLN
883	CDR-L2 Anti-BCMA	YTSNLHS
884	CDR-L3 Anti-BCMA	QQYRKLPWT
885	VH Anti-BCMA	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYWMHWVRQAPGQGLEWMGAT YRGHSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAIYDGY DVLDNWGQGTLVTVSS
886	VL Anti-BCMA	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSNLH SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYRKLPWTFGQGTKLEIK
887	CDR-H1 Anti-c-Met	AYTMH
888	CDR-H2 Anti-c-Met	WIKPNNGLANYAQKFQG
889	CDR-H3 Anti-c-Met	SEITTEFDY
890	CDR-L1 Anti-	KSSESVDSYANSFLH

	c-Met	
891	CDR-L2 Anti-c-Met	RASTRES
892	CDR-L3 Anti-c-Met	QQSKEDPLT
893	VH Anti-c-Met	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSEITTEFDYWGQGTLVTVSS
894	VL Anti-c-Met	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSFLHWYQQKPGQPPKLLIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEDPLTFGGGTKVEIK
895	CDR-H1 Anti-EGFR	SDFAWN
896	CDR-H2 Anti-EGFR	YISYSGNTRYQPSLKS
897	CDR-H3 Anti-EGFR	AGRGFPY
898	CDR-L1 Anti-EGFR	HSSQDINSNIG
899	CDR-L2 Anti-EGFR	HGTNLDD
900	CDR-L3 Anti-EGFR	VQYAQFPWT
901	VH Anti-EGFR	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQ

		GTLVTVSS
902	VL Anti-EGFR	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLD DGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLEIK
903	CDR-H1 Anti-SLAMF7	DYYMA
904	CDR-H2 Anti-SLAMF7	SINYDGSSTYYVDSVKG
905	CDR-H3 Anti-SLAMF7	DRGYYFDY
906	CDR-L1 Anti-SLAMF7	RSSQSLVHSNGNTYLH
907	CDR-L2 Anti-SLAMF7	KVSNRFS
908	CDR-L3 Anti-SLAMF7	SQSTHVPPFT
909	VH Anti-SLAMF7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMAWVRQAPGKGLEWVASINY DGSSTYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGYYFDY WGQGTTVTVSS
910	VL Anti-SLAMF7	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIY KVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPPFTFGGGT KVEIK
911	CDR-H1 Anti-C4,4a	NAWMS
912	CDR-H2 Anti-C4,4a	YISSSGSTIYYADSVKG

913	CDR-H3 Anti-C4,4a	EGLWAFDY
914	CDR-L1 Anti-C4,4a	TGSSSNIGAGYVVH
915	CDR-L2 Anti-C4,4a	DNNKRPS
916	CDR-L3 Anti-C4,4a	AAWDDRLNGPV
917	VH Anti-C4,4a	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGLWAFDYWGQGTLVTVSS
918	VL Anti-C4,4a	ESVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYVVHWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDRLNGPVFGGGTKLTVL
919	CDR-H1 Anti-GCC	GYYWS
920	CDR-H2 Anti-GCC	EINHRGNTNDNPSLKS
921	CDR-H3 Anti-GCC	ERGYTYGNFDH
922	CDR-L1 Anti-GCC	RASQSVSRNLA
923	CDR-L2 Anti-GCC	GASTRAT

924	CDR-L3 Anti-GCC	QQYKTWPRT
925	VH Anti-GCC	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVFGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINH RGNTNDNPSLKSRVTISVDTSKNQFALKLSSVTAADTAVYYCARERGYTYGNFD HWGQGTLVTVSS
926	VL Anti-GCC	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSRNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTR ATGIPARFSGSGSGTEFTLTIGSLQSEDFAVYYCQQYKTWPRTFGQGTNVEIK
927	CDR-H1 Anti-Axl	SYAMN
928	CDR-H2 Anti-Axl	TTSGSGASTYYADSVKG
929	CDR-H3 Anti-Axl	IWIAFDI
930	CDR-L1 Anti-Axl	RASQSVSSSYLA
931	CDR-L2 Anti-Axl	GASSRAT
932	CDR-L3 Anti-Axl	QQYGSSPYT
933	VH Anti-Axl	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSTTS GSGASTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIWIAFDIWG QGTMVTVSS
934	VL Anti-Axl	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPYTFGQGTKLEIK

935	CDR-H1 anti-gpNMB	SFNYYWS
936	CDR-H2 anti-gpNMB	YIYYSGSTYSNPSLKS
937	CDR-H3 anti-gpNMB	GYNWNYFDY
938	CDR-L1 anti-gpNMB	RASQSVDNNLV
939	CDR-L2 anti-gpNMB	GASTRAT
940	CDR-L3 anti-gpNMB	QQYNNWPPWT
941	VH Anti-gpNMB	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSFNYYWSWIRHHPGKGLEWIGYIY YSGSTYSNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLTLSSVTAADTAVYYCARGYNWNYFDY WGQGTLVTVSS
942	VL Anti-gpNMB	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVDNNLVWYQQKPGQAPRLLIYGASTR ATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPPWTFGQGTKVEIK
943	HC Anti-gpNMB	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSFNYYWSWIRHHPGKGLEWIGYIY YSGSTYSNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLTLSSVTAADTAVYYCARGYNWNYFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
944	LC Anti-	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVDNNLVWYQQKPGQAPRLLIYGASTR ATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPPWTFGQGTKVEIK

	gpNMB	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
945	CDR-H1 Anti-Receptor de prolactina	TYWMH
946	CDR-H2 Anti-Receptor de prolactina	EIDPSDSYSNYNQKFKD
947	CDR-H3 Anti-Receptor de prolactina	NGGLGPAWFSY
948	CDR-L1 Anti-Receptor de prolactina	KASQYVGTAVA
949	CDR-L2 Anti-Receptor de prolactina	SASNRYT
950	CDR-L3 Anti-Receptor de prolactina	QQYSSYPWT
951	VH Anti-Receptor de prolactina	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTTYWMHWVRQAPGQGLEWIGEIDP SDSYSNYNQKFKDRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNGGLGPAW FSYWGQGTLVTVSS
952	VL Anti-Receptor de prolactina	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQYVGTAVAWYQQKPGKSPKLLIYSASNR YTGVPSRFSDSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYSSYPWTFGGGTKVEIK
953	CDR-H1 Anti-FGFR2	SYAMS

954	CDR-H2 Anti-FGFR2	AISGSGTSTYYADSVKG
955	CDR-H3 Anti-FGFR2	VRYNWNHGDWFDP
956	CDR-L1 Anti-FGFR2	SGSSSNIGNNYVS
957	CDR-L2 Anti-FGFR2	ENYNRPA
958	CDR-L3 Anti-FGFR2	SSWDDSLNYWV
959	VH Anti-FGFR2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGTSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVRYNWNHGDWFDPWGQGTLVTVSS
960	VL Anti-FGFR2	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYENYNRPAGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCSSWDDSLNYWVFGGGTKLTVL
961	CDR-H1 Anti-CDCP1	SYGMS
962	CDR-H2 Anti-CDCP1	TISSGGSYKYYVDSVKG
963	CDR-H3 Anti-CDCP1	HPDYDGVWFAY
964	CDR-L1 Anti-CDCP1	SVSSSVFYVH

965	CDR-L2 Anti-CDCP1	DTSKLAS
966	CDR-L3 Anti-CDCP1	QQWNSNPPT
967	VH Anti-CDCP1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYGMSWVRQAPGKGLEWVATISSGGSYKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHPDYDGVWFAYWGQGTLVTVSS
968	VL Anti-CDCP1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVFYVHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQWNSNPPTFGGGTKVEIK
969	CDR-H1 Anti-CDCP1	SYGMS
970	CDR-H2 Anti-CDCP1	TISSGGSYTYYPDSVKG
971	CDR-H3 Anti-CDCP1	HPDYDGVWFAY
972	CDR-L1 Anti-CDCP1	SVSSSVFYVH
973	CDR-L2 Anti-CDCP1	DTSKLAS
974	CDR-L3 Anti-CDCP1	QQWNSNPPT
975	VH Anti-CDCP1	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFNSYGMSWVRQTPDKRLEWVATISSGGSYTYYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCARHPDYDGVWFAYWGQGTLVTVSA

976	VL Anti-CDCP1	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSVSSSVFYVHWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLA SGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWNSNPPTFGGGTKLEIK
977	CDR-H1 Anti-CDCP1	SYYMH
978	CDR-H2 Anti-CDCP1	IINPSGGSTSYAQKFQG
979	CDR-H3 Anti-CDCP1	DGVLRYFDWLLDYYYYMDV
980	CDR-L1 Anti-CDCP1	RASQSVGSYLA
981	CDR-L2 Anti-CDCP1	DASNRAT
982	CDR-L3 Anti-CDCP1	QQRANVFT
983	VH Anti-CDCP1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGVLRYFD WLLDYYYYMDVWGKGTTVTVSS
984	VL Anti-CDCP1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGSYLAWYQQRPGQAPRLLIYDASNRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRANVFTFGQGTKVEIK
985	CDR-H1 Anti-CDCP1	SYYMH
986	CDR-H2 Anti-CDCP1	IINPSGGSTSYAQKFQG
987	CDR-H3 Anti-	DAELRHFDHLLDYHYYMDV

	CDCP1	
988	CDR-L1 Anti-CDCP1	RASQSVGSYLA
989	CDR-L2 Anti-CDCP1	DASNRAT
990	CDR-L3 Anti-CDCP1	QQRAQEFT
991	VH Anti-CDCP1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDAELRHFDHLLDYHYYMDVWGQGTTVTVSS
992	VL Anti-CDCP1	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQRAQEFTFGQGTKVEIK
993	VH Anti-ASCT2	QVQLVQSGSELKKPGAPVKVSCKASGYTFSTFGMSWVRQAPGQGLKWMGWIHTYAGVPIYGDDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCARRSDNYRYFFDYWGQGTTVTVSS
994	VL Anti-ASCT2	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDIRNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGHTLPPTFGQGTKLEIK
995	VH Anti-ASCT2	QIQLVQSGPELKKPGAPVKISCKASGYTFTTFGMSWVKQAPGQGLKWMGWIHTYAGVPIYGDDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSVKAEDTATYFCARRSDNYRYFFDYWGQGTTLTVSS
996	VL Anti-ASCT2	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDIRNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGHTLPPTFGQGTKLEIK
997	CDR-H1 Anti-ASCT2	NYYMA
998	CDR-H2 Anti-	SITKGGGNTYYRDSVKG

	ASCT2	
999	CDR-H3 Anti-ASCT2	QVTIAAVSTSYFDS
1000	CDR-L1 Anti-ASCT2	KTNQKVDYYGNSYVY
1001	CDR-L2 Anti-ASCT2	LASNLAS
1002	CDR-L3 Anti-ASCT2	QQSRNLPYT
1003	VH Anti-ASCT2	EVQLVESGGGLVQSGRSIRLSCAASGFSFSNYYMAWVRQAPSKGLEWVASITK GGGNTYYRDSVKGRFTFSRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCARQVTIAAVST SYFDSWGQGVMVTVSS
1004	VL Anti-ASCT2	DIVLTQSPALAVSLGQRATISCKTNQKVDYYGNSYVYWYQQKPGQQPKLLIYLAS NLASGIPARFSGRGSGTDFTLTIDPVEADDTATYYCQQSRNLPYTFGAGTKLELK
1005	CDR-H1 Anti-CD123	DYYMK
1006	CDR-H2 Anti-CD123	DIIPSNGATFYNQKFKG
1007	CDR-H3 Anti-CD123	SHLLRASWFAY
1008	CDR-L1 Anti-CD123	KSSQSLLNSGNQKNYLT
1009	CDR-L2 Anti-CD123	WASTRES

1010	CDR-L3 Anti-CD123	QNDYSYPYT
1011	VH Anti-CD123	QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMKWVKQAPGQGLEWIGDIIP SNGATFYNQKFKGKATLTVDRSISTAYMHLNRLRSDDTAVYYCTRSHLLRASWF AYWGQGTLVTVSS
1012	VL Anti-CD123	DFVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYLQKPGQPPKLLIY WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPYTFGQGT KLEIK
1013	CDR-H1 Anti-GPC3	DYEMH
1014	CDR-H2 Anti-GPC3	GIDPETGGTAYNQKFKG
1015	CDR-H3 Anti-GPC3	YYSFAY
1016	CDR-L1 Anti-GPC3	RSSQSIVHSNANTYLQ
1017	CDR-L2 Anti-GPC3	KVSNRFS
1018	CDR-L3 Anti-GPC3	FQVSHVPYT
1019	VH Anti-GPC3	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTDYEMHWVQQAPGKGLEWMGGIDP ETGGTAYNQKFKGRVTLTADKSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRYYSFAYWG QGTLVTVSS
1020	VL Anti-GPC3	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSIVHSNANTYLQWFQQRPGQSPRLLIYK VSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQVSHVPYTFGQGTKL

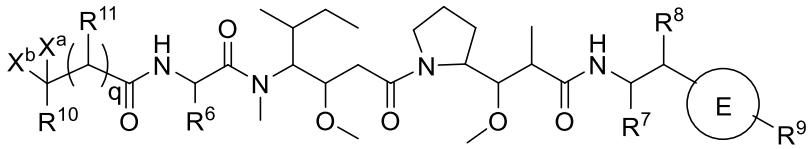
		EIK
1021	CDR-H1 Anti-TIGIT	SYAIS
1022	CDR-H2 Anti-TIGIT	SIIPIFGTANYAQKFQG
1023	CDR-H3 Anti-TIGIT	GPSEVGAILGYVWFDP
1024	CDR-L1 Anti-TIGIT	RSSQSLLHSNGYNYLD
1025	CDR-L2 Anti-TIGIT	LGSNRAS
1026	CDR-L3 Anti-TIGIT	MQARRIPIT
1027	VH Anti-TIGIT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGSIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGPSEVGAILGYVWFDPWGQGTLVTVSS
1028	VL Anti-TIGIT	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQARRIPITFGGGTKVEIK
1029	CDR-H1 Anti-CD33	NYDIN
1030	CDR-H2 Anti-CD33	WIYPGDGSTKYNEKFKA
1031	CDR-H3 Anti-CD33	GYEDAMDY

1032	CDR-L1 Anti-CD33	KASQDINSYLS
1033	CDR-L2 Anti-CD33	RANRLVD
1034	CDR-L3 Anti-CD33	LQYDEFPLT
1035	VH Anti-CD33	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYDINWVRQA PGQGLEWIGW IYPGDGSTKY NEKFKAKATL TADTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCASGY EDAMDYWGQG TTVTVSS
1036	VL Anti-CD33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCKASQDINSYLSWFQQKPGKAPKTLIYRANRVD GVPSRFSGSGSGQDYTLT ISSLQPEDFATYYCLQYDEFPLTFGGGTKVEIK
1037	CDR-H1 Anti-BCMA	DYYIH
1038	CDR-H2 Anti-BCMA	YINPNSGYTNYAQKFQG
1039	CDR-H3 Anti-BCMA	YMWERVTGFFDF
1040	CDR-L1 Anti-BCMA	LASEDISDDLA
1041	CDR-L2 Anti-BCMA	TTSSLQS
1042	CDR-L3 Anti-BCMA	QQTYKFPPT
1043	VH Anti-BCMA	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTDYYIHWVRQAPGQGLEWIGYINPN SGYTNYAQKFQGRATMTADKSINTAYVELSRLRSDDTAVYFCTRYMWERVTGFF

		DFWGQGTMVTVSS
1044	VL Anti-BCMA	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCLASEDISDDLAWYQQKPGKAPKVLVYTTSSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQTYKFPPTFGGGTKVEIK

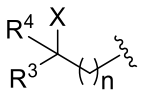
REIVINDICACIONES

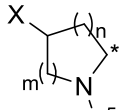
1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal del mismo, en donde

X^b es $-NR^1R^2$; y X^a es  ; o

X^a y X^b se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar  , en donde el asterisco denota el átomo de carbono de la Fórmula (I) que lleva los grupos X^a y X^b;

R^1, R^2, R^3, R^4,R^a, R^b, R^5 y R^{10} son cada uno independientemente H o alquilo de C_1-C_4;

X es H, OH, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$ $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, o $-NHC(O)R^a$;

R^6 es alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH;

R^7 es H, alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o dos restos OH, o heteroarilo de 5-6 miembros;

E es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

R^8, R^9 y R^{11} son cada uno independientemente H u OH;

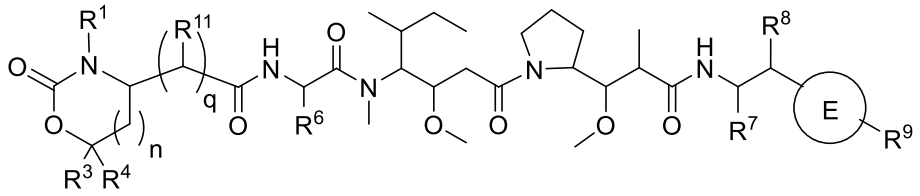
n es 0, 1, 2 ó 3;

m es 1, 2, 3 ó 4; y

q es 0 o 1,

en donde cuando X es H, al menos dos de R^7, R^8, R^9 y R^{11} comprenden un resto OH.

2. Un compuesto de fórmula (II):



(II)

o una sal del mismo, en donde

R^1, R^3 y R^4 son independientemente H o alquilo de C_1-C_4;

R^6 es alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH;

R^7 es H, alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o dos restos OH, o heteroarilo de 5-6 miembros;

E es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

R^8, R^9 y R^{11} son cada uno independientemente H u OH;

n es 0, 1 ó 2; y

q es 0 o 1.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde q es 0.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde q es 1.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en donde

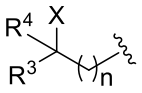
X es OH.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en donde

X es $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$ $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, o $-NHC(O)R^a$.

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-6, o una sal del mismo, en donde

X^b es $-NR^1R^2$; y

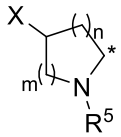
X^a es  .

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal del mismo, en donde R^3 es H.

9. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal del mismo, en donde R^4 es H.

10. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal del mismo, en donde n es 0 o 1.

11. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-6, o una sal del mismo, en donde

X^a y X^b se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar  , en donde el asterisco denota el átomo de carbono de la Fórmula (I) que lleva los grupos X^a y X^b.

12. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-11, en donde m es 1 o 2.

13. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal del mismo, en donde R^1 es H.

14. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal del mismo, en donde R^1 es alquilo de C_1-C_4.

15. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o 14, o una sal del mismo, en donde R^1 es metilo.

16. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3-10, o 13-

15, o una sal del mismo, en donde R^2 es metilo.

17. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal del mismo, en donde R^{10} es H.

18. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal del mismo, en donde R^{10} es metilo.

19. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o una sal del mismo, en donde R^6 es alquilo de C_1-C_4 no sustituido.

20. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o una sal del mismo, en donde R^6 es isopropilo.

21. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o una sal del mismo, en donde R^6 es alquilo de C_1-C_4 sustituido con OH.

22. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o una sal del mismo, en donde R^7 es alquilo de C_1-C_4 sustituido con OH.

23. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o una sal del mismo, en donde R^7 es $-CH_2OH$.

24. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o una sal del mismo, en donde R^7 es H.

25. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o una sal del mismo, en donde R^7 es alquilo de C_1-C_4 no sustituido.

26. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-21 o 25, o una sal del mismo, en donde R^7 es metilo.

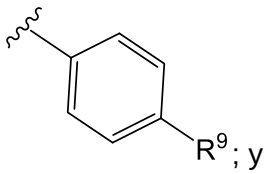
27. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o una sal del mismo, en donde R^7 es heteroarilo de 5-6 miembros.

28. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-27, o una sal del mismo, en donde R^8 es H.

29. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-28, o una sal del mismo, en donde R^8 es OH.

30. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-29, o una sal del mismo, en donde E es fenilo.

31. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, o una sal del mismo, en donde E-R^9 es



; y

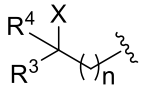
la línea ondulada indica el punto de unión de E al resto del compuesto.

32. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-29, o una sal del mismo, en donde E es un heteroarilo de 5-6 miembros.

33. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-32, o una sal del mismo, en donde R^9 es H.

34. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-33, o una sal del mismo, en donde R^9 es OH.

35. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en donde

X^a es  ;

X^b es $-NR^1R^2$;

R^1 es H o metilo;

R^2 es metilo;

X es OH;

R^3 y R^4 son H;

R^6 es isopropilo;

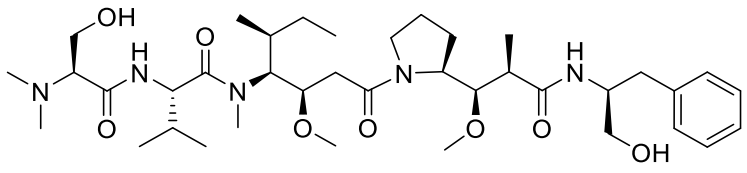
R^7 es $-CH_2OH$;

R^8 es H;

E es fenilo; y

R^9 es H.

36. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto es



o una sal del mismo.

37. Un compuesto Fármaco-Enlazador de la siguiente fórmula:

Q-D,

o una sal del mismo, en donde

Q es una unidad enlazadora seleccionada del grupo que consiste en:

(i) Z'-A-RL-,

(ii) Z'-A-RL-Y-,

(iii) Z'-A-S*-RL-,

(iv) Z'-A-S*-RL-Y-,

(v) Z'-A-B(S*)-RL-,

(vi) Z'-A-B(S*)-RL-Y-,

(vii) Z'-A-,

(viii) Z'-A-S*-W-,

(ix) Z'-A-B(S*)-W-,

(x) Z'-A-S*-W-RL-, y

(xi) Z'-A-B(S*)-W-RL-;

Z' es un precursor de la Unidad Ensanchadora;

A es un enlace o una Unidad Conectora;

B es una unidad de conexión en paralelo;

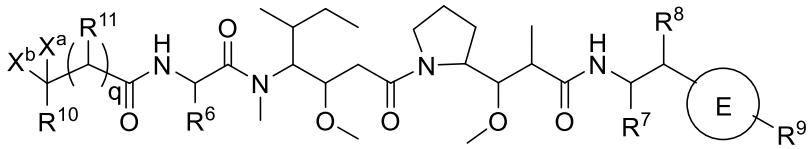
S^* es un agente de partición;

RL es un enlazador liberable;

W es una Unidad de Aminoácidos;

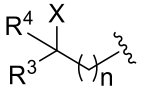
Y es una Unidad Espaciadora; y

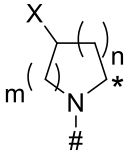
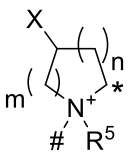
D es una Unidad Farmacéutica de Fórmula (I'):



(I')

en donde

X^b es $-NR^{2}\text{-}^{\#}$ o $-N^+R^1R^{5}\text{-}^{\#}$, en donde # denota el punto de unión a Q, y X^a es  ; o

X^a y X^b se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar  o  , en donde el asterisco denota el átomo de carbono de la Fórmula (I) que lleva los grupos X^a y X^b, y el # denota el punto de unión a Q;

R^1 y R^5 son independientemente alquilo de C_1-C_4;

X es H, OH, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$ $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, o $-NHC(O)R^a$;

R^2, R^3, R^4, R^{10}, R^a y R^b son cada uno independientemente H o alquilo de C_1-C_4;

R^6 es alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH;

R^7 es H, alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o dos restos OH, o heteroarilo de 5-6 miembros;

E es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

R^8, R^9 y R^{11} son cada uno independientemente H u OH;

n es 0, 1, 2 ó 3;

m es 1, 2, 3, o 4;

q es 0 o 1; y

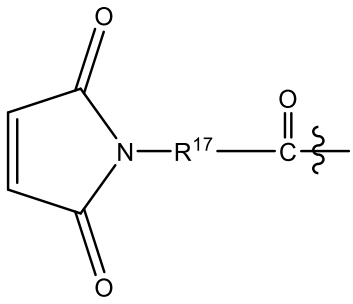
en donde cuando X es H, al menos dos de R^7, R^8, R^9 y R^{11} comprenden un resto OH.

38. El compuesto Fármaco-Enlazador de conformidad con la reivindicación 37, o una sal del mismo, en donde la Unidad Enlazadora Q es de fórmula (i), (ii), (iii), (iv), (x), o (xi).

39. El compuesto Fármaco-Enlazador de conformidad con la reivindicación 37, o una sal del mismo, en donde la Unidad Enlazadora Q es de fórmula (v), (vi), (ix), o (xi).

40. El compuesto Fármaco-Enlazador de conformidad con la reivindicación 37, o una sal del mismo, en donde la Unidad Enlazadora Q es de fórmula (viii), (ix), (x), o (xi).

41. El compuesto Fármaco-Enlazador de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37-40, o una sal del mismo, en donde la unidad ensanchadora Z' es



en donde

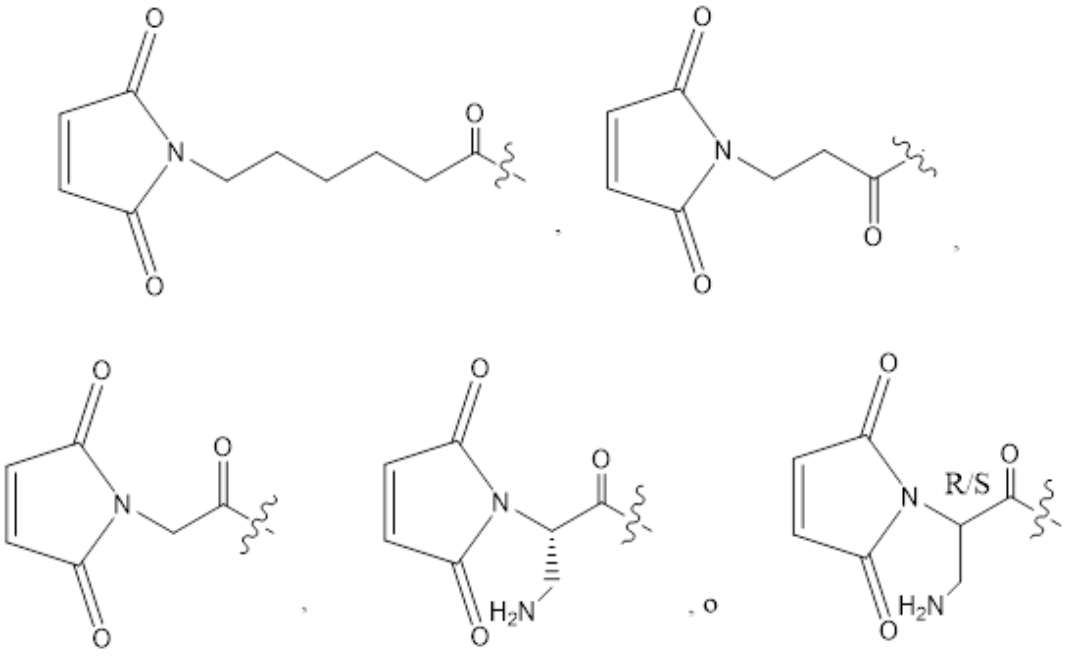
R^{17} es $–CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_k–$, -alquileno de C_1-C_{10}-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-, -carbociclo de C_3-C_8-, -O-(alquileno de C_1-C_8)-, -arileno-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-, -heterociclo de C_3-C_8-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-, -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-, -alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -carbociclo de C_3-C_8-C(=O)-, -O-(alquileno de C_1-C_8)-C(=O)-, -arileno-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-C(=O)-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-C(=O)-,-(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -heterociclo de C_3-C_8-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-C(=O)-, -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-NH-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-NH-, -carbociclo de C_3-C_8-NH-, -O-(alquileno de C_1-C_8)-NH-, -arileno-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-NH-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-NH-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-NH-, -heterociclo de C_3-C_8-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-NH-, -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-S-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-S -, -carbociclo de C_3-C_8-S -, -O-(alquileno de C_1-C_8)-S -, -arileno-S-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-S-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-S-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-S-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-S-, -heterociclo de C_3-C_8-S-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-S-, or -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-S-;

el subíndice k es un número entero que varía de 1 a 36;

R^{17} está opcionalmente sustituido por una Unidad Básica (BU por sus siglas en inglés) tal como un resto de aminoalquilo, por ejemplo $–(CH_2)_xNH_2$, $–(CH_2)_xNHR^a$, y $–(CH_2)_xNR^a{}_2$, en donde x es un número entero de 1-4 y cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-6} y haloalquilo de C_{1-6}, o dos grupos R^a se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo; y

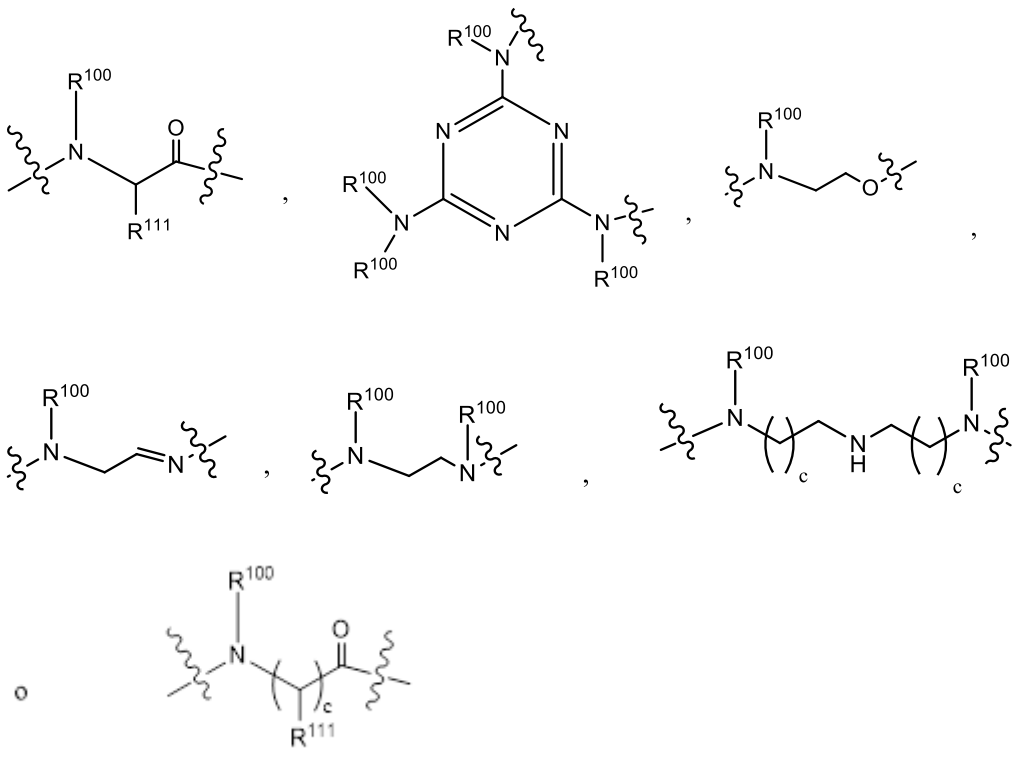
la línea ondulada indica el punto de unión covalente con el resto del compuesto Fármaco-Enlazador.

42. El Fármaco-Enlazador de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37-41, o una sal del mismo, en donde la unidad ensanchadora Z' es



en donde las líneas onduladas indican el punto de unión covalente al resto del compuesto Fármaco-Enlazador.

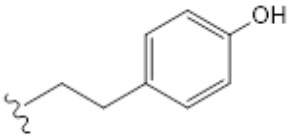
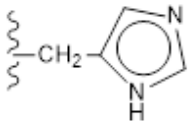
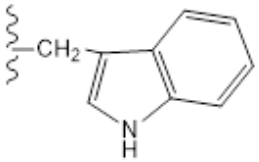
43. El compuesto Fármaco-Enlazador de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37-42, o una sal del mismo, en donde la Unidad Conectora A es



en donde

cada R^{100} se selecciona independientemente de hidrógeno o -alquilo de C_1-C_3;

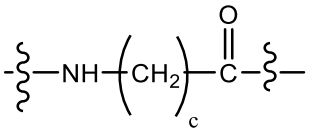
R^{111} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, *p*-hidroxibencilo, metilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_3NHCOCH_3$, $-(CH_2)_3NHCHO$, $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_4NHCOCH_3$, $-(CH_2)_4NHCHO$, $-(CH_2)_3NHCONH_2$, $-(CH_2)_4NHCONH_2$, $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, 2-piridilmetil-, 3-piridilmetil-, 4-piridilmetil-,



y

;

cada subíndice c es un número entero seleccionado independientemente de 1 y 10; y

las líneas onduladas indican la unión de la Unidad Conectora al resto del compuesto Fármaco-Enlazador.

44. El compuesto Fármaco-Enlazador de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37-43, o una sal del mismo, en donde la Unidad Conectora A es

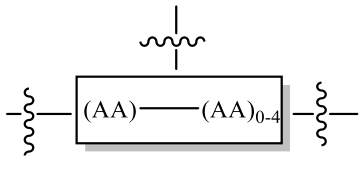

;

c es un número entero que varía de 1 a 6; y

las líneas onduladas indican el sitio de unión al resto del compuesto Fármaco-Enlazador o sal del mismo.

45. El compuesto Fármaco-Enlazador de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37-42, o una sal del mismo, en donde A es un enlace.

46. El compuesto Fármaco-Enlazador de conformidad con las reivindicaciones 37-45, o una sal del mismo, en donde B es



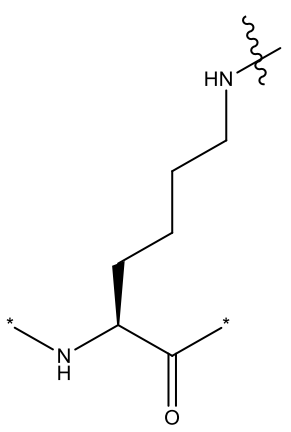
;

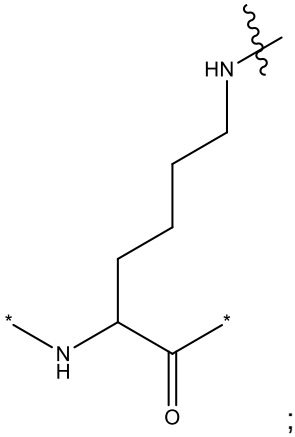
cada AA es independientemente un aminoácido proteinogénico o no proteinogénico; y

las líneas onduladas indican puntos de unión al resto del compuesto Fármaco-Enlazador o sal del mismo.

47. El compuesto Fármaco-Enlazador de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37-46, o una sal del mismo, en donde B es un aminoácido.

48. El compuesto Fármaco-Enlazador de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37-47, o una sal del mismo, en donde B es



o


;

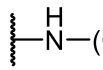
la línea ondulada indica el punto de unión al Agente de Partición S*; y

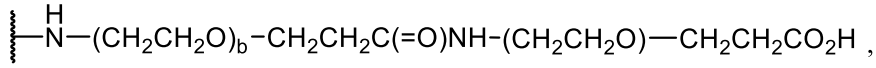
los asteriscos indican los puntos de unión al resto de la estructura Fármaco-Enlazador.

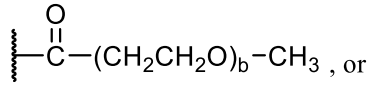
49. El compuesto Fármaco-Enlazador de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37-48, o una sal del mismo, en donde el Agente de Partición S^* es una unidad de polietilenglicol (PEG), una unidad de ciclodextrina, una poliamida, un péptido hidrofílico, un polisacárido o un dendrímero.

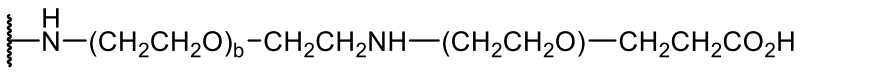
50. El compuesto Fármaco-Enlazador de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37-49, o una sal del mismo, en donde el Agente de Partición S^* es una Unidad de PEG que comprende de 4 a 72 (CH_2CH_2O) subunidades.

51. El enlazador de fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37-50, o una sal del mismo, en donde la unidad de PEG es









;

b se selecciona del grupo que consiste de 4 a 36; y

las líneas onduladas indican el sitio de unión al resto del compuesto Fármaco-Enlazador o sal del mismo.

52. El compuesto Fármaco-Enlazador de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37-51, o una sal del mismo, en donde el Enlazador Liberable RL es

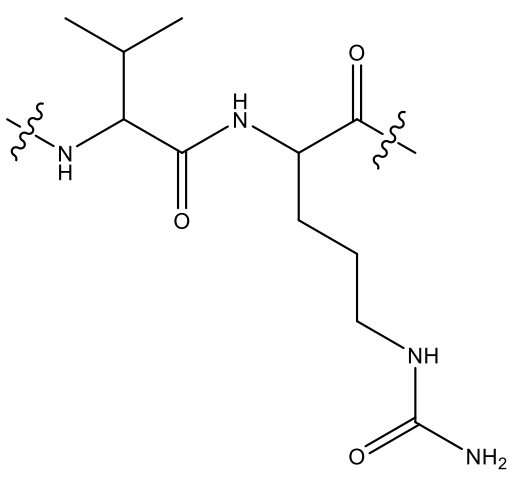
$–(AA)_{1\text{-}12}–$; y

cada AA es independientemente un aminoácido proteinogénico o no proteinogénico.

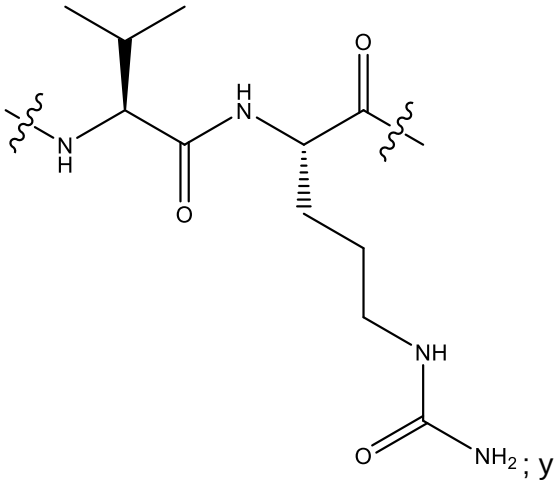
53. El compuesto Fármaco-Enlazador de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37-52, o una sal del mismo, en donde el Enlazador Liberable RL es

$-AA_1\text{-}AA_2-$ o $-AA_1\text{-}AA_2\text{-}AA_3-$, en donde AA_1 está unida a la unidad ensanchadora Z' o a la unidad conectora A.

54. El compuesto Fármaco-Enlazador de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37-53, o una sal del mismo, en donde el Enlazador Liberable RL es



o

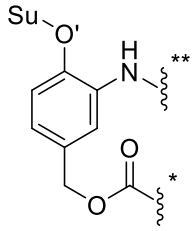


; y

la línea ondulada adyacente al grupo -NH- indica la unión a la unidad ensanchadora Z' o a la unidad conectora A y la línea ondulada adyacente al grupo -C(=O)- indica la unión a la unidad espaciadora Y o a la unidad de fármaco D.

55. El compuesto Fármaco-Enlazador de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37-54, o una sal del mismo, en donde el Enlazador Liberable RL es un glucósido.

56. El compuesto Fármaco-Enlazador de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37-55, o una sal del mismo, en donde el Enlazador Liberable RL es



en donde

Su es una forma hexosa un monosacárido;

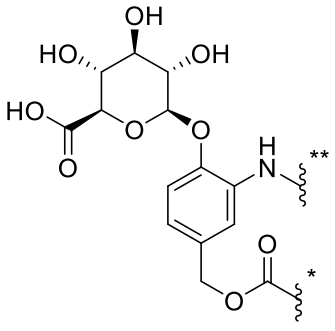
O' representa el átomo de oxígeno de un enlace glicosídico que es capaz de ser escindido por una glicosidasa;

la línea ondulada marcada con un único asterisco (*) indica el sitio de unión covalente a D; y

la línea ondulada marcada con un doble asterisco (**) indica el sitio de unión covalente

al resto de Q.

57. El compuesto Fármaco-Enlazador de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37-56, o una sal del mismo, en donde el Enlazador Liberable RL es

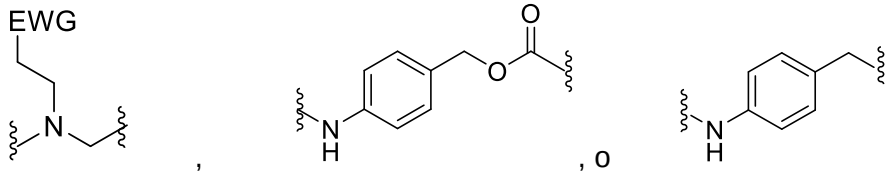


;

la línea ondulada marcada con un único asterisco (*) indica el sitio de unión covalente a D; y

la línea ondulada marcada con un doble asterisco (**) indica el sitio de unión covalente al resto de Q.

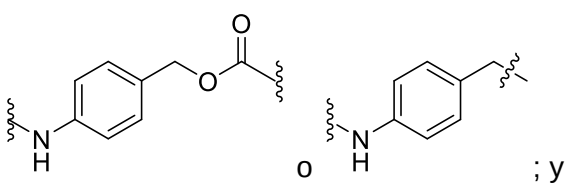
58. El compuesto Fármaco-Enlazador de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37-39 o 41-57, o una sal del mismo, en donde la Unidad Espaciadora Y es



en donde EWG es un grupo que atrae electrones; y

las líneas onduladas indican el sitio de unión al resto del compuesto Fármaco-Enlazador o sal del mismo.

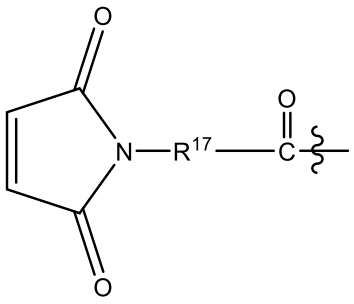
59. El compuesto Fármaco-Enlazador de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37-39 o 41-58, o una sal del mismo, en donde la Unidad Espaciadora Y es



; y

las líneas onduladas indican el sitio de unión al resto del compuesto Fármaco-Enlazador o sal del mismo.

60. El compuesto Fármaco-Enlazador de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37, 41-42, 45-48, 52-54, o 58-59, o una sal del mismo, en donde

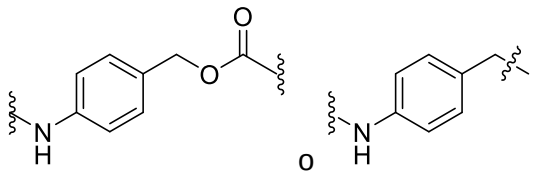
Z' es  ;

R^{17} es alquileno de C_1-C_{10};

A es un enlace;

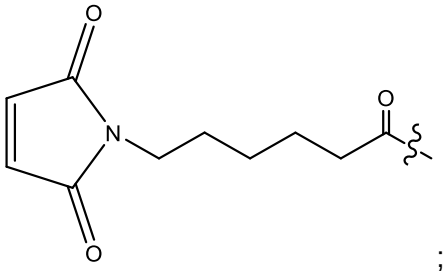
RL es $–AA_1$-$AA_2–$;

AA_1 y AA_2 son cada uno independientemente un aminoácido proteinogénico;

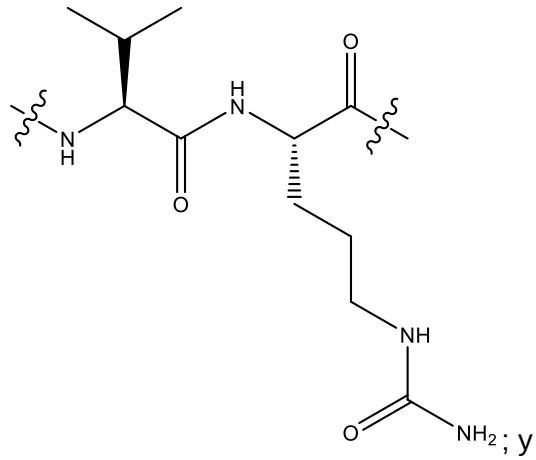
Y es  ; y

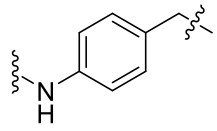
las líneas onduladas indican el sitio de unión al resto del compuesto Fármaco-Enlazador o sal del mismo.

61. El compuesto Fármaco-Enlazador de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37, 41-42, 45-48, 52-54, o 58-60, o una sal del mismo, en donde

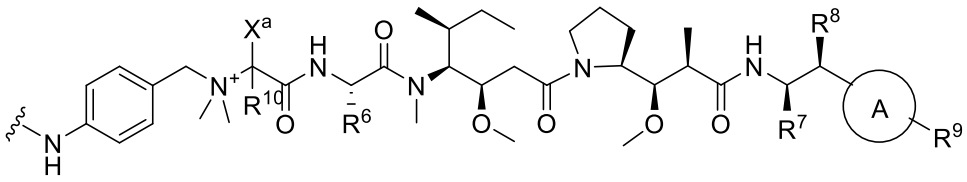
Z' es  ;

A es un enlace;

RL es  ; y

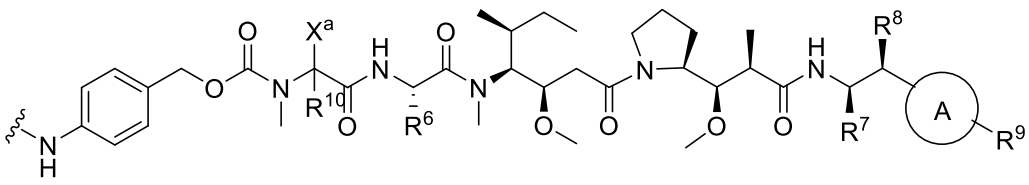
Y es  .

62. El compuesto Fármaco-Enlazador de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37-38 o 41-61, en donde Y-D es

 ; y

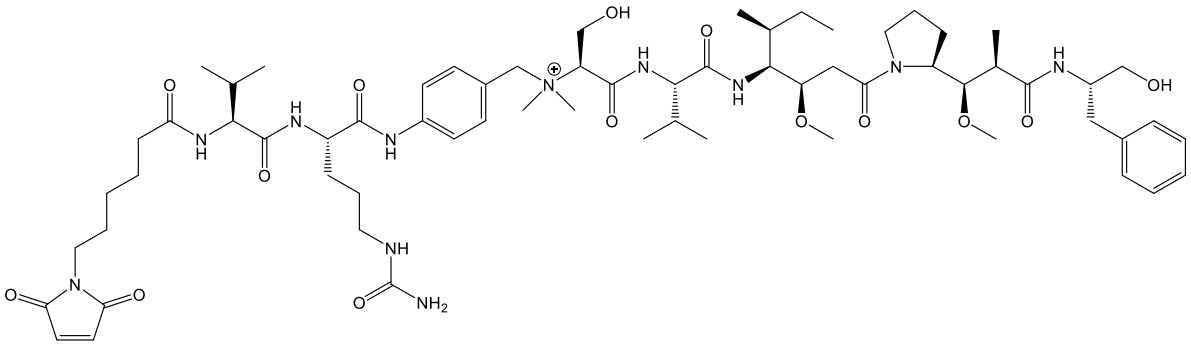
la línea ondulada indica el sitio de unión al resto del compuesto Fármaco-Enlazador o sal del mismo.

63. El compuesto Fármaco-Enlazador de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37-38 o 41-61, en donde Y-D es

 ; y

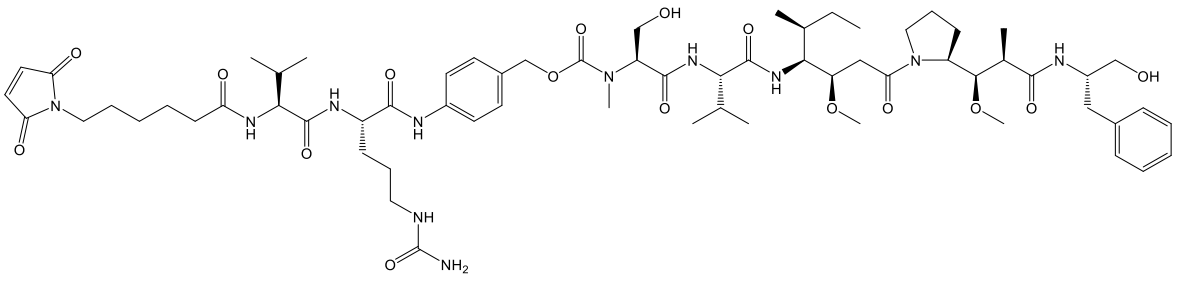
la línea ondulada indica el sitio de unión al resto del compuesto Fármaco-Enlazador o sal del mismo.

64. El compuesto Fármaco-Enlazador de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37, 41-42, 45-48, 52-54, 58-61, o 62, en donde el compuesto es

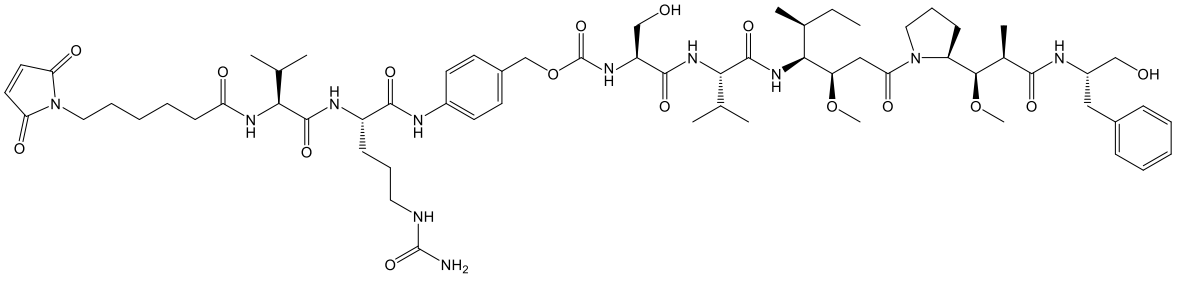


o una sal del mismo.

65. El compuesto Fármaco-Enlazador de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37, 41-42, 45-48, 52-54, 58-61, o 63, en donde el compuesto es



o



o una sal del mismo.

66. Un compuesto de conjugado ligando-fármaco de la fórmula:

$L-(Q-D)_p$

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

L es una unidad de ligando;

Q es una unidad enlazadora seleccionada del grupo que consiste en:

(i) Z'-A-RL-,

(ii) Z'-A-RL-Y-,

(iii) Z'-A-S*-RL-,

(iv) Z'-A-S*-RL-Y-,

(v) Z'-A-B(S*)-RL-,

(vi) Z'-A-B(S*)-RL-Y-,

(vii) Z'-A-,

(viii) Z'-A-S*-W-,

(ix) Z'-A-B(S*)-W-,

(x) Z'-A-S*-W-RL-, y

(xi) Z'-A-B(S*)-W-RL-;

Z' es una Unidad Ensanchadora;

A es un enlace o una Unidad Conectora;

B es una unidad de conexión en paralelo;

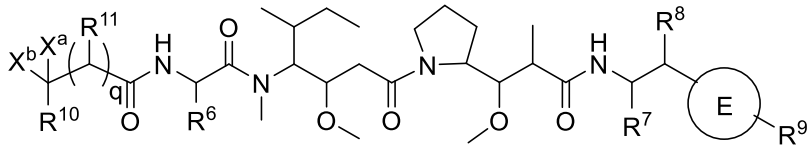
S* es un agente de partición;

RL es un enlazador liberable;

W es una unidad de aminoácido;

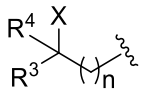
Y es una Unidad Espaciadora; y

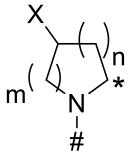
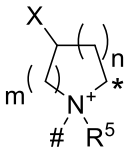
D es una Unidad Farmacéutica de Fórmula (I'):



(I')

en donde

X^b es $-NR^{2-\#}$ o $-N^+R^1R^{5-\#}$, en donde # denota el punto de unión a Q, y X^a es  ; o

X^a y X^b se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar  o  , en donde el asterisco denota el átomo de carbono de la Fórmula (I) que lleva los grupos X^a y X^b, y el # denota el punto de unión a Q;

R^1 y R^5 son independientemente alquilo de C_1-C_4;

X es H, OH, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)-R^a$ $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, o $-NHC(O)R^a$;

R^2, R^3, R^4, R^{10}, R^a y R^b son cada uno independientemente H o alquilo de C_1-C_4;

R^6 es alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH;

R^7 es H, alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o dos restos OH, o heteroarilo de 5-6 miembros;

E es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

R^8, R^9 y R^{11} son cada uno independientemente H u OH;

n es 0, 1, 2 ó 3;

m es 1, 2, 3 ó 4;

q es 0 o 1;

p es un número entero comprendido entre 1 y 12; y

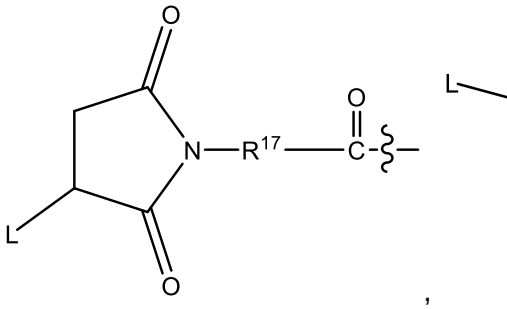
en donde cuando X es H, al menos dos de R^7, R^8, R^9 y R^{11} comprenden un resto OH.

67. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con la reivindicación 66, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la unidad enlazadora Q es de fórmula (i), (ii), (iii), (iv), (x) o (xi).

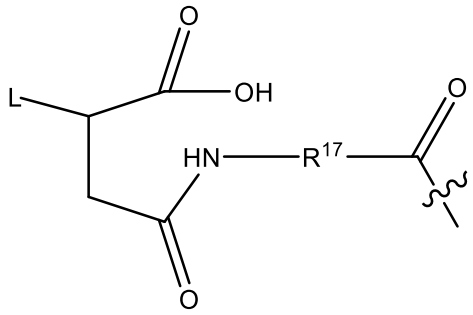
68. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con la reivindicación 66, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la unidad enlazadora Q es de fórmula (v), (vi), (ix) o (xi).

69. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con la reivindicación 66, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la unidad enlazadora Q es de fórmula (viii), (ix), (x) o (xi).

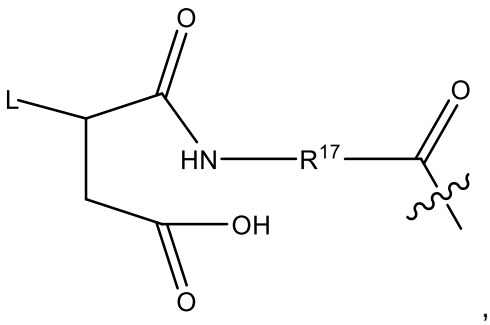
70. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-69, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la unidad de ligando L y la unidad ensanchadora Z juntas son



,



, o



,

en donde

R^{17} es $–CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_k–$, -alquileno de C_1-C_{10}-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-, -

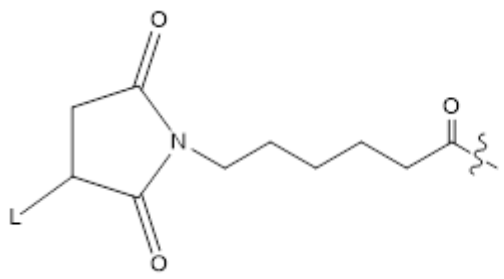
carbociclo de C_3-C_8-, -O-(alquileno de C_1-C_8)-, -arileno-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-, -heterociclo de C_3-C_8-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-, -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-, -alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -carbociclo de C_3-C_8-C(=O)-, -O-(alquileno de C_1-C_8)-C(=O)-, -arileno-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-C(=O)-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-C(=O)-,-(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -heterociclo de C_3-C_8-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-C(=O)-, -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-C(=O)-, -alquileno de C_1-C_{10}-NH-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-NH-, -carbociclo de C_3-C_8-NH-, -O-(alquileno de C_1-C_8)-NH-, -arileno-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-NH-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-NH-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-NH-, -heterociclo de C_3-C_8-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-NH-, -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-NH-, -alquileno de C_1-C_{10}-S-, heteroalquileno de C_1-C_{10}-S -, -carbociclo de C_3-C_8-S -, -O-(alquileno de C_1-C_8)-S -, -arileno-S-, -alquileno de C_1-C_{10}-arileno-S-, -arileno-alquileno de C_1-C_{10}-S-, -alquileno de C_1-C_{10}-(carbociclo de C_3-C_8)-S-, -(carbociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-S-, -heterociclo de C_3-C_8-S-, -alquileno de C_1-C_{10}-(heterociclo de C_3-C_8)-S-, or -(heterociclo de C_3-C_8)-alquileno de C_1-C_{10}-S-;

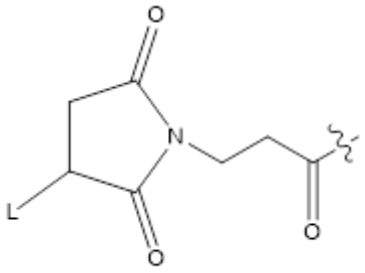
el subíndice k es un número entero que varía de 1 a 36;

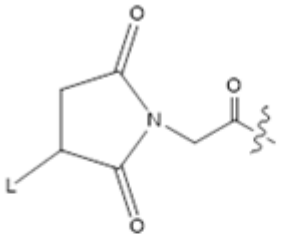
R^{17} está opcionalmente sustituido por una Unidad Básica (BU por sus siglas en inglés) tal como un resto de aminoalquilo, por ejemplo $–(CH_2)_xNH_2$, $–(CH_2)_xNHR^a$, y $–(CH_2)_xNR^a{}_2$, en donde x es un número entero de 1-4 y cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-6} y haloalquilo de C_{1-6}, o dos grupos R^a se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo; y

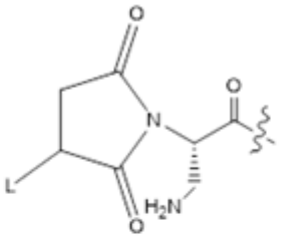
la línea ondulada indica el punto de unión covalente al resto del compuesto conjugado ligando-fármaco.

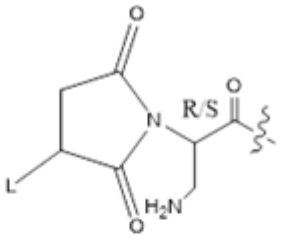
71. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-70, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la unidad de ligando L y la unidad ensanchadora Z juntas son

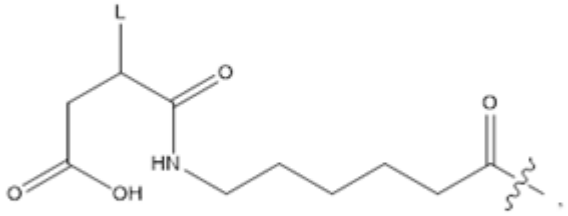


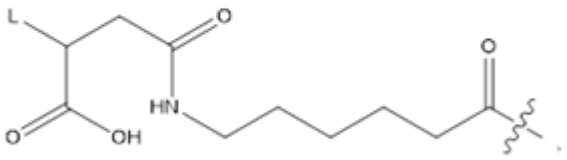


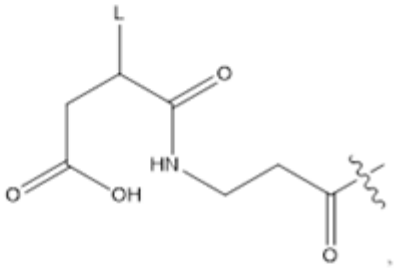


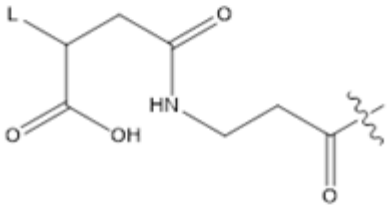


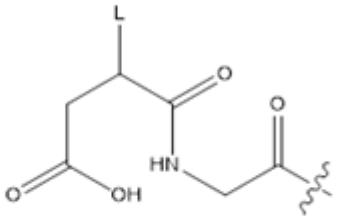


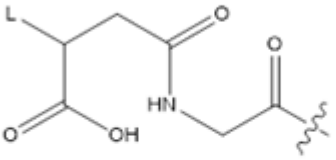


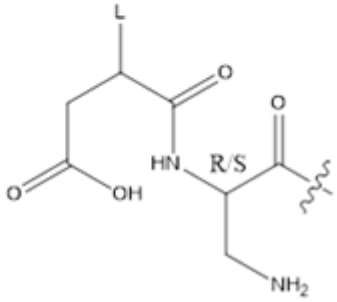


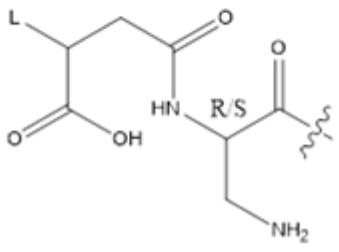


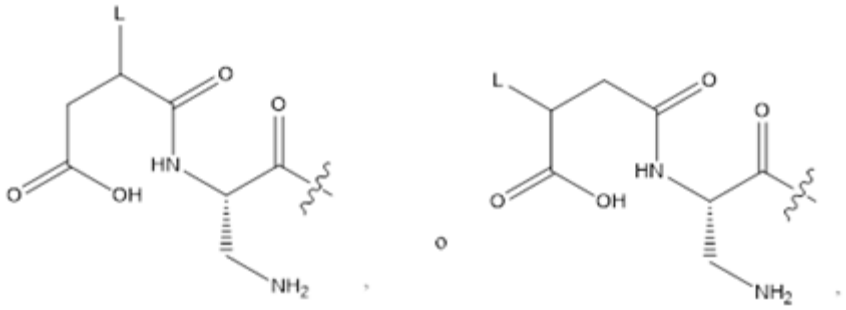






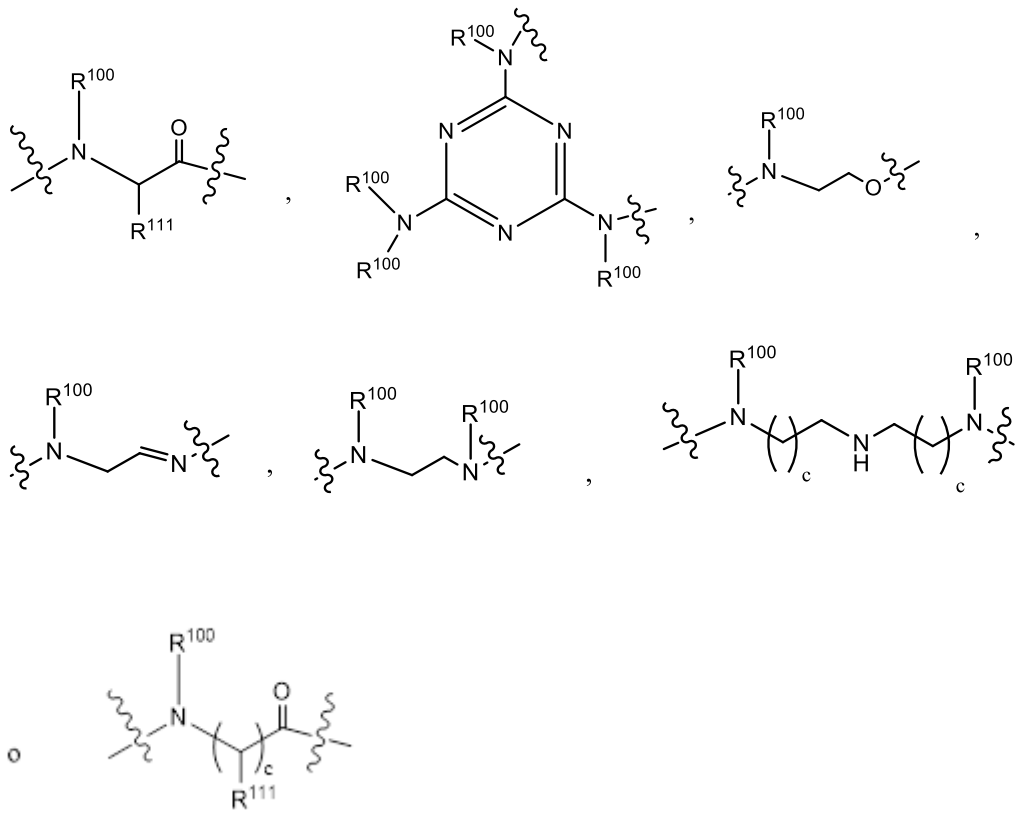






en donde las líneas onduladas indican el punto de unión covalente al resto del compuesto conjugado ligando-fármaco.

72. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-71, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la unidad conectora A es

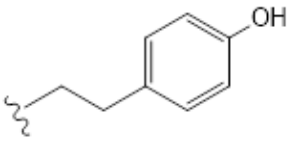


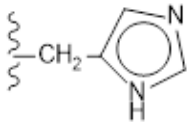
en donde

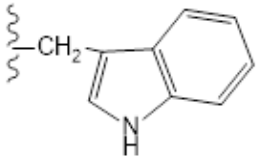
cada R^{100} se selecciona independientemente de hidrógeno o -alquilo de C_1-C_3;

R^{111} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, *p*-

hidroxibencilo, metilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_3NHCOCH_3$, $-(CH_2)_3NHCHO$, $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_4NHCOCH_3$, $-(CH_2)_4NHCHO$, $-(CH_2)_3NHCONH_2$, $-(CH_2)_4NHCONH_2$, $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, 2-piridilmetil-, 3-piridilmetil-, 4-piridilmetil-,



,


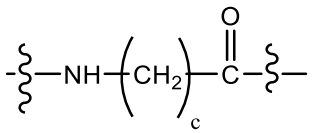
, y


;

cada subíndice c es un número entero seleccionado independientemente de 1 y 10; y

las líneas onduladas indican la unión de la Unidad Conectora al resto del compuesto conjugado ligando-fármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

73. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-72, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la unidad conectora A es



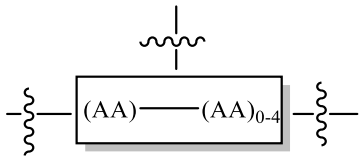
;

c es un número entero que varía de 1 a 6; y

las líneas onduladas indican el sitio de unión al resto del compuesto conjugado ligando-fármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

74. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-71, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es un enlace.

75. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con las reivindicaciones 66-74, o una sal del mismo, en donde B es



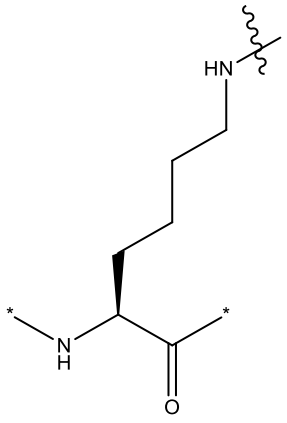
;

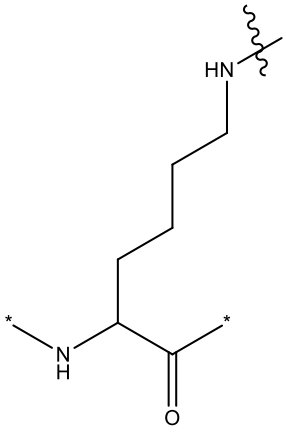
cada AA es independientemente un aminoácido proteinogénico o no proteinogénico; y

las líneas onduladas indican puntos de unión al resto del compuesto conjugado ligando-fármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

76. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-75, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde B es un aminoácido.

77. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-76, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde B es



o


;

la línea ondulada indica el punto de unión al Agente de Partición S*; y

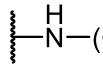
los asteriscos indican puntos de unión al resto del compuesto conjugado ligando-fármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

78. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-77, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Agente de Partición S^* es una unidad de polietilenglicol (PEG), una unidad de ciclodextrina, una poliamida, un péptido hidrófilo, un polisacárido o un dendrímero.

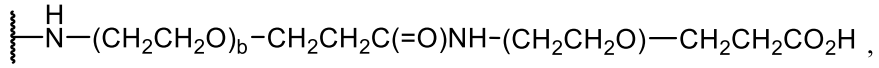
79. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-78, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el

Agente de Partición S^* es una unidad de PEG que comprende de 4 a 72 (CH_2CH_2O) subunidades.

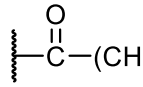
80. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-79, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la unidad de PEG es



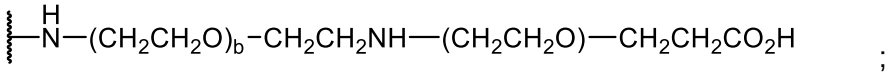
,



,



, or



;

b se selecciona del grupo que consiste de 4 a 36; y

las líneas onduladas indican el sitio de unión al resto del compuesto conjugado ligando-fármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

81. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-80, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el enlazador liberable RL es

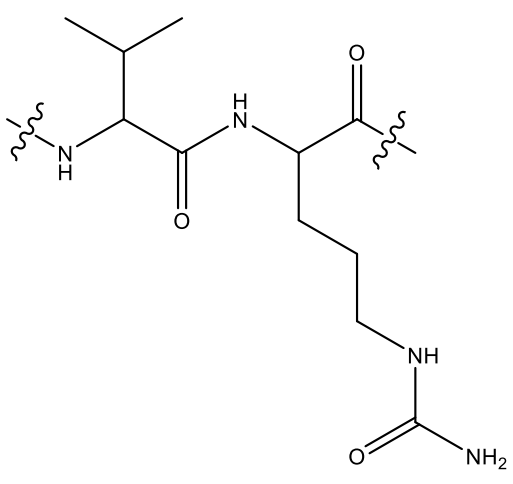
$–(AA)_{1-12}–$; y

cada AA es independientemente un aminoácido proteinogénico o no proteinogénico.

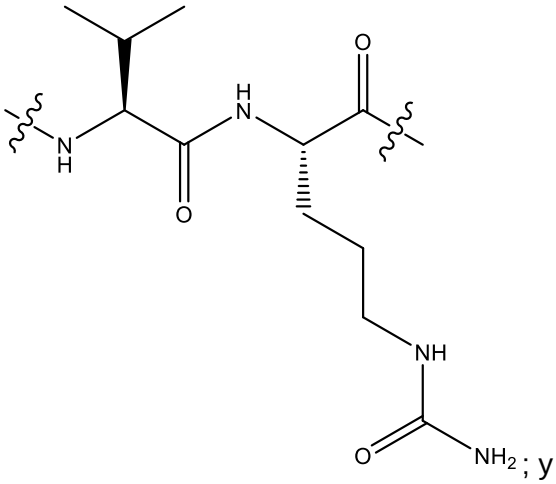
82. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-81, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el enlazador liberable RL es

$-AA_1-AA_2-$ o $-AA_1-AA_2-AA_3-$, en donde AA_1 está unido a la unidad ensanchadora Z o a la unidad conectora A.

83. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-82, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el enlazador liberable RL es



o

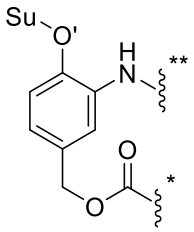


; y

la línea ondulada adyacente al grupo -NH- indica la unión a la Unidad Ensanchadora Z o a la Unidad Conectora A y la línea ondulada adyacente al grupo -C(=O)- indica la unión a la Unidad Espaciadora Y o a la Unidad de Fármaco D.

84. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-83, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el enlazador liberable RL es un glucósido.

85. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-84, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el enlazador liberable RL es



en donde

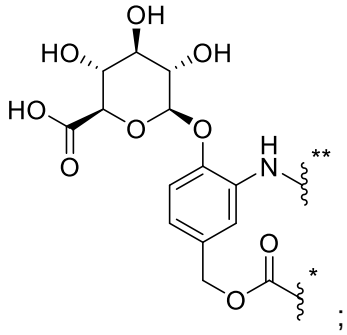
Su es una forma hexosa un monosacárido;

O' representa el átomo de oxígeno de un enlace glicosídico que es capaz de ser escindido por una glicosidasa;

la línea ondulada marcada con un único asterisco (*) indica el sitio de unión covalente a D; y

la línea ondulada marcada con un doble asterisco (**) indica el sitio de unión covalente al resto de Q.

86. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-85, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el enlazador liberable RL es

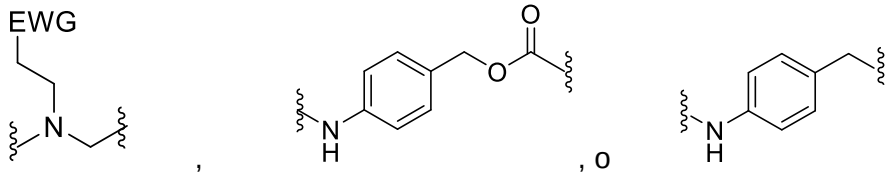


;

la línea ondulada marcada con un único asterisco (*) indica el sitio de unión covalente a D; y

la línea ondulada marcada con un doble asterisco (**) indica el sitio de unión covalente al resto de Q.

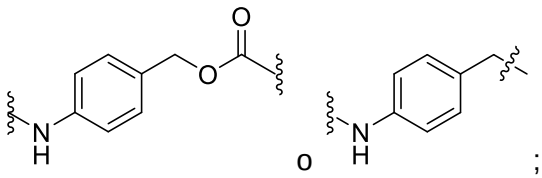
87. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-68 o 70-86, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la unidad espaciadora Y es



en donde EWG es un grupo que atrae electrones; y

las líneas onduladas indican el sitio de unión al resto del compuesto conjugado ligando-fármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

88. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-68 o 70-87, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la unidad espaciadora Y es



las líneas onduladas indican el sitio de unión al resto del compuesto conjugado ligando-fármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

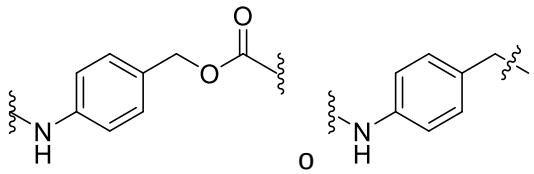
89. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-67, 70-71, 74, 81-83, o 87-88, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^{17} es alquileno de C_1-C_{10};

A es un enlace;

RL es $–AA_1$-$AA_2–$;

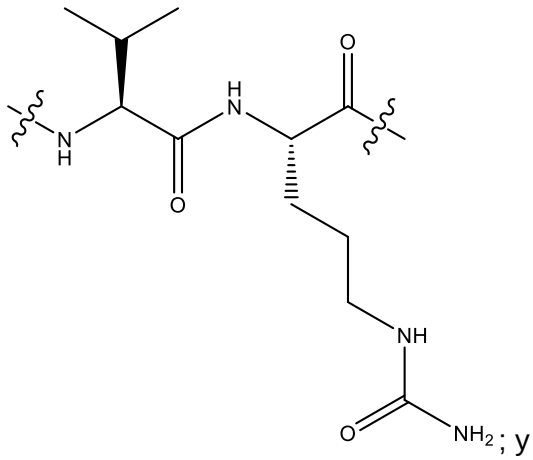
AA_1 y AA_2 son cada uno independientemente un aminoácido proteinogénico;

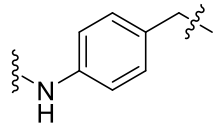
Y es  ; y

las líneas onduladas indican el sitio de unión al resto del compuesto conjugado ligando-fármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

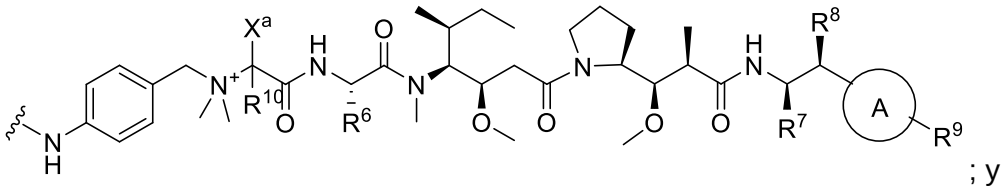
90. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-67, 70-71, 74, 81-83, o 87-89, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

A es un enlace;

RL es  ; y

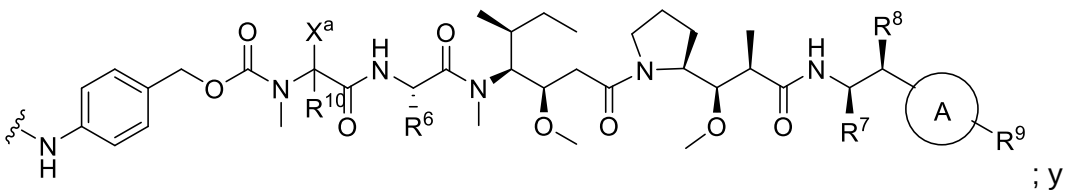
Y es  .

91. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-67, 70-71, 74, 81-83, o 87-90, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y-D es

 ; y

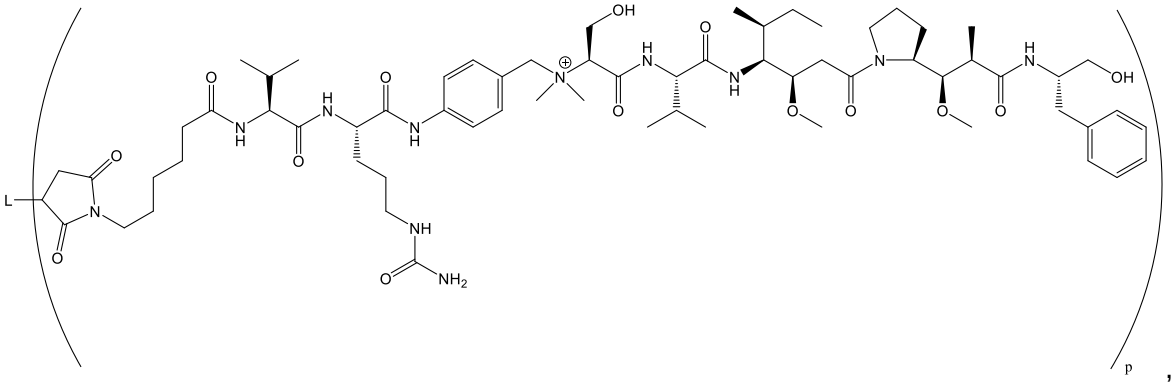
la línea ondulada indica el sitio de unión al resto del compuesto conjugado ligando-fármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

92. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-67, 70-71, 74, 81-83, o 87-90, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y-D es

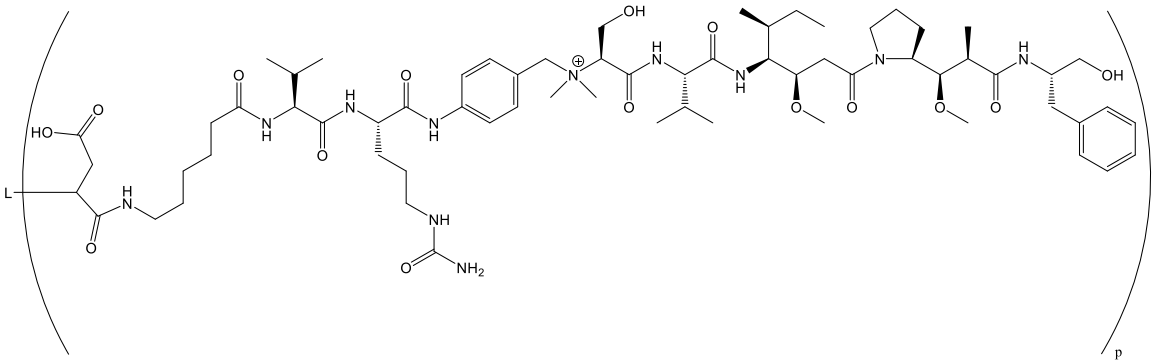
 ; y

la línea ondulada indica el sitio de unión al resto del compuesto conjugado ligando-fármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

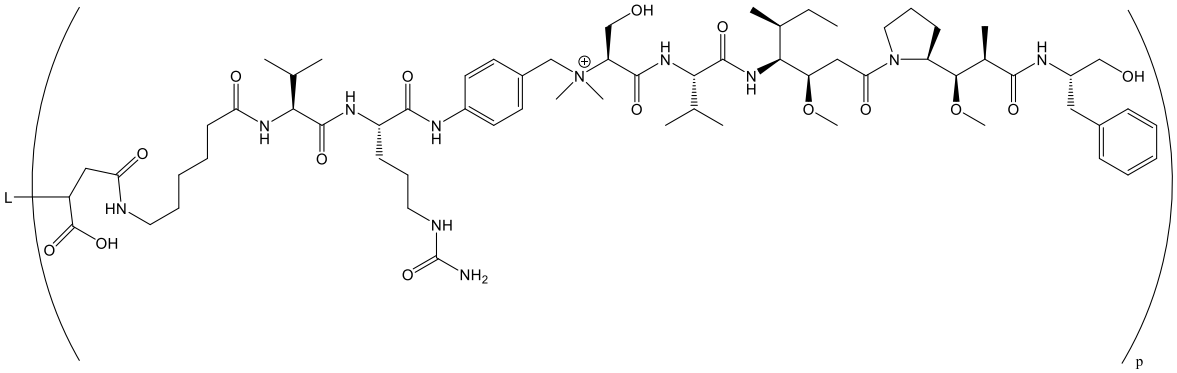
93. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-67, 70-71, 74, 81-83 o 87-91, en donde el compuesto es



p ,



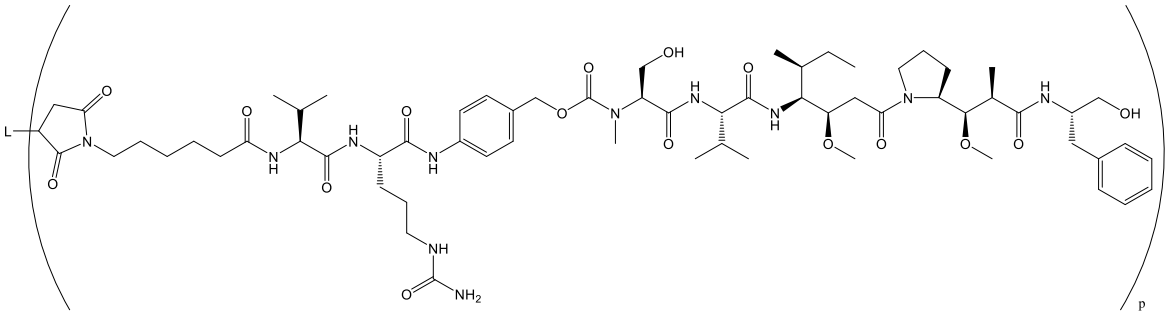
p , o



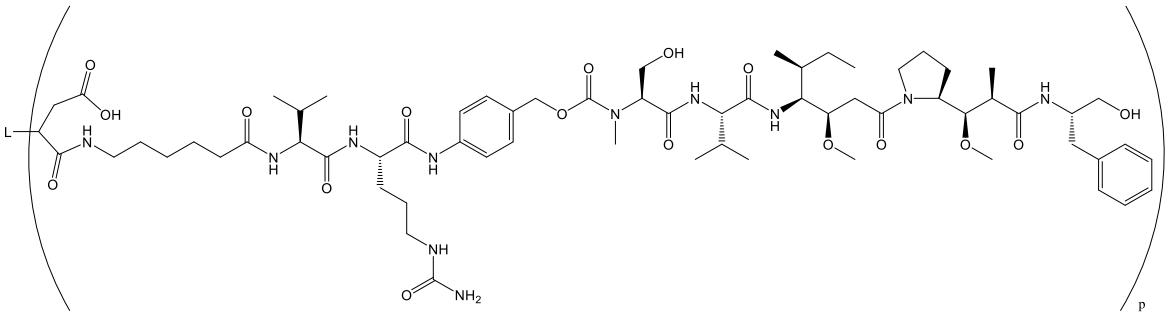
p

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

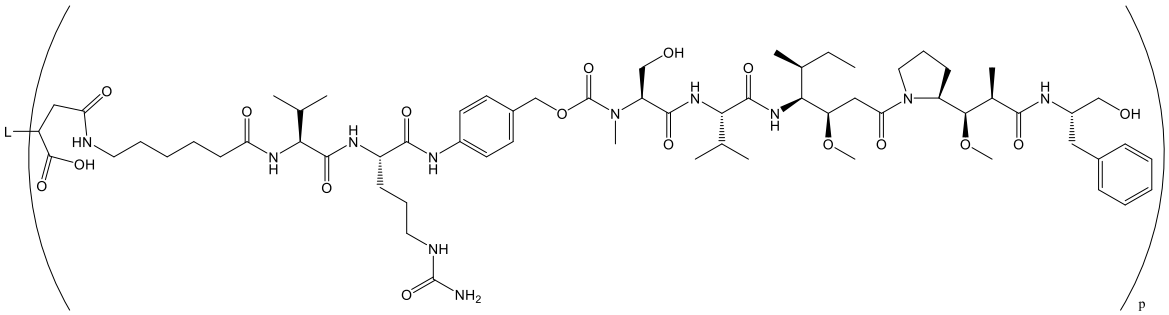
94. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-67, 70-71, 74, 81-83, 87-90, o 92, en donde el compuesto es



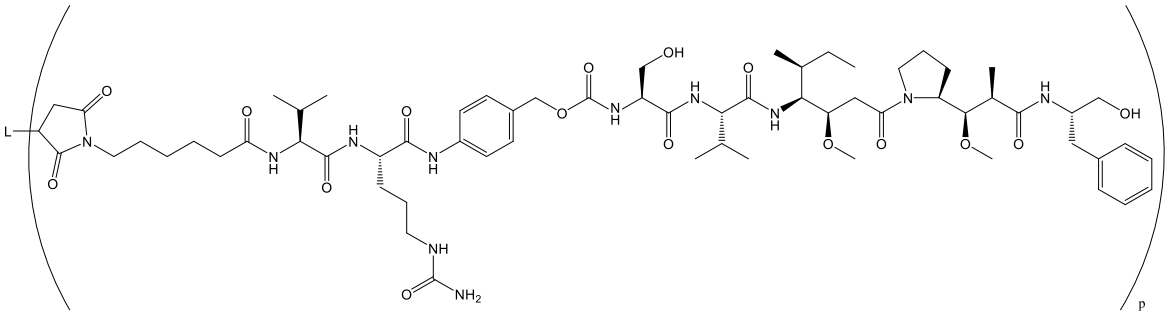
,



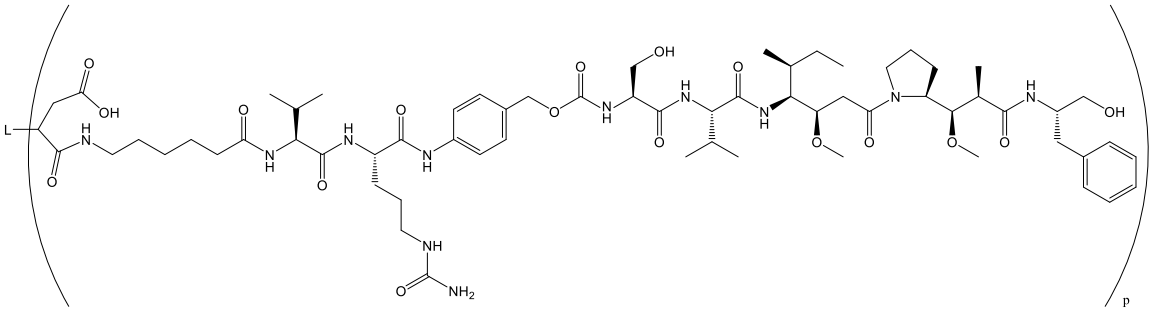
,



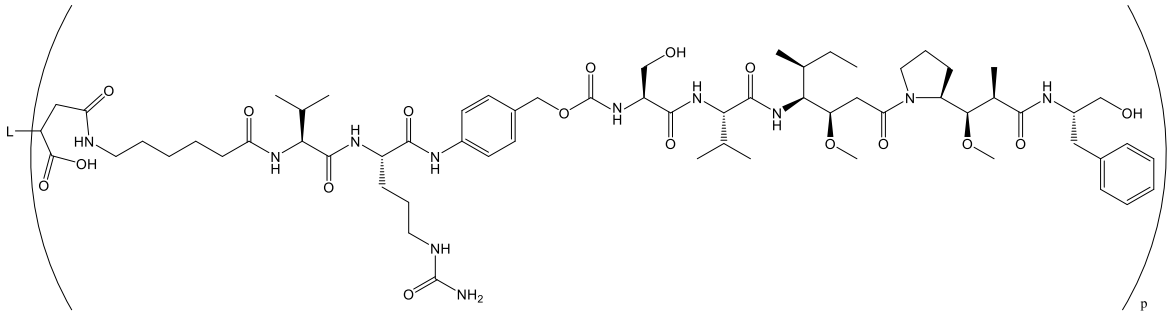
,



,



, o



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

95. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-94, en donde p es un número entero comprendido entre 2 y 8.

96. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-95, en donde p es 4.

97. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-94 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

98. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 97, en donde la composición comprende una pluralidad de compuestos de conjugado ligando-fármaco con una carga promedio de fármaco de 2 a 8.

99. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 98, en donde la carga promedio de fármaco es de aproximadamente 4.

100. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 98, en donde la carga promedio de fármaco es de 3,5 a 4,5.

101. Un método para tratar el cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-96, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesite.

102. El método de conformidad con la reivindicación 101, en donde el sujeto tolera mejor el tratamiento del compuesto de conjugado ligando-fármaco que otro compuesto de conjugado ligando-fármaco en dosis terapéuticamente eficaces.

103. El método de conformidad con la reivindicación 102, en donde el otro compuesto

de conjugado ligando-fármaco comprende una unidad de fármaco monometil auristatina E o monometil auristatina F.

104. Un compuesto, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos listados en la Tabla 1 o una sal de los mismos.

105. Un compuesto Fármaco-Enlazador, en donde el compuesto Fármaco-Enlazador se selecciona del grupo que consiste en los compuestos listados en la Tabla 2 o una sal de los mismos.

106. Un compuesto de conjugado ligando-fármaco, en donde el compuesto de conjugado ligando-fármaco se selecciona del grupo que consiste en los compuestos listados en la Tabla 3, o una sal de los mismos, y p es un número entero comprendido entre 1 y 12.

107. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-96 o 106, en donde L es un anticuerpo.

108. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-96 o 106-107, en donde L comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de los SEQ ID Nos. 1 a 1044.

109. El conjugado fármaco ligando de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-96 o 106-108, en donde L comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 85 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de los SEQ ID Nos. 1 a 1044.

110. El conjugado fármaco ligando de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-96 o 106-109, en donde L comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de los SEQ ID Nos. 1 a 1044.

111. El conjugado fármaco ligando de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-96 o 106-110, en donde L comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de los SEQ ID Nos. 1 a 1044.

112. El conjugado fármaco ligando de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-96 o 106-111, en donde L comprende una secuencia de aminoácidos que

es al menos un 98 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de los SEQ ID Nos. 1 a 1044.

113. El conjugado fármaco ligando de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-96 o 106-112, en donde L comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de los SEQ ID Nos. 1 a 1044.

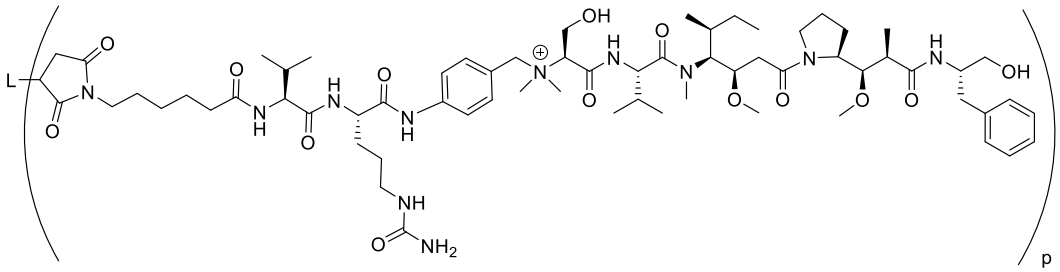
114. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-96 o 106-113, en donde L comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de los SEQ ID Nos. 1 a 1044.

115. El compuesto de conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-96 o 106-114, en donde L consiste en la secuencia de aminoácidos de cualquiera de los SEQ ID Nos. 1 a 1044.

116. El conjugado de ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-96 o 106-115, en donde p es 8.

117. El conjugado ligando-fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 66-96 o 106-115, en donde p es un número entero de 1 a 8.

118. Un conjugado ligando-fármaco de la siguiente fórmula:



en donde L es un anticuerpo anti-gpNMB,

y p es un número entero de 1 a 14, o de 1 a 8, o es 8.

119. El conjugado ligando-fármaco de conformidad con la reivindicación 118, en donde el anticuerpo anti-gpNMB comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80, 85, 90, 95, 98 o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de los SEQ ID Nos. 935-944.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se describen compuestos de auristatina hidrofílicas, incluyendo compuestos Fármaco-Enlazador, compuestos de Conjugado Ligando-Fármaco, métodos de uso y preparaciones de los mismos.