

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido quimérico que comprende un dominio de anticuerpo
bienespecífico,

5 en donde el dominio de anticuerpo bienespecífico comprende un primer
dominio de unión a antígeno que se une específicamente a antígeno de
membrana específico de próstata (PSMA) y un segundo dominio de unión
a antígeno que se une al receptor de células T del cúmulo de
diferenciación 3 (CD3),

10 en donde

el primer dominio de unión a antígeno es un VHH; o

el segundo dominio de unión a antígeno es un Fab o un scFV, y

en donde el polipéptido quimérico comprende adicionalmente un
polipéptido máscara unido al dominio de anticuerpo bienespecífico a través

15 de un conector que comprende un segmento de liberación escindible por
proteasa situado entre el polipéptido máscara y el dominio de anticuerpo
bienespecífico de manera que el polipéptido máscara es capaz de reducir la
unión del dominio de anticuerpo bienespecífico a CD3 o PSMA, y en donde el
segmento de liberación escindible por proteasa es escindible por al menos
20 una proteasa que está presente en un tumor.

2. Un polipéptido quimérico que comprende un dominio de anticuerpo
bienespecífico,

en donde el dominio de anticuerpo bienespecífico comprende un primer
dominio de unión a antígeno que se une específicamente a antígeno de

25 membrana específico de próstata (PSMA) y un segundo dominio de unión

a antígeno que se une al receptor de células T del cúmulo de diferenciación 3 (CD3),

en donde el polipéptido quimérico comprende adicionalmente un polipéptido máscara unido al dominio de anticuerpo biespecífico a través de un conector que comprende un segmento de liberación escindible por proteasa situado entre el polipéptido máscara y el dominio de anticuerpo biespecífico de manera que el polipéptido máscara es capaz de reducir la unión del dominio de anticuerpo biespecífico a CD3 o PSMA, en donde el segmento de liberación escindible por proteasa no es susceptible de ser escindido por legumaína en plasma humano, o en donde la legumaína escinde el segmento de liberación escindible por proteasa en plasma humano a una velocidad que es menor que aproximadamente 25 % de la velocidad a la que RSR-2295 (EAGRSANHTPAGLTGP) (SEQ ID NO: 7048) es escindido por legumaína.

3. El polipéptido quimérico de la reivindicación 1 o 2, que comprende una configuración estructural del lado N-terminal al lado C-terminal definida como: (primer dominio de unión a antígeno)-(segundo dominio de unión a antígeno)-(conector)-(polipéptido máscara), (segundo dominio de unión a antígeno)-(primer dominio de unión a antígeno)-(conector)-(polipéptido máscara), (polipéptido máscara)-(conector)-(primer dominio de unión a antígeno)-(segundo dominio de unión a antígeno), o (polipéptido máscara)-(conector)-(segundo dominio de unión a antígeno)-(primer dominio de unión a antígeno), en donde cada - es una conexión covalente o un conector polipeptídico.

4. El polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el polipéptido máscara es un polipéptido no natural de longitud extendida (ELNN); y/o en donde el conector comprende un espaciador.
5. El polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el segmento de liberación escindible por proteasa comprende una secuencia de aminoácidos que comprende la secuencia: EAGRSAXHTPAGLTGP (SEQ ID NO: 7627), en donde X es cualquier aminoácido distinto de N, opcionalmente, en donde X es S.
6. El polipéptido quimérico de la reivindicación 1 o 2, que comprende
 - un primer polipéptido máscara unido al primer dominio de unión a antígeno a través de un primer conector en donde el primer conector comprende un primer segmento de liberación (RS1) escindible por proteasa escindible por al menos una proteasa presente en un tumor; y
 - un segundo polipéptido máscara unido al segundo dominio de unión a antígeno a través de un segundo conector en donde el segundo conector comprende un segundo segmento de liberación (RS2) escindible por proteasa escindible por al menos una proteasa presente en un tumor.
7. El polipéptido quimérico de la reivindicación 6, que comprende una configuración estructural del lado N-terminal al lado C-terminal definida como: (Máscara1)-(Conector1)-(primer dominio de unión a antígeno)-(segundo dominio de unión a antígeno)-(Conector2)-(Máscara2), (Máscara1)-(Conector1)-(segundo dominio de unión a antígeno)-(primer dominio de unión a antígeno)-(Conector2)-(Máscara2), (Máscara2)-(Conector2)-(primer dominio de unión a antígeno)-(segundo dominio de unión a antígeno)-(Conector1)-(Máscara1), o (Máscara2)-(Conector2)-

(segundo dominio de unión a antígeno)-(primer dominio de unión a antígeno)-(Conector1)-(Máscara1), en donde cada – es, individualmente, un enlace covalente o un conector polipeptídico.

8. El polipéptido quimérico de la reivindicación 6 o 7, en donde el primer polipéptido máscara es un primer ELNN (ELNN1) y el segundo polipéptido máscara es un segundo ELNN (ELNN2).

9. El polipéptido quimérico de la reivindicación 8, que comprende una configuración estructural del lado N-terminal al lado C-terminal definida como: (ELNN1)-(Conector1)-(primer dominio de unión a antígeno)-(segundo dominio de unión a antígeno)-(Conector2)-(ELNN2), (ELNN1)-(Conector1)-(segundo dominio de unión a antígeno)-(primer dominio de unión a antígeno)-(Conector2)-(ELNN2), (ELNN2)-(Conector2)-(primer dominio de unión a antígeno)-(segundo dominio de unión a antígeno)-(Conector1)-(ELNN1), o (ELNN2)-(Conector2)-(segundo dominio de unión a antígeno)-(primer dominio de unión a antígeno)-(Conector1)-(ELNN1), en donde cada – es, individualmente, un enlace covalente o un conector polipeptídico.

10. El polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 5-9, en donde Conector1 comprende adicionalmente un primer espaciador (Espaciador1), y/o un segundo espaciador (Espaciador2).

11. El polipéptido quimérico de la reivindicación 10, en donde RS1 se fusiona al dominio de anticuerpo biespecífico a través del Espaciador1 y/o RS2 se fusiona al dominio de anticuerpo biespecífico a través del Espaciador2.

12. El polipéptido quimérico de la reivindicación 11, que comprende una configuración estructural del lado N-terminal al lado C-terminal definida como:

(ELNN1)-(RS1)-(Espaciador1)-(primer dominio de unión a antígeno)-
 (segundo dominio de unión a antígeno)-(Espaciador2)-(RS2)-(ELNN2),
 (ELNN1)-(RS1)-(Espaciador1)-(segundo dominio de unión a antígeno)-
 (primer dominio de unión a antígeno)-(Espaciador2)-(RS2)-(ELNN2),
 5 (ELNN2)-(RS2)-(Espaciador2)-(primer dominio de unión a antígeno)-
 (segundo dominio de unión a antígeno)-(Espaciador1)-(RS1)-(ELNN1), o
 (ELNN2)-(RS2)-(Espaciador2)-(segundo dominio de unión a antígeno)-
 (primer dominio de unión a antígeno)-(Espaciador1)-(RS1)-(ELNN1), en
 donde cada - es, individualmente, un enlace covalente o un conector
 10 polipeptídico.

13. El polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, en
 donde Espaciador1 y/o el Espaciador2 se caracterizan porque:

(i) al menos 90 % de sus aminoácidos es glicina (G), alanina (A), serina (S),
 treonina (T), glutamato (E), prolina (P), o cualquier combinación de los
 15 mismos; y

(ii) comprende al menos 3 tipos de aminoácidos seleccionados del
 grupo que consiste en G, A, S, T, E, y P.

14. El polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 10-13,
 en donde Espaciador1 y/o el Espaciador2 comprenden una secuencia de
 20 aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con
 una secuencia enumerada en la Tabla C.

15. El polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 10-14, en
 donde Espaciador1 y/o el Espaciador2 comprenden una secuencia de
 25 aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con
 una secuencia enumerada en la Tabla C.

96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con GTSESATPES (SEQ ID NO: 96) o GTATPESGPG (SEQ ID NO: 97).

16. El polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 6-15, en donde RS1 y/o RS2 comprenden una secuencia de aminoácidos que comprende la secuencia: EAGRSAXHTPAGLTGP (SEQ ID NO: 7627), en donde X es cualquier aminoácido distinto de N, opcionalmente, en donde X es S.

17. Un polipéptido quimérico que comprende un dominio de anticuerpo biespecífico,

en donde el dominio de anticuerpo biespecífico comprende un primer dominio de unión a antígeno que tiene especificidad de unión a un antígeno de células cancerosas, y un segundo dominio de unión a antígeno que tiene especificidad de unión a un antígeno de células efectoras expresado sobre una célula efectora,

en donde el polipéptido quimérico comprende adicionalmente un primer ELNN unido al primer dominio de unión a antígeno a través de un primer conector que comprende un primer segmento de liberación (RS1) escindible por proteasa situado entre el primer ELNN y el primer dominio de unión a antígeno de manera que el primer ELNN es capaz de reducir la unión del primer dominio de unión a antígeno al antígeno de células cancerosas, en donde el RS1 es escindible por al menos una proteasa que está presente en un tumor,

en donde el polipéptido quimérico comprende adicionalmente un segundo ELNN unido al segundo dominio de unión a antígeno a través de un segundo conector que comprende un segundo segmento de liberación (RS2) escindible

por proteasa situado entre el segundo ELNN y el segundo dominio de unión a antígeno de manera que el segundo ELNN es capaz de reducir la unión del primer dominio de unión a antígeno al antígeno de células efectoras, en donde el RS2 es escindible por al menos una proteasa que está presente en un tumor,

en donde el primer ELNN tiene una secuencia de aminoácidos más corta que el segundo ELNN, y

en donde el antígeno de células cancerosas no es HER2.

18. Un polipéptido quimérico que comprende un dominio de anticuerpo biespecífico, que comprende las fórmulas que comprende del lado N-terminal al lado C-terminal:

Formula 1: (Máscara1)-(RS1)-(Espaciador1)-(primer dominio de unión a antígeno)-[conector de dominios de anticuerpo]-(segundo dominio de unión a antígeno);

Formula 2: (primer dominio de unión a antígeno)-[conector de dominios de anticuerpo]-(segundo dominio de unión a antígeno)-(Espaciador2)-(RS2)-(Máscara2); o

Formula 3: (Máscara1)-(RS1)-(Espaciador1)-(primer dominio de unión a antígeno)-[conector de dominios de anticuerpo]-(segundo dominio de unión a antígeno)-(Espaciador2)-(RS2)-(Máscara2),

en donde,

el primer dominio de unión a antígeno tiene especificidad de unión a un antígeno de células cancerosas;

el segundo dominio de unión a antígeno tiene especificidad de unión a un antígeno de células efectoras expresado sobre una célula efectora;

cada - comprende, individualmente, una conexión covalente o un conector polipeptídico;

la Máscara1 es un polipéptido que es capaz de reducir la unión del primer dominio de unión a antígeno a su diana;

5 la Máscara2 es un polipéptido que es capaz de reducir la unión del segundo dominio de unión a antígeno a su diana;

si el polipéptido quimérico comprende la Fórmula 1, el Espaciador1 consiste en los restos A, E, G, S, P, y/o T, si el polipéptido quimérico comprende la

Fórmula 2, el Espaciador2 consiste en los restos A, E, G, S, P, y/o T, y si el

10 polipéptido quimérico comprende la Fórmula 3, el Espaciador1 y/o el Espaciador2 consisten en los restos A, E, G, S, P, y/o T; y

en donde el antígeno de células cancerosas no es HER2.

19. El polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde el segundo dominio de unión a antígeno tiene especificidad de

15 unión al receptor de células T del 3 de diferenciación humano (CD3) y/o CD3 de mono cinomolgo, opcionalmente, en donde el CD3 es CD3 épsilon, CD3 delta, CD3 gamma, o CD3 zeta.

20. El polipéptido quimérico de la reivindicación 19, en donde el antígeno de células efectoras es CD3 épsilon.

20 21. El polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde el primer dominio de unión a antígeno es un Fab, un scFV, o un ISVD, opcionalmente un dominio VHH; y/o

en donde el segundo dominio de unión a antígeno es un Fab, un scFV, o un ISVD, opcionalmente un dominio VHH.

22. El polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde el primer dominio de unión a antígeno es un dominio VHH, y/o el segundo dominio de unión a antígeno es un scFV.
23. El polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, que
5 comprende adicionalmente un conector de dominios de anticuerpo entre el primer dominio de unión a antígeno y el segundo dominio de unión a antígeno.
24. El polipéptido quimérico de la reivindicación 23, en donde:
el conector de dominios de anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con una
10 secuencia enumerada en la Tabla A o B;
el conector de dominios de anticuerpo consiste en restos amino G y S, opcionalmente en donde el conector de dominios de anticuerpo comprende la secuencia de aminoácidos GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 125).
- 15 25. El polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde el scFv comprende un dominio VL, un dominio VH, y un conector entre el dominio VL y el dominio VH, en donde el conector consiste en los restos A, E, G, S, P, y/o T.
26. El polipéptido quimérico de la reivindicación 25, en donde el conector se
20 caracteriza porque:
- (i) al menos 90 % de sus aminoácidos es glicina (G), alanina (A), serina (S), treonina (T), glutamato (E), prolina (P), o cualquier combinación de los mismos; y
 - (ii) comprende al menos 3 tipos de aminoácidos seleccionados del
25 grupo que consiste en G, A, S, T, E, y P; y/o

en donde el conector entre el dominio VL y el dominio VH tiene de 25 a 35 aminoácidos de longitud.

27. El polipéptido quimérico de la reivindicación 25 o 26, en donde el conector entre el dominio VL y el dominio VH es escindible por una proteasa que no es de mamífero, opcionalmente en donde la proteasa que no es de mamífero es Glu-C.

28. El polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde el primer dominio de unión a antígeno comprende un dominio VHH que comprende tres regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de VHH, en donde las tres CDR de VHH comprenden las CDR1, CDR2, y CDR3 de un dominio VHH que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos:
 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGRTFGIYVWGWFRRQAPGKEREF
 VGAMSWSGSNRKVSDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY
 YCAASNKEYGRTWYDFNESDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 549).

29. El polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en donde el segundo dominio de unión a antígeno comprende un dominio VL que comprende las tres CDR de VL,

(1) en donde las tres CDR de VL comprenden las CDR1, CDR2, y CDR3 de un dominio VL que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos:
 ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSX₁GAVTX₂SNYANWVQQKPGQA
 PRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAX₃YYCA
 LWYX₄NLWVFGGGTKLTVL, en donde X₁ corresponde a T o N, X₂ corresponde a T o S, X₃ corresponde a E o V, y X₄ corresponde a S o P;

- (2) en donde el segundo dominio de unión a antígeno comprende un dominio VL que comprende las tres CDR de VL, en donde las tres CDR de VL comprenden las CDR1, CDR2, y CDR3 de un dominio VL que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos:

5 ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSNGAVTSSNYANWVQKPGQ
APRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAVYY
CALWYPNLWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 361);

- (3) en donde el segundo dominio de unión a antígeno comprende un dominio VH que comprende las tres CDR de VH, en donde las tres CDR de VH comprenden la CDR1, CDR2, y CDR3 de un dominio VH que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos:

10 EVQLX₅ESGGGX₆VQPGGSLX₇LSCAASGFTFX₈TYAMNWVRQAPGK
GLEWVX₉RIRX₁₀KX₁₁NNYATYYADSVKX₁₂RFTISRDDSKNTX₁₃YLQM
NX₁₄LKTEDTAVYYCVRHX₁₅NFGNSYVSWFAX₁₆WGQGTLLTVSS, en
15 donde X₅ corresponde a V o L, X₆ corresponde a I o L, X₇ corresponde a R o K, X₈ corresponde a S o N, X₉ corresponde a G o A, X₁₀ corresponde a T o S, X₁₁ corresponde a R o Y, X₁₂ corresponde a G o D, X₁₃ corresponde a V o A, X₁₄ corresponde a S o N, X₁₅ corresponde a E o G, y X₁₆ corresponde a H o Y;

- 20 (4) en donde el segundo dominio de unión a antígeno comprende un dominio VH que comprende las tres CDR de VH, en donde las tres CDR de VH comprenden la CDR1, CDR2, y CDR3 de un dominio VH que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos:

25 EVQLVESGGGIVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG
LEWVGRIRTKRNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLK

TEDTAVYYCVRHENFGNSYVSWFAHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 311); o

- (5) en donde el segundo dominio de unión a antígeno comprende un par de secuencia de aminoácidos de dominio VL de SEQ ID NO/ secuencia de aminoácidos de dominio VH de SEQ ID NO seleccionado del grupo que consiste en: 896/897; 902/903; 700/701; 702/703; 716/717; 718/719; 728/729; 736/737; 738/739; 740/741; 742/743; 744/745; 746/747; 748/749; 750/751; 752/753; 754/755; 756/757; 758/759; 760/761; 762/763; 764/765; 766/767; 774/775; 776/777; 790/791; 792/793; 798/799; 800/801; 806/807; 808/809; 814/815; 816/817; 822/823; 824/825; o 826/867.

30. El polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en donde

- (i) el primer dominio de unión a antígeno es un VHH que comprende las siguientes CDR:

- una CDR1 de VHH con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con GRTFGIYVWG;
- una CDR2 de VHH con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con AMSWSGSNRKVSDSVKG; y
- una CDR3 de VHH con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %,

o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con AASNKEYGRTWYDFNESDY, y

(ii) y en donde el segundo dominio de unión a antígeno comprende las siguientes CDR:

- 5 - una CDR1 de dominio VL con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con RSSX₁GAVTX₂SNYAN, en donde X₁ corresponde a T o N, y X₂ corresponde a T o S;
- 10 - una CDR2 de dominio VL con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con GTNKRAP;
- 15 - una CDR3 de dominio VL con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con ALWYX₄NLWV, en donde X₄ corresponde a S o P;
- 20 - una CDR1 de dominio VH con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con GFTFX₈TYAMN, en donde X₈ corresponde a S o N;
- una CDR2 de dominio VH con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con

RIRX₁₀KX₁₁NNYATYYADSVKX₁₂, en donde X₁₀ corresponde a T o S,

X₁₁ corresponde a R o Y, y X₁₂ corresponde a G o D;

- una CDR3 de dominio VH con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con HX₁₅NFGNSYVSWFAX₁₆, en donde X₁₅ corresponde a E o G, y X₁₆ corresponde a H o Y.

31. El polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30, en donde

(i) el primer dominio de unión a antígeno es un VHH que comprende las siguientes CDR:

- una CDR1 de VHH con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con GRTFGIYVWG;

- una CDR2 de VHH con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con AMSWSGSNRKVSDSVKG; y

- una CDR3 de VHH con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con AASNKEYGRTWYDFNESDY, y

(ii) y en donde el segundo dominio de unión a antígeno comprende las siguientes CDR:

- una CDR1 de dominio VL con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con RSSNGAVTSSNYAN;
 - una CDR2 de dominio VL con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con GTNKRAP;
 - una CDR3 de dominio VL con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con ALWYPNLWV;
 - una CDR1 de dominio VH con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con GFTFSTYAMN;
 - una CDR2 de dominio VH con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con RIRTKRNNYATYYADSVKG; y
 - una CDR3 de dominio VH con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con HENFGNSYVSWFAH.
32. El polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-31, en donde

(i) el primer dominio de unión a antígeno es un VHH que comprende las siguientes CDR:

- una CDR1 de VHH con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con GRTFGIYVWG;
- una CDR2 de VHH con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con AMSWSGSNRK; y
- una CDR3 de VHH con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con AASNKEYGRTWYDFNESDY, y

(ii) y en donde el segundo dominio de unión a antígeno comprende las siguientes CDR:

- una CDR1 de dominio VL con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con RSSX₁GAVTX₂SNYAN, en donde X₁ corresponde a T o N, y X₂ corresponde a T o S;
- una CDR2 de dominio VL con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con GTNKRAP;
- una CDR3 de dominio VL con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con

97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con
ALWYX₄NLWV, en donde X₄ corresponde a S o P;

- una CDR1 de dominio VH con una secuencia de aminoácidos que
tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %,

5 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con
GFTFX₈TYAMN, en donde X₈ corresponde a S o N;

- una CDR2 de dominio VH con una secuencia de aminoácidos que tiene
al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %,

o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con

10 RIRX₁₀KX₁₁NNYATYYADSVKX₁₂, en donde X₁₀ corresponde a T o S,
X₁₁ corresponde a R o Y, y X₁₂ corresponde a G o D;

- una CDR3 de dominio VH con una secuencia de aminoácidos que tiene
al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %,

o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con

15 HX₁₅NFGNSYVSWFAX₁₆, en donde X₁₅ corresponde a E o G, y X₁₆
corresponde a H o Y.

33. El polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-32,
en donde

- (i) el primer dominio de unión a antígeno es un VHH que comprende las

20 siguientes CDR:

- una CDR1 de VHH con una secuencia de aminoácidos que tiene al
menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %,

o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con GRTEFGIYVWG;

- una CDR2 de VHH con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con AMSWSGSNRK; y
- una CDR3 de VHH con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con AASNKEYGRTWYDFNESDY, y

(ii) y en donde el segundo dominio de unión a antígeno comprende las siguientes CDR:

- una CDR1 de dominio VL con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con RSSNGAVTSSNYAN;
- una CDR2 de dominio VL con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con GTNKRAP;
- una CDR3 de dominio VL con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con ALWYPNLWV;
- una CDR1 de dominio VH con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con GFTFSTYAMN;

- una CDR2 de dominio VH con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con RIRTKRNNYATYYADSVKG; y
- una CDR3 de dominio VH con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con HENFGNSYVSWFAH.

34. El polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30,

- (1) en donde el segundo dominio de unión a antígeno comprende un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con:

ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSX₁GAVTX₂SNYANWVQQKPGQA
PRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAX₃YYCA

LWYX₄NLWVFGGGTKLTVL, en donde X₁ corresponde a T o N, X₂ corresponde a T o S, X₃ corresponde a E o V, y X₄ corresponde a S o P;

- (2) en donde el segundo dominio de unión a antígeno comprende un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con:

ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSNGAVTSSNYANWVQQKPGQ
APRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAVYY
CALWYPNLWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 361);

- (3) en donde el segundo dominio de unión a antígeno comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene

al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con:

EVQLX₅ESGGGX₆VQPGGSLX₇LSCAASGFTFX₈TYAMNWVRQAPGK
GLEWVX₉RIRX₁₀KX₁₁NNYATYYADSVKX₁₂RFTISRDDSKNTX₁₃YLQM
NX₁₄LKTEDTAVYYCVRHX₁₅NFGNSYVSWFAX₁₆WGQGTLVTVSS, en

donde X₅ corresponde a V o L, X₆ corresponde a I o L, X₇ corresponde a R o K, X₈ corresponde a S o N, X₉ corresponde a G o A, X₁₀ corresponde a T o S, X₁₁ corresponde a R o Y, X₁₂ corresponde a G o D, X₁₃ corresponde a V o A, X₁₄ corresponde a S o N, X₁₅ corresponde a E o G, y X₁₆ corresponde a H o Y; o

- (4) en donde el segundo dominio de unión a antígeno comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con:

EVQLVESGGGIVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG
LEWVGRIRTKRNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLK
TEDTAVYYCVRHENFGNSYVSWFAHWGQGTLVTVSS (SEQ ID
NO: 311).

35. El polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 25-34,

- (1) en donde el dominio VL es N-terminal con respecto al dominio VH; o
(2) en donde el dominio VL es C-terminal con respecto al dominio VH;

36. El polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-34,

- (1) en donde el segundo dominio de unión a antígeno comprende un scFV que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos

85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 %
de identidad, o 100 % de identidad, con:

ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSNGAVTSSNYANWVQQKPGQAP
RGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAVYYCAL
5 WYPNLWVFGGGTKLTVLSESATPESGPGTSPGATPESGPGTSESAT
PEVQLVESGGGIVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG
LEWVGRIIRTKRNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTE
DTAVYYCVRHENFGNSYVSWFAHWGQGTLTVSS;

(2) en donde el primer dominio de unión a antígeno comprende un VHH que
10 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con la secuencia de aminoácidos de PSMA.2, PSMA.3, PSMA.5, PSMA.6, PSMA.262, o PSMA.263;

(3) en donde el primer dominio de unión a antígeno comprende un VHH que
15 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGRTFGIYVX₁₇GWFRQAPGKE
REFVGAX₁₈SWGSGNRKVSDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE
20 DTAVYX₁₉CX₂₀X₂₁SNKX₂₂YGRTWYDFNESDYWGQGTQVTVSS, en

donde X₁₇, X₁₈, X₁₉, X₂₀, X₂₁, y X₆ corresponden cada uno, individualmente, a cualquier aminoácido de origen natural, opcionalmente en donde X₁₇ corresponde a M o W, X₁₈ corresponde a M o I, X₁₉ corresponde a F o Y, X₂₀ corresponde a A o G, X₂₁
25 corresponde a A o G, y/o X₂₂ corresponde a L, W, R, D, E, o G; y/o

(4) en donde el primer dominio de unión a antígeno comprende un VHH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con:

5 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGRTFGIYVWGWFRQAPGK
 EREFVGAMSWSGSNRKVSDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR
 AEDTAVYYCAASNKEYGRTWYDFNESDYWGQGTQVTVSS (SEQ
 ID NO: 549).

37. El polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 6-36,

10 en donde el RS1 y/o RS2 comprenden escisión por proteasa que es escindible por al menos una proteasa enumerada en la Tabla 7;

en donde el RS1 y/o RS2 comprenden una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con una secuencia

15 enumerada en la Tabla 8a;

en donde el RS1 y/o RS2 comprenden una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con una secuencia

enumerada en la Tabla 8a;

20 en donde el RS1 y/o RS2 son escindibles por uPA, ST14, MMP2, MMP7, MMP9, y MMP14; y/o

en donde el RS1 y/o RS2 no son escindibles por legumaina.

38. El polipéptido quimérico de la reivindicación 37,

en donde el RS1 y/o RS2 no son escindibles después de la incubación con legumaína aproximadamente 1 nM o menos durante aproximadamente 20 horas en sangre, plasma, o suero humanos;

en donde la legumaína escinde el RS1 y/o RS2 en plasma humano a una velocidad que es menor que aproximadamente 25 % de la velocidad a la que RSR-2295 (EAGRSANHTPAGLTGP) es escindido por legumaína;

en donde el RS1 comprende una secuencia de aminoácidos escindible por proteasa que comprende la secuencia: EAGRSAXHTPAGLTGP (SEQ ID NO: 7627), en donde X es cualquier aminoácido distinto de N;

en donde el RS2 comprende una secuencia de aminoácidos escindible por proteasa que comprende la secuencia: EAGRSAXHTPAGLTGP (SEQ ID NO: 7627), en donde X es cualquier aminoácido distinto de N; o

en donde RS1 y/o RS2 comprenden una secuencia de aminoácidos escindible por proteasa que comprende la secuencia: EAGRSASHTPAGLTGP (SEQ ID NO: 7628).

39. El polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-38, en donde el polipéptido máscara es un primer polipéptido máscara y el segmento de liberación escindible por proteasa es un primer segmento de liberación (RS1) escindible por proteasa, y en donde el polipéptido quimérico comprende adicionalmente un segundo polipéptido máscara y un segundo segmento de liberación (RS2) escindible por proteasa, en donde el segundo polipéptido máscara está unido al segundo dominio de unión a antígeno a través de un segundo segmento de liberación (RS2) escindible por proteasa situado entre el segundo polipéptido máscara y el segundo dominio de unión a antígeno de manera que el segundo polipéptido máscara reduce la unión

del primer dominio de unión a antígeno a CD3, en donde el RS2 es escindible por al menos una proteasa que está presente en un tumor.

40. El polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-39,
- en donde el primer polipéptido máscara está anclado al primer dominio de unión a antígeno y en donde el segundo polipéptido máscara está anclado al segundo dominio de unión a antígeno;
 - en donde el primer polipéptido máscara es un primer ELNN y el segundo polipéptido máscara es un segundo ELNN;
 - en donde el primer ELNN y el segundo ELNN están caracterizados cada uno individualmente porque:
 - (i) al menos 90 % de cada uno de los aminoácidos del primer ELNN y del segundo ELNN son glicina (G), alanina (A), serina (S), treonina (T), glutamato (E), prolina (P), o cualquier combinación de los mismos; y
 - (ii) cada uno comprende al menos 3 tipos de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en G, A, S, T, E, y P; y/o
 - en donde el primer ELNN y el segundo ELNN están caracterizados cada uno individualmente de manera adicional porque:
 - (i) cada uno comprende al menos 100 restos de aminoácidos; y/o
 - (ii) cada uno comprende una pluralidad de motivos de secuencia no solapantes que tienen cada uno de 9 a 14 aminoácidos de longitud, en donde la pluralidad de motivos de secuencia no solapantes comprende un conjunto de motivos de secuencia no solapantes, en donde cada motivo de secuencia no solapante del conjunto de motivos de secuencia no solapantes se repite al menos dos veces en el ELNN.

41. El polipéptido quimérico de la reivindicación 40, en donde los motivos de secuencia no solapantes comprenden uno, o cualquier combinación, de los motivos de secuencia enumerados en la Tabla 1.

42. El polipéptido quimérico de la reivindicación 41,

5 en donde el primer ELNN y/o el segundo ELNN comprenden una secuencia de aminoácidos que es al menos 85 % idéntica a una secuencia de aminoácidos enumerada en la Tabla 3a o 3b; y/o

en donde el primer ELNN comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con:

10 ASSATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSGPGTSESATPGT
SESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGS
PAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGS
PAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGT
15 SESATPESGPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGS
PAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEPATSGSETPGT
SESATP.

43. El polipéptido quimérico de la reivindicación 41 o 42, en donde el segundo ELNN comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad,

20 o 100 % de identidad, con:

ATPESGPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSG
GSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEG
SAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTE
25 EGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPG

SEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSP
 AGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTE
 PSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSG
 GSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPE
 5 SGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTE
 EGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSPSATPESGPG
 SEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTS
 TEPSEGSAPGSEPATSGSETPGTSESAGEPEA.

44. El polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-43,
 10 que comprende uno o más fragmentos de códigos de barras.
45. El polipéptido quimérico de la reivindicación 44, en donde cada fragmento de
 código de barras tiene una secuencia y peso molecular diferentes de todos los
 demás fragmentos que son liberables del polipéptido quimérico después de la
 digestión completa del polipéptido quimérico por una proteasa que no es de
 15 mamífero.
46. El polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-45,
 que comprende un fragmento de código de barras que comprende una
 secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de
 20 identidad, con SGPGSGPGTSE o SGPGTSPSATPE.
47. El polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46,
 que comprende:
- (i) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o

100 % de identidad, con una secuencia enumerada en la Tabla D (SEQ ID NO: 1000-1009);

- (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con:

ASSATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSGPGTSESA
 TPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPS
 EGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTS
 ESATPESGPGSPAGSPTSTEEGTSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGS
 10 PGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGSEPATSG
 SETPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTS
 TEPSEGSAPGSEPATSGSETPGTSESATPEAGRSASHTPAGLTG
 PGTSESATPESQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGRTFGIYV
 WGWFRQAPGKEREFVGAMSWSGSNRKVSDSVKGRFTISRDN
 15 NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAASNKEYGRTWYDFNESDYWGQG
 TQVTVSSGGGGSGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSNGA
 VTSSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGK
 AALTLSGVQPEDEAVYYCALWYPNLWVFGGGTKLTVLSESATPE
 SGPGTSPGATPESGPGTSESATPEVQLVESGGGIVQPGGSLRLS
 20 CAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIIRTKRNNYATYYADS
 VKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHENFGNSYVS
 WFAHWGQGTLVTVSSGTATPESGPGEAGRSASHTPAGLTGPAT
 PESGPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSE
 PATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGS
 25 PGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPS

EGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSE
 PATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESG
 PGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSP
 TSTEEGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSE
 5 SATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETP
 GTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATP
 ESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPA
 GSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGP
 GTSPSATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPAGSPT
 10 STEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEPATSGSETPGTSE
 SAGEPEA (SEQ ID NO: 1000); o

(iii) la siguiente secuencia de aminoácidos:

ASSATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSGPGTSESA
 TPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPS
 15 EGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTS
 ESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGS
 A
 PGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGSEPAT
 S
 GSETPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTS
 TEPSEGSAPGSEPATSGSETPGTSESATPEAGRSASHTPAGLTG
 20 PGTSESATPESQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGRTFGIYV
 WGWFRQAPGKEREFVGAMSWSGSNRKVSDSVKGRFTISRDN
 SK
 NTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAASNKEYGRTWYDFNESDYWGQG
 TQVTVSSGGGGSGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSNGA
 VTSSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGK
 25 AALTLSGVQPEDEAVYYCALWYPNLWVFGGGTKLTVLSESATPE

SGPGTSPGATPESGPGTSESATPEVQLVESGGGIVQPGGSLRLS
 CAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIIRTKRNNYATYYADS
 VKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHENFGNSYVS
 WFAHWGQGTLTVSSGTATPESGPGEAGRSASHTPAGLTGPAT
 5 PESGPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSE
 PATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGS
 PGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPS
 EGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSE
 PATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESG
 10 PGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSP
 TSTEEGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSE
 SATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETP
 GTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATP
 ESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPA
 15 GSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGP
 GTSPSATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPAGSPT
 STEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEPATSGSETPGTSE
 SAGEPEA (SEQ ID NO: 1000).

48. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido quimérico de
 20 una cualquiera de las reivindicaciones 1-47 y al menos un excipiente
 farmacéuticamente aceptable.
49. Un dispositivo inyectable que comprende la composición farmacéutica de la
 reivindicación 48.
50. Una secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido quimérico de una
 25 cualquiera de las reivindicaciones 1-47.

51. Un vector de expresión que comprende la secuencia de polinucleótidos de la reivindicación 50.
52. Una célula anfitriona que comprende el vector de expresión de la reivindicación 51.
- 5 53. Un método para producir el polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-52.
54. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz del polipéptido quimérico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-53 al sujeto.
- 10 55. El método de la reivindicación 54, en donde el cáncer comprende un tumor sólido.
56. El método de la reivindicación 54 o 55, en donde el cáncer es cáncer de próstata.
57. El método de la reivindicación 56, en donde el cáncer de próstata es cáncer
15 de próstata resistente a la castración metastásico (mCRPC).
58. Un polipéptido aislado que comprende una secuencia de aminoácidos escindible por proteasa que comprende la secuencia: EAGRSAXHTPAGLTGP (SEQ ID NO: 7627), en donde X es cualquier aminoácido distinto de N.
- 20 59. Un fragmento de código de barras que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con
SGPGTGTSATPE, SGPGSGPGTSE, SGPGTTPGTTPE,
SGPGTPPTSTPE, SGPGTSPSATPE, SGPGTGSAGTPE,
25 SGPGTGGAGTPE, SGPGTSPGATPE, SGPGTSGSGTPE,

SGPGTSSASTPE, SGPGTGAGTTPE, SGPGTGSTSTPE,
 TPGSEPATSGSE, GSAPGTSTEPSE, SGPGTAGSGTPE,
 SGPGTSSGGTPE, SGPGTAGPATPE, SGPGTPGTGTPE,
 SGPGTGGPTTPE, o SGPGTGSGSTPE.

5 60. Una proteína de fusión que comprende el fragmento de código de barras de la reivindicación 59.

61. Un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se unen específicamente a PSMA, que comprenden:

(1) las siguientes CDR:

- 10 - una CDR1 de VHH con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con GRTFGIYVWG;
- una CDR2 de VHH con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con AMSWSGSNRKVSDSVKG; y
- 15 - una CDR3 de VHH con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con AASNKEYGRTWYDFNESDY; o
- 20

(2) las siguientes CDR:

- una CDR1 de VHH con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con GRTFGIYVWG;

- una CDR2 de VHH con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con AMSWSGSNRK; y una CDR3 de VHH con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con AASNKEYGRTWYDFNESDY.

62. Un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se unen específicamente a PSMA, que comprenden un VHH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGRTFGIYVWGFRQAPGKEREF VGAMSWSGSNRKVSDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAASNKEYGRTWYDFNESDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 549).

63. Un anticuerpo anti-CD3 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprenden una o más de las siguientes CDR:

- una CDR1 de dominio VL con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con RSSNGAVTSSNYAN;
- una CDR2 de dominio VL con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con GTNKRAP;

- una CDR3 de dominio VL con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con ALWYPNLWV;
 - 5 - una CDR1 de dominio VH con una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con GFTFSTYAMN;
 - una CDR2 de dominio VH con una secuencia de aminoácidos que
10 tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con RIRTKRNNYATYYADSVKG; y/o
 - una CDR3 de dominio VH con una secuencia de aminoácidos que
15 tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de identidad, con HENFGNSYVSWFAH.
64. Un acoplador de células T que comprende un primer dominio de unión a antígeno que se une a antígeno de membrana específico de próstata (PSMA) y un segundo dominio de unión a antígeno que se une al receptor
20 de células T del cúmulo de diferenciación 3 (CD3), en donde el primer dominio de unión a antígeno comprende un VHH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 % de
25 identidad, con QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGRTFGIYVWGWFQRQAPGKEREF

VGAMSWSGSNRKVSDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY
CAASNKEYGRTWYDFNESDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 549); y/o

el segundo dominio de unión a antígeno comprende un dominio VL que
comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de
5 identidad, o 100 % de identidad, con

ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSNGAVTSSNYANWVQQKPGQAPR
GLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAVYYCALWYP
NLWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 361) y un dominio VH que comprende

10 una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad, o 100 %
de identidad, con

EVQLVESGGGIVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEW
VGRIRTKRNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLKTEDTAVY
15 YCVRHENFGNSYVSWFAHWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 311).

65. Un acoplador de células T activable por proteasa (paTCE) que comprende
un acoplador de células T (TCE) según la reivindicación 65, en forma de
una sola cadena polipeptídica, en donde el extremo N-terminal del TCE
está fusionado a un primer polipéptido de enmascaramiento por un primer
20 conector escindible por proteasa y el extremo C-terminal del TCE está
fusionado a un segundo polipéptido de enmascaramiento por un segundo
conector escindible por proteasa.