

ACTIVADORES DE CÉLULAS T DIRIGIDOS A STEAP2 Y COMPOSICIONES DE ESTOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de los EE. UU. núm. 63/495.547 presentada el 11 de abril de 2023, la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

10 REFERENCIA AL LISTADO DE SECUENCIAS PRESENTADO ELECTRÓNICAMENTE

El contenido del listado de secuencias presentado electrónicamente (Nombre: STEAP2TED-100-WO-PCT_ST26.xml; Tamaño: 182.496 bytes; y Fecha de creación: 10 de abril de 2024) presentado con la solicitud, se incorpora en la presente
15 como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

Las moléculas de unión multivalentes, que reconocen dos o más epítomos
20 diferentes, son de interés en los enfoques diagnósticos y terapéuticos. No obstante, su generación presenta desafíos. El emparejamiento promiscuo de cadenas pesadas y ligeras expresadas en una célula puede resultar en la producción de varias moléculas

diferentes, siendo solo un emparejamiento el deseado y los emparejamientos restantes resultan en moléculas no funcionales o monoespecíficas.

Se han desarrollado diversas estrategias en un intento por superar este problema y fomentar el correcto ensamblaje de la molécula multivalente deseada. Sin embargo, con la introducción de cada brazo de unión adicional aumenta la posibilidad de emparejamientos erróneos.

Por lo tanto, existe la necesidad de mecanismos adicionales para mejorar el emparejamiento de cadenas polipeptídicas en moléculas multivalentes y facilitar su producción eficiente.

10

BREVE SUMARIO

Se proporciona una molécula activadora de células T que comprende: (a) un brazo de unión al antígeno que se une a un epítipo en el antígeno epitelial de seis transmembranas humano de la próstata 2 (STEAP2) y comprende una cadena pesada que comprende un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de complementariedad de cadena pesada variable 1 (VH-CDR1) seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 1, 9, 17, 103, 111, 127, 135, y 143; una VH-CDR2 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 2, 10, 18, 104, 112, 128, 136, y 144; una VH-CDR3 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 3, 11, 19, 94, 96, 98, 105, 113, 129, 137, y 145; un dominio CH1 de cadena pesada; y una cadena ligera que comprende un dominio variable de cadena ligera (VL) que comprende una región determinante de complementariedad de cadena ligera variable 1 (VL-CDR1) seleccionada

de las sec. con núms. de ident.: 4, 12, 20, 100, 108, 130, 138, y 146; una VL-CDR2 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 5, 13, 21, 101, 109, 131, 139, y 147; una VL-CDR3 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 6, 14, 22, 102, 110, 132, 140, y 148; y un dominio constante de cadena ligera; (b) un primer brazo de unión de células T que
5 comprende una cadena pesada que comprende un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende una VH-CDR1 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 36, 40, y 44; una VH-CDR2 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 37, 41, y 45; una VH-CDR3 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 38, 42, y 46; y un dominio CH1 de cadena pesada; y una cadena ligera que comprende un dominio variable de cadena ligera
10 (VL) que comprende una VL-CDR1 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 27 y 31; una VL-CDR2 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 28 y 32; una VL-CDR3 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 29 y 33; y un dominio constante de cadena ligera; y (c) un dominio Fc que comprende una primera región Fc y una segunda región Fc, cada región Fc comprende un dominio CH2 y un dominio CH3; dicho dominio Fc que
15 comprende además al menos una modificación para promover la heterodimerización.

En algunos aspectos, se proporciona una molécula activadora de células T trivalente que comprende la molécula activadora de células T como se describe y que comprende además (d) un segundo brazo de unión de células T que se une al grupo de diferenciación 8 (CD8) y comprende una cadena pesada que comprende un dominio
20 variable de cadena pesada (VH) que comprende una VH-CDR1 establecida en la sec. con núm. de ident.: 48, una VH-CDR2 establecida en la sec. con núm. de ident.: 49, y una VH-CDR3 establecida en la sec. con núm. de ident.: 50, y un dominio CH1 de cadena pesada; y una cadena ligera que comprende un dominio variable de cadena

ligera (VL) que comprende una VL-CDR1 establecida en la sec. con núm. de ident.: 51, una VL-CDR2 establecida en la sec. con núm. de ident.: 52, y una VL-CDR3 establecida en la sec. con núm. de ident.: 53, y un dominio constante de cadena ligera.

5 En algunos aspectos, la cadena pesada del segundo brazo de unión de células T se une a la cadena pesada del primer brazo de unión de células T a través de un enlazador.

En algunos aspectos, la cadena pesada del segundo brazo de unión de células T se une a la cadena pesada del brazo de unión al antígeno a través de un enlazador.

10 En algunos aspectos, el enlazador comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 89.

En algunos aspectos, el enlazador comprende de 1 a aproximadamente 10 copias de la sec. con núm. de ident.: 89.

En algunos aspectos, el enlazador comprende 2 copias de la sec. con núm. de ident.: 89.

15 En algunos aspectos, uno de los dos dominios CH3 de la molécula activadora de células T o molécula activadora de células T trivalente comprende una mutación de botón, y el otro de los dos dominios CH3 comprende una mutación de ojal.

20 En algunos aspectos, el dominio CH1 y el dominio constante de cadena ligera de uno o más de cada uno de (a) el brazo de unión al antígeno, (b) el primer brazo de unión de células T, y (d) el segundo brazo de unión de células T comprende además una sustitución de par de carga que comprende una primera sustitución de aminoácidos cargados en el dominio CH1 y una segunda sustitución de aminoácidos cargados en el

dominio constante de cadena ligera, en donde la primera sustitución de aminoácido cargado y la segunda sustitución de aminoácido cargado tienen una carga opuesta.

En algunos aspectos, el dominio constante de cadena ligera de uno o más de cada uno de (a), (b) y (d) de la molécula activadora de células T o molécula activadora de células T trivalente es un dominio constante de cadena ligera lambda (CL λ) y en donde el par de carga es un par de carga lambda que comprende un residuo de aminoácido cargado positivamente seleccionado de arginina, lisina o histidina, y un residuo de aminoácidos cargados negativamente seleccionado de ácido aspártico, ácido glutámico, serina o treonina, en donde la numeración es de acuerdo con el índice EU y en donde los aminoácidos cargados del par de carga lambda se ubican en una o más de las siguientes posiciones:

- (i) posición 117 en la CL λ y posición 141 en el dominio CH1;
- (ii) posición 117 en la CL λ y posición 185 en el dominio CH1;
- (iii) posición 119 en la CL λ y posición 128 en el dominio CH1;
- 15 (iv) posición 134 en la CL λ y posición 128 en el dominio CH1;
- (v) posición 134 en la CL λ y posición 145 en el dominio CH1;
- (vi) posición 134 en la CL λ y posición 183 en el dominio CH1;
- (vii) posición 136 en la CL λ y posición 185 en el dominio CH1;
- (viii) posición 178 en la CL λ y posición 173 en el dominio CH1; y/o
- 20 (ix) posición 117 en la CL λ y posición 187 en el dominio CH1.

En algunos aspectos, los aminoácidos cargados del par de carga lambda de la molécula activadora de células T o la molécula activadora de células T trivalente son los siguientes:

- (i) el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 141 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 141 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 141 es serina; el aminoácido
- 5 cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 141 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 141 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 141 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 141 es serina; o el aminoácido
- 10 cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 141 es treonina;
- (ii) el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es serina; el aminoácido
- 15 cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es serina; o el aminoácido
- 20 cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es treonina;
- (iii) el aminoácido cargado en la posición 119 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 119 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la

posición 119 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es serina; el aminoácido cargado en la posición 119 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 119 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 119 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 119 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 119 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es treonina;

(iv) el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es serina; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es treonina;

(v) el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 145 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 145 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 145 es serina; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 145 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la

posición 145 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 145 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 145 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 145 es treonina;

5 (vi) el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 183 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 183 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 183 es serina; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 183 es
10 treonina; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 183 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 183 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 183 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 183 es treonina;

15 (vii) el aminoácido cargado en la posición 136 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 136 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 136 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es serina; el aminoácido cargado en la posición 136 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es
20 treonina; el aminoácido cargado en la posición 136 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 136 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la

posición 136 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 136 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es treonina;

(viii) el aminoácido cargado en la posición 178 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 173 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 178 es

5 arginina y el aminoácido cargado en la posición 173 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 178 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 173 es serina; el aminoácido cargado en la posición 178 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 173 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 178 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 173 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 178 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 173 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 178 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 173 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 178 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 173 es treonina; y/o

(ix) el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la

15 posición 187 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 187 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 187 es serina; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 187 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 187 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 187 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 187 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 187 es treonina.

En algunos aspectos, el dominio constante de cadena ligera de uno o más de cada uno de (a), (b), y (d) es un dominio constante de cadena ligera kappa (CL κ) y en donde el par de carga es un par de carga kappa que comprende un residuo de aminoácido cargado positivamente seleccionado de arginina, lisina o histidina, y un residuo de aminoácido cargado negativamente seleccionado de ácido aspártico, ácido glutámico, serina o treonina, en donde la numeración es de acuerdo con el índice EU y en donde el par de carga kappa se ubica en la posición 133 en la CL κ y la posición 183 en el dominio CH1.

En algunos aspectos, los aminoácidos cargados del par de carga kappa de la molécula activadora de células T o la molécula activadora de células T trivalente son los siguientes: (i) el aminoácido cargado en la posición 133 es ácido glutámico y el aminoácido cargado en la posición 183 es lisina; o (ii) el aminoácido cargado en la posición 133 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 183 es ácido glutámico.

En algunos aspectos, el dominio constante de cadena ligera de uno de (a), (b) y (d) es una CL λ y en donde el par de carga es un par de carga lambda y el dominio constante de cadena ligera de un segundo y un tercer de (a), (b), y (d) es una CL λ o una CL κ y en donde el par de carga es un par de carga lambda o kappa y el segundo de (a), (b), y (d) comprende un aminoácido cargado en el dominio CH1 de una misma carga que un aminoácido cargado en el dominio CH1 del tercero de (a), (b), y (d).

En algunos aspectos, el dominio constante de cadena ligera de uno de (a), (b) y (d) es una CL λ y en donde el par de carga es un par de carga lambda y el dominio constante de cadena ligera de un segundo y un tercer de (a), (b), y (d) es una CL κ y en donde el par de carga es un par de carga kappa y el segundo de (a), (b), y (d)

comprende un aminoácido cargado en el dominio CH1 de una misma carga que un aminoácido cargado en el dominio CH1 del tercero de (a), (b) y (d).

En algunos aspectos, el dominio CH1 de (a), (b), y/o (d) de la molécula activadora de células T o molécula activadora de células T trivalente es capaz de enlazarse al dominio constante de cadena ligera a través de un enlace disulfuro diseñado.

En algunos aspectos, el dominio CH1 de (b) y (d) de la molécula activadora de células T o molécula activadora de células T trivalente es capaz de enlazarse al dominio constante de cadena ligera a través de un enlace disulfuro diseñado y el dominio CH1 de (a) se enlaza al dominio constante de cadena ligera a través de un enlace disulfuro nativo.

En algunos aspectos, el dominio CH1 de la molécula activadora de células T o la molécula activadora de células T trivalente que es capaz de enlazarse al dominio constante de cadena ligera a través de un enlace disulfuro diseñado comprende:

- (i) una sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína,
- (ii) una sustitución de un aminoácido nativo no cisteína a una cisteína;

y el dominio constante de cadena ligera comprende

- (i) una sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína,
- (ii) una sustitución de un aminoácido nativo no cisteína a una cisteína; y

en donde la cisteína sustituida del dominio constante de cadena ligera y la cisteína sustituida del dominio CH1 pueden formar un enlace disulfuro.

En algunos aspectos, el dominio CH1 de la molécula activadora de células T o la molécula activadora de células T trivalente que es capaz de enlazarse al dominio constante de cadena ligera a través de un enlace disulfuro diseñado comprende:

- (i) una sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína en la posición 220,

(ii) una sustitución de un aminoácido no cisteína nativo a una cisteína en la posición 126; y el dominio constante de cadena ligera comprende:

(i) una sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína en la posición 212,

(ii) una sustitución de un aminoácido nativo no cisteína a una cisteína en la posición 122,

5 en donde la cisteína en la posición 126 del dominio CH1 y la cisteína en la posición 122 del dominio constante de cadena ligera pueden formar un enlace disulfuro; en donde la numeración es de acuerdo con el índice EU.

En algunos aspectos, el dominio CH1 de la molécula activadora de células T o la molécula activadora de células T trivalente que es capaz de enlazarse al dominio
10 constante de cadena ligera a través de un enlace disulfuro diseñado comprende:

(i) una sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína en la posición 220,

(ii) una sustitución de un aminoácido no cisteína nativo a una cisteína en la posición 126;

y el dominio constante de cadena ligera comprende:

(i) una sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína en la posición 214,

15 (ii) una sustitución de un aminoácido nativo no cisteína a una cisteína en la posición 121,

en donde la cisteína en la posición 126 del dominio CH1 y la cisteína en la posición 121 del dominio constante de cadena ligera pueden formar un enlace disulfuro; en donde la numeración es de acuerdo con el índice EU.

En algunos aspectos, el brazo de unión al antígeno de la molécula activadora
20 de células T o molécula activadora de células T trivalente comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente

97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 7, 15, 23, 93, 95, 97, 106, 114, 133, 141, y 149.

En algunos aspectos, el brazo de unión al antígeno de la molécula activadora de células T o molécula activadora de células T trivalente se une al dominio Fc y comprende una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 66, 67, 69, 72, 73, y 76.

En algunos aspectos, el brazo de unión al antígeno de la molécula activadora de células T o molécula activadora de células T trivalente comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 8, 16, 24, 107, 115, 134, 142, y 150.

En algunos aspectos, el brazo de unión al antígeno de la molécula activadora de células T o molécula activadora de células T trivalente comprende un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos

aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en las sec. con núm. de ident.: 63.

5 En algunos aspectos, la VL del brazo de unión de células T de la molécula activadora de células T o la VL del primer o segundo brazo de unión de células T de la molécula activadora de células T trivalente comprende una VL-CDR1 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 27 y 31; una VL-CDR2 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 28 y 32; y una VL-CDR3 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 29 y 10 33; y la VH comprende una VH-CDR1 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 36, 40, y 44; una VH-CDR2 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 37, 41 y 45; y una VH-CDR3 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 38, 42, y 46.

 En algunos aspectos, la VL del brazo de unión de células T de la molécula activadora de células T o la VL del primer o segundo brazo de unión de células T de la 15 molécula activadora de células T trivalente comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia 20 de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 30 o 34.

 En algunos aspectos, el dominio constante de cadena ligera de la molécula activadora de células T o el dominio constante de cadena ligera o el primer o segundo brazo de unión de células T de la molécula activadora de células T trivalente comprende

una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 60 o 61.

En algunos aspectos, la VH del brazo de unión de células T de la molécula activadora de células T o la VH del primer o segundo brazo de unión de células T de la molécula activadora de células T trivalente comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en las sec. con núm. de ident.: 39, 43, o 47.

En algunos aspectos, la cadena pesada del brazo de unión de células T de la molécula activadora de células T o el primer o segundo brazo de unión de células T de la molécula activadora de células T trivalente se une al dominio Fc y comprende una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 66, 67, 69, 74, 75, 77, 78, y 79.

En algunos aspectos, la VH del segundo brazo de unión de células T de la molécula activadora de células T trivalente comprende una VH-CDR1 establecida en la sec. con núm. de ident.: 48; una VH-CDR2 establecida en la sec. con núm. de ident.: 49; una VH-CDR3 establecida en la sec. con núm. de ident.: 50; y la VL que comprende una
5 VL-CDR1 establecida en la sec. con núm. de ident.: 51; una VL-CDR2 establecida en la sec. con núm. de ident.: 52; y una VL-CDR3 establecida en la sec. con núm. de ident.: 53.

En algunos aspectos, la VL del segundo brazo de unión de células T de la molécula activadora de células T trivalente comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al
10 menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 54.

En algunos aspectos, el dominio de cadena ligera constante del segundo
15 brazo de unión de células T de la molécula activadora de células T trivalente comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia
20 con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 64.

En algunos aspectos, la VH del segundo brazo de unión de células T de la molécula activadora de células T trivalente comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente

85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 56.

5 En algunos aspectos, el dominio CH1 del segundo brazo de unión de células T de la molécula activadora de células T trivalente comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 57, 66, 67, 69, 74, 75, 77, 78, y 79.

En algunos aspectos, el brazo de unión al antígeno de la molécula activadora de células T o molécula activadora de células T trivalente se une a epítipo en un bucle extracelular de STEAP2.

15 En algunos aspectos, la molécula activadora de células T comprende las sec. con núms. de ident.: 25, 26, 35, 81, y 92. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T trivalente comprende las sec. con núms. de ident.: 25, 26, 35, 55, y 58.

En algunos aspectos, se proporciona una molécula activadora de células T trivalente que comprende: (a) un primer brazo de unión al antígeno y un segundo brazo de unión al antígeno cada uno de los cuales se une a un epítipo en el antígeno epitelial de seis transmembranas humano de la próstata 2 (STEAP2) y cada uno comprende una cadena pesada que comprende un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de complementariedad de cadena pesada variable 1 (VH-CDR1)

seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 1, 9, 17, 103, 111, 127, 135, y 143; una VH-CDR2 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 2, 10, 18, 104, 112, 128, 136, y 144; una VH-CDR3 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 3, 11, 19, 94, 96, 98, 105, 113, 129, 137, y 145; un dominio CH1 de cadena pesada; y una cadena ligera que comprende

5 un dominio variable de cadena ligera (VL) que comprende una región determinante de complementariedad de cadena ligera variable 1 (VL-CDR1) seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 4, 12, 20, 100, 108, 130, 138, y 146; una VH-CDR2 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 5, 13, y 21; una VL-CDR3 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 6, 14, 22, 102, 110, 132, 140, y 148; y un dominio constante de cadena ligera; (b) un

10 primer brazo de unión de células T que se une al grupo de diferenciación 3 (CD3) y comprende una cadena pesada que comprende una VH que comprende una VH-CDR1 seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 36, 40, y 44; una VH-CDR2 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 37, 41, y 45; una VH-CDR3 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 38, 42, y 46; y un dominio CH1 de cadena pesada; y una cadena ligera que

15 comprende una VL que comprende una VL-CDR1 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 27 y 31; una VL-CDR2 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 28 y 32; una VL-CDR3 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 29 y 33; y un dominio constante de cadena ligera; y (c) un dominio Fc que comprende una primera región Fc y una segunda región Fc, cada región Fc comprende un dominio CH2 y un dominio CH3, y además

20 comprende al menos una modificación para promover la heterodimerización; y en donde la cadena pesada del primer brazo de unión al antígeno y la cadena pesada del primer brazo de unión de células T se unen al dominio Fc, y la cadena pesada del segundo brazo de unión al antígeno se une a la cadena pesada del primer brazo de unión de células T.

En algunos aspectos, se proporciona una molécula activadora células T tetravalente que comprende la molécula activadora de células T trivalente descrita anteriormente y que comprende además (d) un segundo brazo de unión de células T que se une al grupo de diferenciación 8 (CD8) y comprende una cadena pesada que
5 comprende un dominio pesado variable (VHH) que comprende una VH-CDR1 establecida en la sec. con núm. de ident.: 84; una VH-CDR2 establecida en la sec. con núm. de ident.: 85; y una VH-CDR3 establecida en la sec. con núm. de ident.: 86.

En algunos aspectos, la cadena pesada del segundo brazo de unión de células T de la molécula activadora de células T tetravalente se une a la cadena pesada
10 del primer brazo de unión al antígeno.

En algunos aspectos, la cadena pesada del segundo brazo de unión al antígeno de la molécula activadora de células T trivalente o tetravalente se une a la cadena pesada del primer brazo de unión de células T a través de un enlazador.

En algunos aspectos, la cadena pesada del segundo brazo de unión de
15 células T de la molécula activadora de células T tetravalente se une a la cadena pesada del primer brazo de unión al antígeno a través de un enlazador.

En algunos aspectos, el enlazador comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 89.

En algunos aspectos, el enlazador comprende de 1 a aproximadamente
20 10 copias de la sec. con núm. de ident.: 89.

En algunos aspectos, el enlazador comprende 2 copias de la sec. con núm. de ident.: 89.

En algunos aspectos, uno de los dos dominios CH3 de la molécula activadora de células T trivalente o tetravalente comprende una mutación de botón, y el otro de los dos dominios CH3 comprende una mutación de ojal.

En algunos aspectos, el dominio CH1 y el dominio constante de cadena ligera de uno o más de cada uno de (a) el primer brazo de unión al antígeno o segundo brazo de unión al antígeno, y (b) el primer brazo de unión de células T, comprenden una sustitución de par de carga que comprende una primera sustitución de aminoácido cargado en el dominio CH1 y una segunda sustitución de aminoácido cargado en el dominio constante de cadena ligera, en donde la primera sustitución de aminoácido cargado y la segunda sustitución de aminoácido cargado tienen una carga opuesta.

En algunos aspectos, el dominio constante de cadena ligera de uno o más de cada uno de (a) el primer brazo de unión al antígeno o el segundo brazo de unión al antígeno, y (b) el primer brazo de unión de células T es un dominio constante de cadena ligera lambda (CL λ) y el par de carga es un par de carga lambda que comprende un residuo de aminoácido cargado positivamente seleccionado de arginina, lisina o histidina, y un residuo de aminoácido cargado negativamente seleccionado de ácido aspártico, ácido glutámico, serina o treonina, en donde la numeración es de acuerdo con el índice EU y en donde el par de carga lambda se ubica en una o más de las siguientes posiciones:

- (i) posición 117 en la CL λ y posición 141 en el dominio CH1;
- (ii) posición 117 en la CL λ y posición 185 en el dominio CH1;
- (iii) posición 119 en la CL λ y posición 128 en el dominio CH1;
- (iv) posición 134 en la CL λ y posición 128 en el dominio CH1;
- (v) posición 134 en la CL λ y posición 145 en el dominio CH1;

- (vi) posición 134 en la CL λ y posición 183 en el dominio CH1;
- (vii) posición 136 en la CL λ y posición 185 en el dominio CH1;
- (viii) posición 178 en la CL λ y posición 173 en el dominio CH1; y
- (ix) posición 117 en la CL λ y posición 187 en el dominio CH1.

5 En algunos aspectos, los aminoácidos cargados del par de carga lambda de la molécula activadora de células T trivalente o tetravalente son los siguientes:

- (i) el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 141 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 141 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 141 es serina; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 141 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 141 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 141 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 141 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 141 es treonina;
- (ii) el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es serina; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el

aminoácido cargado en la posición 185 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es treonina;

(iii) el aminoácido cargado en la posición 119 es arginina y el aminoácido cargado en la

5 posición 128 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 119 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 119 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es serina; el aminoácido

cargado en la posición 119 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 119 es lisina y el aminoácido cargado en la

10 posición 128 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 119 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 119 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es serina; o el aminoácido

cargado en la posición 119 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es treonina;

(iv) el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la

15 posición 128 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es serina; el aminoácido

cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la

20 posición 128 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es serina; o el aminoácido

cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es treonina;

- (v) el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 145 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 145 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 145 es serina; el aminoácido
- 5 cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 145 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 145 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 145 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 145 es serina; o el aminoácido
- 10 cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 145 es treonina;
- (vi) el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 183 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 183 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 183 es serina; el aminoácido
- 15 cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 183 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 183 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 183 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 183 es serina; o el aminoácido
- 20 cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 183 es treonina;
- (vii) el aminoácido cargado en la posición 136 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 136 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la

posición 136 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es serina; el aminoácido cargado en la posición 136 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 136 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 136 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 136 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 136 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es treonina; (viii) el aminoácido cargado en la posición 178 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 173 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 178 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 173 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 178 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 173 es serina; el aminoácido cargado en la posición 178 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 173 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 178 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 173 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 178 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 173 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 178 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 173 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 178 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 173 es treonina; y/o

(ix) el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 187 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 187 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 187 es serina; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 187 es

treonina; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 187 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 187 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 187 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 187 es treonina.

En algunos aspectos, el dominio constante de cadena ligera de uno o más de cada uno de (a) el primer brazo de unión al antígeno o el segundo brazo de unión al antígeno, y (b) el primer brazo de unión de células T es un dominio constante de cadena ligera kappa (CL κ) y el par de carga es un par de carga kappa que comprende un residuo de aminoácido cargado positivamente seleccionado de arginina, lisina o histidina, y un residuo de aminoácido cargado negativamente seleccionado de aspártico ácido, ácido glutámico, serina o treonina, en donde la numeración es de acuerdo con el índice EU y en donde el par de carga kappa se ubica en la posición 133 en la CL κ y en la posición 183 en el CH1.

En algunos aspectos, los aminoácidos cargados del par de carga kappa de la molécula activadora de células T trivalente o tetravalente son los siguientes: (i) el aminoácido cargado en la posición 133 es ácido glutámico y el aminoácido cargado en la posición 183 es lisina; o (ii) el aminoácido cargado en la posición 133 es lisina y el aminoácido de carga en la posición 183 es ácido glutámico.

En algunos aspectos, el dominio constante de cadena ligera de uno de (a), (b) y (d) es una CL λ y en donde el par de carga es un par de carga lambda y el dominio constante de cadena ligera de un segundo y un tercero de (a), (b), y (d) es una CL λ o CL κ y en donde el par de carga es un par de carga lambda o kappa y el segundo

de (a), (b), y (d) comprende un aminoácido cargado en el dominio CH1 de una misma carga que un aminoácido cargado en el dominio CH1 del tercero de (a), (b) y (d).

En algunos aspectos, el dominio constante de cadena ligera de uno de (a), (b) y (d) es una CL λ y en donde el par de carga es un par de carga lambda y el dominio constante de cadena ligera de un segundo y un tercer de (a), (b), y (d) es una CL κ y en donde el par de carga es un par de carga kappa y el segundo de (a), (b), y (d) comprende un aminoácido cargado en el dominio CH1 de una misma carga que un aminoácido cargado en el dominio CH1 del tercero de (a), (b) y (d).

En algunos aspectos, el dominio CH1 de (a) y/o (b) de la molécula activadora de células T trivalente o el dominio CH1 de (a), (b), y/o (d) de las moléculas activadoras de células T tetravalentes es capaz de formar un enlace disulfuro al dominio constante de cadena ligera de (a) y/o (b) de la molécula activadora de células T trivalente o la cadena ligera de (a), (b)), y/o (d) de la molécula activadora de células T tetravalente a través de un enlace disulfuro diseñado.

En algunos aspectos, el dominio CH1 de (b) de la molécula activadora de células T trivalente o tetravalente es capaz de formar un enlace disulfuro al dominio constante de cadena ligera a través de un enlace disulfuro diseñado y el dominio CH1 de (a) se une al dominio constante de cadena ligera a través de un enlace disulfuro nativo.

En algunos aspectos, el dominio CH1 de (b) y (d) de la molécula activadora de células T tetravalente es capaz de formar un enlace disulfuro al dominio constante de cadena ligera de (b) y (d) a través de un enlace disulfuro diseñado y el dominio CH1 de (a) se une al dominio constante de cadena ligera de (a) a través de un enlace disulfuro nativo.

En algunos aspectos, el dominio CH1 del primer brazo de unión de células T de la molécula activadora de células T trivalente o tetravalente comprende

- (i) una sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína,
- (ii) una sustitución de un aminoácido nativo no cisteína a una cisteína; y

5 el dominio constante de cadena ligera del segundo brazo de unión de células T comprende:

- (i) una sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína,
- (ii) una sustitución de un aminoácido nativo no cisteína a una cisteína;

en donde la cisteína sustituida del dominio CH1 del primer brazo de unión de células T y la cisteína sustituida del dominio constante de cadena ligera del primer brazo de unión

10 de células T pueden formar un enlace disulfuro.

En algunos aspectos, el dominio CH1 del primer brazo de unión de células T de la molécula activadora de células T trivalente o tetravalente comprende:

- (i) una sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína en la posición 220,
- (ii) una sustitución de un aminoácido no cisteína nativo a una cisteína en la posición 126;

15 y el dominio constante de cadena ligera comprende:

- (i) una sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína en la posición 212,
- (ii) una sustitución de un aminoácido nativo no cisteína a una cisteína en la posición 122,

en donde la cisteína en la posición 126 del dominio CH1 y la cisteína en la posición 122 del dominio constante de cadena ligera pueden formar un enlace disulfuro; en donde la

20 numeración es de acuerdo con el índice EU.

En algunos aspectos, las cadenas ligeras del primer y segundo brazos de unión al antígeno de la molécula activadora de células T trivalente o tetravalente comprenden una cisteína nativa y el dominio CH1 del primer y segundo brazos de unión al

antígeno comprenden una cisteína nativa, en donde la cisteína nativa del dominio CH1 del primer brazo de unión al antígeno y la cisteína nativa del dominio constante de cadena ligera del primer brazo de unión al antígeno puede formar un enlace disulfuro y la cisteína nativa del CH1 del segundo brazo de unión al antígeno y la cisteína nativa del dominio constante de cadena ligera del segundo brazo de unión al antígeno puede formar un enlace disulfuro.

En algunos aspectos, la VH del primer brazo de unión al antígeno de la molécula activadora de células T trivalente o tetravalente comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 7, 15, 23, 95, 97, 99, 106, 114, 133, 141, y 149.

En algunos aspectos, el CH1 del primer brazo de unión al antígeno de la molécula activadora de células T trivalente o tetravalente comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 67 y 93.

En algunos aspectos, la VL del primer brazo de unión al antígeno de la molécula activadora de células T trivalente o tetravalente comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente

85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 8, 16, 24, 107, 115, 134, 142, y 150.

En algunos aspectos, el dominio constante de cadena ligera del primer brazo de unión al antígeno de la molécula activadora de células T trivalente o tetravalente comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 63.

En algunos aspectos, la VL del primer brazo de unión de células T de la molécula activadora de células T trivalente o tetravalente comprende una VL-CDR1 establecida en la sec. con núm. de ident.: 27 o 31; una VL-CDR2 establecida en la sec. con núm. de ident.: 28 o 32; una VL-CDR3 establecida en la sec. con núm. de ident.: 29 o 33; y la VH del primer brazo de unión de células T comprende una VH-CDR1 establecida en la sec. con núm. de ident.: 36, 40, o 44; una VH-CDR2 establecida en la sec. con núm. de ident.: 37, 41 o 45; y una VH-CDR3 establecida en la sec. con núm. de ident.: 38, 42, o 46.

En algunos aspectos, la VL del primer brazo de unión de células T de la molécula activadora de células T trivalente o tetravalente comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente

85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 30 o 34.

5 En algunos aspectos, la VH del primer brazo de unión de células T de la molécula activadora de células T trivalente o tetravalente comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente
10 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 39, 43, y 47.

 En algunos aspectos, la VH del segundo brazo de unión de células T de la molécula activadora de células T tetravalente comprende una VH-CDR1 establecida en la sec. con núm. de ident.: 84; una VH-CDR2 establecida en la sec. con núm. de
15 ident.: 85; y una VH-CDR3 establecida en la sec. con núm. de ident.: 86.

 En algunos aspectos, la VH del segundo brazo de unión de células T de la molécula activadora de células T tetravalente comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos
20 aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 56 o 83.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente que comprende la molécula activadora de células T trivalente comprende además (d) un segundo brazo de unión de células T. En algunos aspectos, el segundo brazo de unión de células T comprende una VL que comprende una VL-CDR1 establecida en la

5 sec. con núm. de ident.: 51; una VL-CDR2 establecida en la sec. con núm. de ident.: 52; y una VL-CDR3 establecida en la sec. con núm. de ident.: 53, y una VH que comprende una VH-CDR1 establecida en la sec. con núm. de ident.: 48; una VH-CDR2 establecida en la sec. con núm. de ident.: 49; y una VH-CDR3 establecida en la sec. con núm. de ident.: 50. En algunos aspectos, la VL del segundo brazo de unión de

10 células T comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos

15 establecida en la sec. con núm. de ident.: 54, y en donde la VH del segundo brazo de unión de células T comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos

20 aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 56. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T trivalente o tetravalente se une a un epítipo en un bucle extracelular de STEAP2.

En algunos aspectos, la molécula activadora de células T trivalente o tetravalente comprende una cadena pesada que comprende una región constante de cadena pesada del segundo brazo de unión al antígeno y el primer brazo de unión de células T comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos

5 aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 81. En algunos aspectos, la cadena pesada

10 que comprende la región constante de cadena pesada del primer brazo de unión al antígeno y el segundo brazo de unión de células T comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente

15 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 87. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T trivalente comprende la sec. con núm. de ident.: 25, 35, 81, 25, y 93. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T tetravalente comprende las sec. con núms. de ident.: 25, 35, 81, 25, y 87. En algunos aspectos, la

20 molécula activadora de células T tetravalente comprende las sec. con núms. de ident.: 151, 152, 153, 154, y 152. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T tetravalente comprende la sec. con núm. de ident.: 151, dos copias de la sec. con núm. de ident.: 152, sec. con núm. de ident.: 153, y la sec. con núm. de ident.: 154.

En algunos aspectos, la molécula activadora de células T se codifica por uno o más ácidos nucleicos. En algunos aspectos, un vector comprende el (los) ácido(s) nucleico(s). En algunos aspectos, una célula huésped aislada comprende el (los) ácido(s) nucleico(s) o el vector. En otros aspectos, la molécula activadora de células T se formula con un portador farmacéuticamente aceptable. La presente descripción también se refiere al tratamiento de enfermedades. En algunos aspectos, la descripción se refiere a un método para tratar una enfermedad en un paciente que lo necesita, el método comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de la molécula activadora de células T. En algunos aspectos, la enfermedad es cáncer. En algunos aspectos, la enfermedad es cáncer de próstata. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T se formula para usar como un medicamento. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T es para usar en el tratamiento del cáncer. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T se usa en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

15

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS/FIGURAS

La **Figura 1A** muestra un esquema de una molécula activadora de células T (TED). La **Figura 1B** muestra un esquema de una molécula activadora de células T (TED2). La **Figura 1C** muestra un esquema de una molécula activadora de células T trivalente (TED3). La **Figura 1D** muestra un esquema de una molécula activadora de células T tetravalente (TED4).

20

La **Figura 2** muestra un diagrama de cinta de una superficie de interacción de cadena kappa y CH1 de un brazo de unión de un enlazador de células T.

La **Figura 3** muestra un diagrama de cinta de una superficie de interacción lambda y una cadena CH1 de un brazo de unión de un enlazador de células T.

5 La **Figura 4A** muestra la unión de moléculas activadoras de células T STEAP2 trivalentes TED3 30D12 G96P/CD3 K29-SN75_3 y TED3 30D12 G96P/CD3 K29-SN75_V12 a células C4-2 en comparación con los controles TED3 Nip228_V12. La **Figura 4B** muestra la unión de CD8 de moléculas activadoras de células T trivalentes STEAP2 TED3 30D12 G96P/CD3 K29-SN75_3 y TED3 30D12 G96P/CD3
10 K29-SN75_V12. La **Figura 4C** muestra la unión de la molécula activadora de células T STEAP2 tetravalente 40A3LO12-TED4-K17/E75 a células C4-2. La **Figura 4D** muestra la unión de CD8 de la molécula activadora de células T tetravalente STEAP2 40A3LO12-TED4-K17/E7. La **Figura 4E** muestra la citotoxicidad de las moléculas activadoras de células T trivalentes STEAP2 30D12-TED3 K29/SN75 y 30D12-TED3
15 K29/SN75 V12 en comparación con los controles 30D12-TED3-control-CD3, 30D12-TED3-control-CD3 V12, y TED3 NIP228/control-CD3/CD8 V12. La **Figura 4F** muestra la activación de células T CD8+ por moléculas activadoras de células T trivalentes STEAP2 30D12-TED3 K29/SN75 y 30D12-TED3 K29/SN75 V12 en comparación con los controles 30D12-TED3-control-CD3, 30D12-TED3-control-CD3 V12, y TED3
20 NIP228/control-CD3/CD8 V12. La **Figura 4G** muestra la activación de células T CD4+ por moléculas activadoras de células T trivalentes STEAP2 30D12-TED3 K29/SN75 y 30D12-TED3 K29/SN75 V12 en comparación con los controles 30D12-TED3 control-CD3, 30D12-TED3 control-CD3 V12, y TED3 NIP228/control-CD3/CD8 V12. La **Figura**

4H muestra que la molécula activadora de células T STEAP2 40A3LO12-TED2-K29/SN75 demostró alta citotoxicidad contra células LNCap que expresan STEAP2, células C4-2, VCaP, 22Rv1 y baja citotoxicidad contra células n DU145 que expresan STEAP2 baja. La **Figura 4I** muestra la molécula activadora de células T STEAP2

5 trivalente 30D12-TED3-K29/SN75 demostró alta citotoxicidad contra células LNCap que expresan STEAP2, células C4-2, VCaP, células 22Rv1 y baja citotoxicidad contra células DU145 que expresan STEAP2 baja. La **Figura 4J** muestra la EC50 de las moléculas activadoras de células T STEAP2 y la molécula activadora de células T STEAP2 trivalente en líneas celulares con diferentes niveles de expresión de STEAP2.

10 La **Figura 4K** muestra la densidad del receptor STEAP2 en diferentes líneas celulares. La **Figura 4L** muestra la citotoxicidad y la liberación de citocinas de IL-6 y TNF α inducida por la molécula activadora de células T STEAP2 40A3LO12-TED2-K29/SN75 y la molécula activadora de células T STEAP2 trivalente 30D12-TED3-K29/SN75 en líneas celulares LNCaP, C4-2 y VCaP.

15 La **Figura 5A** muestra la activación de células T CD4 y CD8 por una molécula activadora de células T (TED) STEAP2 y una molécula activadora de células T guiada por CD8 STEAP2 trivalente (TED3). La **Figura 5B** muestra la activación de células T por una molécula activadora de células T (TED2) STEAP2 bivalente y diversas moléculas activadoras de células T tetraivalentes (TED4) guiadas por CD8 STEAP2. La

20 **Figura 5C** muestra que 30D12-TED3-K29/SN75 desencadenó una liberación reducida de IL-6 en comparación con la molécula 30D12-TED-K29/SN75 a niveles similares de citotoxicidad. La **Figura 5D** muestra que también se observaron niveles más bajos de

liberación de IL-6 para todas las variantes de activadores de células T TED4 a niveles similares de citotoxicidad en comparación con 40A3LO12-TED2-K29/SN75.

La **Figura 6A** muestra el porcentaje de supresión de la citólisis en diferentes relaciones de células Treg a efectoras T por la molécula activadora de células T TED2 y una molécula activadora de células T STEAP2 trivalente TED3. La **Figura 6B** muestra la activación de Treg de células no tratadas y células tratadas con una molécula activadora de células T (TED) y una molécula activadora de células T trivalente (TED3) guiada por CD8 STEAP2.

La **Figura 7A** muestra la fluorescencia de tumores esferoides C4-2 etiquetados con mKate a lo largo del tiempo en ausencia (control) y presencia de moléculas activadoras de células T trivalentes (TED3) STEAP2 a concentraciones crecientes. La **Figura 7B** mostró que la destrucción celular del tumor de los esferoides C4-2 que expresan mKate2 por PBMC también se observó con todas las variantes de enlazadores de células T TED4 y se incrementó en comparación con 40A3LO12-TED2-K29/SN75.

La **Figura 8A** muestra el volumen del tumor en ratones injertados con PBMC humanas implantados con células tumorales LNCaP y no tratados o tratados con moléculas activadoras de células T trivalentes no dirigidas (NIP228-TED3-K29/SN75 V12) o moléculas activadoras de células T guiadas por CD8 STEAP2 (30D12-TED3-K29/SN75 V12). La **Figura 8B** muestra el volumen del tumor en ratones injertados con PBMC humanas implantados con células tumorales C4-2 y no tratadas o tratadas con la molécula activadora de células T TED2 o moléculas activadoras de células T guiadas por CD8 trivalentes STEAP2. La **Figura 8C** muestra imágenes de bioluminiscencia de ratones injertados con PBMC humanas e inyectados i.v. con

células tumorales C4-2 que expresan luciferasas y ya sea no tratadas (PBS) o tratadas con moléculas activadoras de células T trivalentes guiadas por CD8 STEAP2. La **Figura 8D** muestra un gráfico de la bioluminiscencia de los ratones en la Figura 8C.

La **Figura 9** muestra los niveles de TNF- α en ratones implantados con
5 células tumorales C4-2 que expresan luciferasas, e injertados con PBMC humanas de dos donantes diferentes y no tratados (PBS) o tratados con moléculas activadoras de células T STEAP2 con un brazo de unión de control CD3 (control 30D12-TED-CD3), moléculas activadoras de células T STEAP2 con un brazo de unión CD3 modificado (30D12-TED-KN29/SN75), o moléculas activadoras de células T trivalentes guiadas por
10 CD8 STEAP2 con un brazo de unión CD3 modificado (30D12-TED3-K29/SN75 V12).

La **Figura 10** muestra el volumen del tumor en ratones implantados subcutáneamente con una mezcla de PBMC humanas y células tumorales C4-2 y no tratadas (PBS) o tratadas con moléculas 40A3LO12-TED2-K29/SN75 o 30D12-TED3-K29/SN75 V12.

15 La **Figura 11** muestra el volumen del tumor en ratones injertados con células madre inmunitarias humanas implantados subcutáneamente con células tumorales C4-2 y no tratadas o tratadas con moléculas 30D12-TED3-K29/SN75 V12. La **Figura 12** muestra la correlación entre la EC50 de la citólisis de la molécula activadora de células T tetravalente STEAP2 40A3LO12 -TED4-K17/E75 y el nivel de
20 expresión de superficie celular STEAP2 (capacidad de unión al antígeno, ABC) a través de 8 líneas celulares tumorales.

La **Figura 13** muestra que la adición de células T reguladoras (Treg) en cocultivos de células T efectoras y células tumorales reduce la producción de granzima B en

células T CD8 en respuesta a una molécula activadora de células T no guiada por CD8 pero no se observa impacto de Treg en respuesta a 40A3LO12-TED4-K17/E75 guiado por CD8.

La **Figura 14** muestra la citotoxicidad sostenida de las PBMC después de hasta 4 rondas de cocultivo con células tumorales en presencia de 40A3LO12-TED4-K17/E75.

La **Figura 15** muestra que la citotoxicidad de las células negativas a STEAP2 ocurre solo cuando se cocultivaron con diversas cantidades de células positivas a STEAP2.

Las **Figuras 16A y B** muestran citotoxicidad de un organoide de xenoinjerto derivado de un paciente con cáncer de próstata cuando se cocultivó con células T en presencia de 40A3LO12-TED4-K17/E75. No se observó citotoxicidad en respuesta a una molécula de NIP228-TED4-K17/E75 no dirigida. La **Figura 16C** muestra una mayor activación de las células T CD8+ en comparación con las células T CD4+ al final de este ensayo.

La **Figura 17** muestra una mayor liberación de IFN γ en cortes de tumor primario de próstata tratadas con 40A3LO12-TED4-K17/E75.

La **Figura 18A** muestra el volumen del tumor en ratones injertados con PBMC humanas implantados con células tumorales 22Rv1 y no tratados o tratados con moléculas activadoras de células T no dirigidas (NIP228-TED4-K17/E75) o moléculas activadoras de células T guiadas por CD8 STEAP2 tetravalentes (40A3LO12 - TED4-K17/E75). La **Figura 18B** muestra niveles inalterados de CD69 y CD25 en células T en la sangre de estos animales después de recibir 3 dosis de 40A3LO12-TED4-K17/E75. La **Figura 18C** muestra niveles aumentados de CD69 y CD25 en células T CD8+ pero

no células T CD4+ en el tumor de estos animales después de recibir 3 dosis de 40A3LO12-TED4-K17/E75.

La **Figura 19** muestra la carga del tumor (medida mediante imágenes bioluminiscentes) en ratones injertados con PBMC humanas implantados intratibialmente con células tumorales C4-2 que expresan luciferasas y no tratados o tratados con moléculas activadoras de células T no dirigidas (NIP228-TED4-K17/E75) o moléculas activadoras de células T guiadas por CD8 STEAP2 tetravalentes (40A3LO12-TED4-K17/E75).

La **Figura 20** muestra el volumen del tumor en ratones injertados con PBMC humanas implantados con fragmentos de un modelo de xenoinjerto derivado del paciente con cáncer de próstata y ya sea no tratados o tratados con moléculas activadoras de células T guiadas por CD8 STEAP2 (40A3LO12-TED4-K17/E75).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se proporcionan moléculas activadoras de células T que se unen a un antígeno en una célula diana, p. ej., antígeno epitelial de seis transmembranas humano de la próstata 2 (STEAP2) en una célula cancerosa, y un antígeno de células T, p. ej., un grupo de diferenciación 3 (CD3) y/o proteína CD8. Además se proporcionan métodos de fabricación y uso de las moléculas activadoras de células T. En algunos aspectos, las moléculas activadoras de células T se unen a uno o más antígenos, p. ej., uno o más epítomos en una STEAP2 de una célula cancerosa, y una o más proteínas de células T, p. ej., una CD3 y/o CD8. Sin querer limitarnos a la teoría, se plantea la hipótesis de que la cantidad y la eficacia de las interacciones entre proteínas diana y células T proporcionadas por las moléculas activadoras de células T descritas en la presente permiten un aumento en la destrucción de células diana mientras reducen el riesgo de inducir un síndrome de liberación de citocinas.

i. Definiciones

Para que la presente descripción pueda entenderse más fácilmente, primero se definen ciertos términos. Las definiciones adicionales se exponen a lo largo de la descripción detallada.

Cabe señalar que el término “un” o “una” entidad se refiere a uno o más de esa entidad; por ejemplo, “una secuencia de nucleótidos”, se entiende que representa una o más secuencias de nucleótidos. Como tal, los términos “un/a” (o “un/a”), “uno o más” y “al menos uno” pueden usarse indistintamente en la presente descripción.

Además, “y/o”, cuando se usa en la presente, debe tomarse como una descripción específica de cada una de las dos características o componentes especificados con o sin el otro. Por lo tanto, el término “y/o” como se usa en una frase tal como “A y/o B” en la presente descripción pretende incluir “A y B”, “A o B”, “A” (solo) y “B” (solo). De la misma manera, el término “y/o” como se usa 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).

Se entiende que donde quiera que se describen los aspectos en la presente descripción con la expresión “que comprende”, también se proporcionan los aspectos análogos de cualquier otra manera descritos en términos de “que consiste en” y/o “que consiste esencialmente en”. Como se usa en la presente, los términos “comprende” e “incluye” y variaciones de estos (p. ej., “comprende”, “que comprende”, “incluye” e “que incluye”) se entenderá que indican la inclusión de un componente, característica, elemento o etapa o grupo indicado de componentes, características, elementos o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro componente, característica, elemento, o etapa o grupo de componentes, características, elementos o etapas. Cualquiera de los términos “que comprende”, “que consiste esencialmente en” y “que consiste en” puede ser reemplazado por cualquiera de los otros dos términos, conservando sus significados ordinarios.

A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que se refiere esta descripción. Por ejemplo, el Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2.^a ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3.^a ed., 1999,

Academic Press; y el Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology, Revisada, 2000, Oxford University Press, proporcionan a un experto en la técnica un diccionario general de muchos de los términos usados en esta descripción.

Las unidades, prefijos y símbolos se denotan en su forma aceptada del
5 Système International de Unites (SI). Los rangos numéricos incluyen los números que
definen el rango. A menos que se indique de cualquier otra manera, las secuencias de
nucleótidos se escriben de izquierda a derecha en orientación 5' a 3'. Las secuencias
de aminoácidos se escriben de izquierda a derecha en orientación amino a carboxi. Los
títulos proporcionados en la presente no son limitaciones de los diversos aspectos de
10 la descripción, que pueden tenerse como referencia a la memoria descriptiva en su
totalidad. En consecuencia, los términos definidos inmediatamente más abajo se
definen más completamente como referencia a la memoria descriptiva en su totalidad.

El término “aproximadamente” se usa en la presente para significar
aproximadamente, más o menos, alrededor, o en las regiones de. Cuando el término
15 “aproximadamente” se usa junto con un rango numérico, modifica ese rango
extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos.
En general, el término “aproximadamente” puede modificar un valor numérico por
encima y por debajo del valor establecido por una varianza de, p. ej., 10 por ciento,
hacia arriba o hacia abajo (mayor o menor).

20 El término “molécula activadora de células T”, como se usa en la presente,
se refiere a cualquier molécula que pueda dirigirse a un antígeno en una célula diana, p.
ej., una STEAP2 en una célula cancerosa, y también unirse a una proteína expresada en
una célula T, p. ej., una proteína CD3 y/o CD8. Una molécula activadora de células T

puede comprender al menos una porción de unión al antígeno, o brazo de unión al antígeno, y al menos una porción de unión de células T, o brazo de unión de células T. El término “porción de unión al antígeno” y “brazo de unión al antígeno” se usan indistintamente. Una molécula activadora de células T puede incluir porciones de anticuerpos monoclonales, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados y anticuerpos humanos. Por ejemplo, las moléculas activadoras de células T pueden comprender una porción o brazo de unión al antígeno de un anticuerpo, p. ej., un anticuerpo anti-STEAP2 y/o un anticuerpo anti-CD3 y/o un anticuerpo anti-CD8 e incluir (i) un fragmento Fab (fragmento de escisión de papaína) o un fragmento monovalente similar que consiste en los dominios VL, VH, LC y CH1; (ii) un fragmento F(ab')₂ (fragmento de escisión de papaína) o un fragmento bivalente similar que comprende dos fragmentos Fab enlazados por un puente disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de un brazo único de un anticuerpo, (v) un fragmento dAb (Ward et al., (1989) Nature 341:544-546), que consiste de un dominio VH; (vi) una región determinante de complementariedad (CDR, por sus siglas en inglés) aislada; (vii) una combinación de dos o más CDR aisladas que pueden unirse opcionalmente por un enlazador sintético; o (viii) Fv monocatenario (scFv). Los fragmentos de anticuerpo se obtienen usando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, y los fragmentos se exploran para determinar la utilidad de la misma manera que los anticuerpos intactos. Las porciones o brazos de unión al antígeno pueden producirse mediante técnicas de ADN recombinante, o por escisión enzimática o química de inmunoglobulinas intactas. Los diagramas de cinta de una superficie de interacción de cadena kappa y CH1 de un brazo de unión de un activador de

células T y de una superficie de interacción lambda y una cadena CH1 de un brazo de unión de un activador de células T se muestran en las Figuras. 2 y 3, respectivamente.

Los términos “brazo de unión al antígeno” y “porción de unión al antígeno”, como se usan en la presente, se refieren a la parte de una molécula que se une a todo o parte del epítipo diana y generalmente comprende seis regiones determinantes de complementariedad (CDR); tres en la región VH: HCDR1, HCDR2 y HCDR3, y tres en la región VL: LCDR1, LCDR2 y LCDR3. Las seis CDR juntas definen el paratopo de la porción o brazo de unión al antígeno, que es la parte de la porción o brazo de unión al antígeno que se une al epítipo diana. La porción o brazo de unión al antígeno también puede comprender solo las tres CDR de cadena pesada. El término “epítipo” tal como se usa en la presente se refiere a la parte de un antígeno a la que se une un brazo de unión al antígeno. Una molécula de anticuerpo de IgG monoespecífico monoclonal contiene dos brazos de unión al antígeno, cada uno de los cuales es capaz de unirse al mismo epítipo (es decir, es bivalente para un solo epítipo).

Un ejemplo de un formato de anticuerpo biespecífico que incorpora algunas de estas modificaciones para mejorar la producción eficiente de estas moléculas es un “DuetMab” descrito en Mazor 2015 y WO 2013/096291. Las moléculas de anticuerpo DuetMab usan tecnología de botones en ojales para la heterodimerización de dos cadenas pesadas distintas y aumentan la eficacia del emparejamiento de cadenas pesadas y ligeras afines al reemplazar el enlace disulfuro nativo en una de las interfaces CH1-CL con un enlace disulfuro diseñado.

El término “valente”, como se usa en la presente, se refiere a la presencia de un número especificado de porciones o brazos de unión al antígeno en la molécula

activadora de células T que se unen a un epítopo. Por ejemplo, el término “trivalente”, como se usa en la presente, se refiere a una molécula activadora de células T que tiene tres porciones o brazos que se unen a un antígeno. El término “tetraivalente”, como se usa en la presente, se refiere a una molécula activadora de células T que tiene cuatro porciones o brazos que se unen a un antígeno. Las porciones o brazos de unión al antígeno de una molécula activadora de células T trivalente y/o tetraivalente pueden unirse a una misma molécula antigénica, pueden unirse a un mismo epítopo en una molécula antigénica, pueden unirse diferentes epítopos en una misma molécula antigénica y/o pueden unirse diferentes epítopos en diferentes moléculas antigénicas. En algunos aspectos de una molécula bivalente descrita en la presente, un único dominio de unión al antígeno se une a CD3 y un segundo dominio de unión al antígeno se une a otra diana, y se denomina Activador de células T biespecífico DuetMab (“TED”; ver la Figura 1A). En algunos aspectos de una molécula trivalente descrita en la presente, un único dominio de unión al antígeno se une a CD3 en el anticuerpo trivalente, y dos dominios de unión al antígeno adicionales se unen a otras dianas, y se conoce como un Activador de células T biespecífico DuetMab (“TED2”; ver la Figura 1B). En algunos aspectos de una molécula trivalente descrita en la presente, un único dominio de unión al antígeno se une a CD3 en el anticuerpo trivalente, un único dominio de unión al antígeno se une a CD8, y un tercer dominio de unión al antígeno se une a otra diana, que se denomina Activador de células T biespecífico DuetMab (“TED3”; ver la Figura 1C). En algunos aspectos de una molécula tetraivalente descrita en la presente, un único dominio de unión al antígeno se une a CD3 en la molécula tetraivalente, un único dominio de unión al antígeno se une a CD8, y un tercer y cuarto dominios de unión al antígeno se unen cada uno a otra diana, o a la misma

diana, y puede denominarse un Activador de células T tetraespecífico DuetMab (“TED4”; ver la Figura 1D). En algunos aspectos, el formato TED4 comprende dos dominios de unión al antígeno que son capaces de unirse a la misma diana.

Una evolución natural de anticuerpos biespecíficos ha sido la introducción de anticuerpos triespecíficos, que el término “enlazador”, como se usa en la presente, se refiere a una cadena peptídica de al menos dos aminoácidos, p. ej., una glicina y/o una serina que conecta dos cadenas polipeptídicas, p. ej., una cadena pesada de un brazo de unión al antígeno y una cadena pesada de un brazo de unión de células T. El enlazador puede comprender uno o más aminoácidos de glicina y/o serina. Los términos “enlazado” y “unido” y “fusionado” como se usan en la presente, se refieren a la asociación de dos o más moléculas. El enlace puede ser covalente o no covalente. El enlace también puede ser genético (es decir, fusionado de manera recombinante). Tales enlaces pueden lograrse usando una amplia variedad de técnicas reconocidas en la técnica, tales como conjugación química y producción de proteínas recombinantes. Por ejemplo, un enlazador comprende al menos un “GGGGS”.

En algunos aspectos, el enlace entre un dominio de unión y un dominio Fc incluye una región bisagra estándar. En algunos aspectos, la región bisagra es una bisagra IgG1 que comprende la secuencia DKTHTCPPCPAPE (sec. con núm. de ident.: 155) entre el dominio CH1 del brazo de unión al antígeno y el dominio CH2 de la región Fc.

La frase “capaz de enlazarse por disulfuro”, como se usa en la presente, se refiere a dos cadenas polipeptídicas que contienen al menos una cisteína cada una en una ubicación tal que se puede formar un puente disulfuro entre las dos cadenas polipeptídicas cuando están presentes en una molécula activadora de células T.

El término “anticuerpo” se refiere, en algunos aspectos, a una proteína que comprende al menos dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro. Cada cadena pesada está compuesta por una región variable de cadena pesada (abreviada en la presente descripción como VH) y una región constante de cadena pesada (abreviada en la presente descripción como CH). En algunos anticuerpos, p. ej., anticuerpos IgG de origen natural, la región constante de cadena pesada está compuesta por una bisagra y tres dominios, CH1, CH2 y CH3. En algunos anticuerpos, p. ej., anticuerpos IgG de origen natural, cada cadena ligera está compuesta por una región variable de cadena ligera (abreviada en la presente como VL) y un dominio constante de cadena ligera. El dominio constante de cadena ligera se compone de un dominio (abreviado en la presente como CL). Las regiones VH y VL pueden subdividirse adicionalmente en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco (FR, por sus siglas en inglés). La región VH y la región VL comprenden regiones marco (FR) a cada lado de cada CDR, que proporcionan un supercóntigo para las CDR. Desde el N-terminal hasta el C-terminal, las regiones VH comprenden la siguiente estructura: N term-[HFR1]-[HCDR1]-[HFR2]-[HCDR2]-[HFR3]-[HCDR3]-[HFR4]-C term; y las regiones VL comprenden la siguiente estructura: N term-[LFR1]-[LCDR1]-[LFR2]-[LCDR2]-[LFR3]-[LCDR3]-[LFR4]-C term. Un anticuerpo puede ser de cualquiera de los isotipos comúnmente conocidos, que incluyen pero sin limitarse a IgA, IgA secretora, IgG e IgM. El isotipo IgG se divide en subclases en ciertas especies: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 en humanos, e IgG1, IgG2a, IgG2b e IgG3 en ratones. Los anticuerpos, p. ej., IgG1,

existen en varios alotipos, que difieren entre sí en como máximo unos pocos aminoácidos. Anticuerpos incluye, a manera de ejemplo, anticuerpos tanto naturales como no naturales; anticuerpos monoclonales y policlonales; anticuerpos quiméricos y humanizados; anticuerpos humanos y no humanos y anticuerpos totalmente sintéticos.

5 Las regiones variables de las cadenas pesada y ligera contienen un dominio de unión (también llamado paratopo) que interactúa con una molécula de antígeno (o un epítipo en la molécula de antígeno, p. ej., un epítipo en una molécula CD3). Las regiones constantes de los anticuerpos pueden mediar la unión de la inmunoglobulina a los tejidos o factores del huésped, que incluyen diversas células del sistema inmunitario (p. ej., células
10 efectoras) y el primer componente (C1q) del sistema del complemento clásico. Una cadena pesada puede tener la lisina extremo C o no. A menos que se especifique de cualquier otra manera en la presente, los aminoácidos en las regiones variables se numeran usando el sistema de numeración Kabat y los de las regiones constantes se enumeran usando la numeración de EU (Edelman, 2007). Una cadena ligera se asocia con una VH y CH1 en la
15 cadena pesada para formar un “brazo de unión al antígeno” y los dominios variables en el brazo de unión al antígeno interactúan para formar el paratopo que se une al antígeno. Las cadenas ligeras en los anticuerpos naturales son cadenas ligeras “lambda (λ)” o “kappa (κ)”, que difieren en términos de su secuencia de aminoácidos. Las cadenas ligeras de las moléculas activadoras de células T trivalentes y/o tetravalentes descritas en la presente
20 también pueden ser cadenas ligeras quiméricas, p. ej., contener una CL λ y una VL κ .

Los anticuerpos y métodos para su construcción y uso son bien conocidos en la técnica y se describen en, p. ej., Holliger & Hudson, *Nature Biotechnology* 23(9):1126-1136 (2005). En vista de las técnicas actuales en relación con la tecnología

de anticuerpos monoclonales, los anticuerpos pueden prepararse para la mayoría de las dianas. Es posible tomar moléculas monoclonales y de otros anticuerpos y usar técnicas de tecnología de ADN recombinante para producir otros anticuerpos, moléculas quiméricas y/o moléculas activadoras de células T. Tales técnicas pueden implicar

5 introducir CDR o regiones variables de un anticuerpo en una molécula de anticuerpo diferente o introducir CDR de unión o regiones variables a una molécula de anticuerpo.

Como se usa en la presente descripción, el término “afinidad” se refiere a una medida de la fuerza de la unión de un antígeno o diana (tal como un epítopo) a su dominio de unión similar (tal como un paratopo). Como se usa en la presente, el término

10 “avidez” se refiere a la estabilidad global del complejo entre una población de epítopos y paratopos (es decir, antígenos y brazos de unión al antígeno).

El término “epítopo” se refiere a un sitio en un antígeno (p. ej., STEAP2, CD3 o CD8) al que puede unirse una molécula activadora de células T trivalente y/o tetravalente. Los epítopos pueden formarse tanto a partir de aminoácidos contiguos

15 (generalmente un epítopo lineal) como de aminoácidos no contiguos yuxtapuestos por plegamiento terciario de una proteína (generalmente un epítopo conformacional). Los epítopos formados a partir de aminoácidos contiguos se retienen típicamente, pero no siempre, al exponerse a disolventes desnaturalización, mientras que los epítopos formados por plegamiento terciario se pierden típicamente en el tratamiento con

20 disolventes de desnaturalización. Un epítopo incluye típicamente al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 aminoácidos en una conformación espacial única.

El término “se une al mismo epítopo” con referencia a dos o más entidades de unión al antígeno significa que las entidades de unión al antígeno se unen al mismo

segmento de residuos de aminoácidos. Las entidades de unión al antígeno que “compiten con otro anticuerpo por unirse a una diana” se refieren a las entidades de unión al antígeno que inhiben (parcial o completamente) la unión del otro anticuerpo a la diana.

Como se usa en la presente, los términos “unión específica”, “unión selectiva”, “se une selectivamente” y “se une específicamente”, se refieren a una porción o brazo de unión al antígeno que se une a un epítipo en un antígeno predeterminado. Típicamente, la porción o brazo de unión al antígeno (i) se une con una constante de disociación en equilibrio (K_D) de aproximadamente menos de 10^{-7} M, tal como aproximadamente menos de 10^{-8} M, 10^{-9} M o 10^{-10} M o incluso menor cuando se determina, p. ej., mediante tecnología de resonancia de plasmón de superficie (SPR, por sus siglas en inglés) en un instrumento BIACORE® 2000 usando el antígeno predeterminado, p. ej., STEAP2 o CD3 o CD8 humano, como el analito y la molécula activadora de células T como el ligando, o análisis de Scatchard de la unión de la molécula activadora de células T a células positivas al antígeno, y (ii) se une al antígeno predeterminado con una afinidad que es al menos dos veces mayor que su afinidad por la unión a un antígeno no específico (p. ej., BSA, caseína) distinto del antígeno predeterminado o un antígeno estrechamente relacionado. En consecuencia, una molécula activadora de células T que “se une específicamente a STEAP2 humano” se refiere a una porción o brazo de unión al antígeno que se une a STEAP2 humano con una K_D de 10^{-7} M o menos, tal como aproximadamente menos de 10^{-8} M, 10^{-9} M o 10^{-10} M o incluso menor.

El término “polipéptido”, como se usa en la presente descripción, pretende abarcar un “polipéptido” singular así como “polipéptidos” plurales, y comprende cualquier cadena o cadenas de dos o más aminoácidos. Por lo tanto, como se usa en la presente

descripción, un “péptido”, una “subunidad peptídica”, una “proteína”, una “cadena de aminoácidos”, una “secuencia de aminoácidos”, o cualquier otro término usado para referirse a una cadena o cadenas de dos o más aminoácidos, se incluyen en la definición de un “polipéptido”, aunque cada uno de estos términos pueda tener un significado más específico. El término “polipéptido” puede usarse en lugar de, o indistintamente con, cualquiera de estos términos. El término incluye además polipéptidos que han sufrido modificaciones postraduccionales o posíntesis, por ejemplo, conjugación de un grupo palmitoilo, glucosilación, acetilación, fosforilación, amidación, derivatización por grupos protectores/bloqueadores conocidos, formación de enlace disulfuro, escisión proteolítica, o modificación por aminoácidos de origen no natural. El término “péptido”, como se usa en la presente, abarca péptidos de longitud completa y fragmentos, variantes o derivados de estos. Un “péptido” como se usa en la presente descripción puede ser parte de un polipéptido de fusión que comprende componentes adicionales tales como, p. ej., una entidad de albúmina o PEG, para aumentar la vida media. Un péptido como se usa en la presente descripción también puede derivatizarse de varias maneras diferentes. Un péptido puede comprender modificaciones que incluyen, p. ej., la conjugación de un grupo palmitoilo.

El término “sustitución conservadora de aminoácidos”, como se usa en la presente, se refiere a una sustitución de un residuo de aminoácido con un residuo de aminoácido que tiene una cadena lateral similar. En la técnica se han definido familias de residuos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares. Estas familias incluyen aminoácidos con cadenas laterales básicas (p. ej., lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (p. ej., ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares sin carga (p. ej., glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína, triptófano), cadenas

laterales no polares (p. ej., alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina), cadenas laterales ramificadas beta (p. ej., treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (p. ej., tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina). Además, un residuo de aminoácido no esencial predicho en un brazo de unión al antígeno puede reemplazarse con otro residuo de aminoácido de la misma familia de cadena lateral.

El porcentaje de identidad entre dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias (es decir, % de homología = $\text{núm. de posiciones idénticas} / \text{núm. total de posiciones} \times 100$), tomando en cuenta el número de espacios, y la longitud de cada espacio, que necesitan ser introducidos para una alineación óptima de las dos secuencias. La comparación de secuencias y la determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias puede lograrse usando un algoritmo matemático, como se describe en los ejemplos no limitantes a continuación.

El porcentaje de identidad entre dos secuencias de nucleótidos se puede determinar usando el programa GAP en el paquete de software GCG (disponible en worldwideweb.gcg.com), usando una matriz NWSgapdna.CMP y un peso de espacio de 40, 50, 60, 70 u 80 y un peso de longitud de 1, 2, 3, 4, 5, o 6. El porcentaje de identidad entre dos secuencias de nucleótidos o aminoácidos también puede determinarse usando el algoritmo de E. Meyers y W. Miller (CABIOS, 4: 11-17 (1989)) que se ha incorporado al programa ALIGN (versión 2.0), usando una tabla de residuos de peso PAM120, una penalización de longitud de espacio de 12 y una penalización de espacio de 4. Además, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos puede determinarse usando el algoritmo de Needleman y Wunsch (J. Mol. Biol. (48):444-453 (1970)) que se ha incorporado al programa GAP en el paquete de software GCG (disponible en

<http://www.gcg.com>), usando una matriz Blossum 62 o una matriz PAM250, y un peso de espacio de 16, 14, 12, 10, 8, 6 o 4 y un peso de longitud de 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

Las secuencias de ácido nucleico y proteína descritas en la presente pueden usarse además como una “secuencia de consulta” para realizar una búsqueda contra bases de datos públicas para, por ejemplo, identificar secuencias relacionadas. Tales búsquedas pueden realizarse usando los programas NBLAST y XBLAST (versión 2.0) de Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10. Las búsquedas de nucleótidos BLAST pueden realizarse con el programa NBLAST, puntuación = 100, longitud de palabra = 12 para obtener secuencias de nucleótidos homólogas a las moléculas de ácido nucleico descritas en la presente. Las búsquedas de proteínas BLAST pueden realizarse con el programa XBLAST, puntuación = 50, longitud de palabra = 3 para obtener secuencias de aminoácidos homólogas a las moléculas de proteína descritas en la presente. Para obtener alineaciones con espacio para fines de comparación, puede usarse Gapped BLAST como se describe en Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25(17):3389-3402. Cuando se usan los programas BLAST y Gapped BLAST, pueden usarse los parámetros por defecto de los programas respectivos (p. ej., XBLAST y NBLAST).

El término “molécula de ácido nucleico”, como se usa en la presente, pretende incluir moléculas de ADN y moléculas de ARN. Una molécula de ácido nucleico puede ser monocatenaria o bicatenaria y puede ser ADNc.

Los términos “polinucleótido” y “molécula de ácido nucleico”, como se usan en la presente, pretenden incluir moléculas de ADN y moléculas de ARN. Un polinucleótido o una molécula de ácido nucleico puede ser monocatenaria o bicatenaria y puede ser ADNc.

El término “promotor”, como se usa en la presente descripción, se refiere a una secuencia de ADN reconocida por la maquinaria de una célula, o maquinaria sintética introducida, requerida para iniciar la transcripción específica de un gen. El término “promotor” también se entiende para abarcar aquellos elementos de ácido nucleico suficientes para la expresión génica dependiente del promotor controlable para la expresión específica del tipo celular, específica de tejido o inducible por señales o agentes externos; tales elementos pueden localizarse en las regiones 5’ o 3’ del gen nativo. En algunos aspectos, el promotor puede ser un promotor constitutivamente activo, un promotor específico de tipo celular, o un promotor inducible.

El término “IRES”, como se usa en la presente, se refiere a un elemento que promueve la entrada interna directa del ribosoma al codón de iniciación, tal como ATG, de un cistron (una región codificadora de proteínas), provocando de esta manera la traducción independiente del límite del gen. Ver, p. ej., Jackson R J *et al.*, *Trends Biochem Sci* 15(12):477-83 (199); Jackson R J y Kaminski, A. *RNA* 1(10):985-1000 (1995). Bajo el control de traducción de un IRES, la traducción procede de manera independiente del límite.

El término “secuencia de señal de terminación”, como se usa en la presente, puede ser cualquier elemento genético que haga que la ARN polimerasa interrumpa la transcripción, tal como por ejemplo una secuencia de señal de poliadenilación. Una secuencia de señal de poliadenilación es una región de reconocimiento necesaria para la escisión endonucleasa de una transcripción de ARN que es seguida por la secuencia de consenso de poliadenilación AATAAA. Una secuencia de señal de poliadenilación proporciona un “sitio poliA”, es decir, un sitio en una transcripción de ARN al que se añaden residuos de adenina mediante poliadenilación postranscripcional.

Los términos “enlazado operativamente”, “insertado operativamente”, “posicionado operativamente”, “bajo control” o “bajo control transcripcional”, como se usan en la presente, significan que el promotor se ubica en la ubicación y orientación correctas en relación con el ácido nucleico para controlar la iniciación y expresión de la

5 ARN polimerasa del gen. El término “enlazado operativamente” significa que una secuencia de ADN y una secuencia o secuencias reguladoras están conectadas de tal manera que permiten la expresión génica cuando las moléculas apropiadas (p. ej., proteínas activadoras transcripcionales) se unen a la(s) secuencia(s) reguladora(s). El término “insertado operativamente” significa que el ADN de interés introducido en una

10 célula se coloca adyacente a una secuencia de ADN que dirige la transcripción y traducción del ADN introducido (es decir, facilita la producción de, p. ej., un polipéptido codificado por un ADN de interés).

El término “vector”, como se usa en la presente, pretende referirse a una molécula de ácido nucleico capaz de transportar otro ácido nucleico al que se ha unido. Un

15 tipo de vector es un “plásmido”, que se refiere a un bucle de ADN bicatenario circular en el que pueden ligarse segmentos de ADN adicionales. Otro tipo de vector es un vector viral, en donde pueden ligarse segmentos de ADN adicionales en el genoma viral. Ciertos vectores son capaces de replicación autónoma en una célula huésped en la que se introducen (p. ej., vectores bacterianos que tienen un origen bacteriano de replicación y

20 vectores de mamíferos episomales). Otros vectores (p. ej., vectores de mamíferos no episomales) pueden integrarse en el genoma de una célula huésped tras la introducción en la célula huésped y, por lo tanto, se replican junto con el genoma huésped. Además, ciertos vectores son capaces de dirigir la expresión de genes a los que están ligados

operativamente. Tales vectores se denominan en la presente “vectores de expresión recombinantes” (o simplemente, “vectores de expresión”). Generalmente, los vectores de expresión de utilidad en técnicas de ADN recombinante suelen estar en forma de plásmidos. Los términos “plásmido” y “vector” pueden usarse indistintamente ya que el plásmido es la
5 forma de vector más comúnmente usada. No obstante, también se incluyen otras formas de vectores de expresión, tales como vectores virales (p. ej., retrovirus defectuosos de replicación, adenovirus y virus adenoasociados), que cumplen funciones equivalentes.

El término “célula huésped recombinante” (o simplemente “célula huésped”), como se usa en la presente, pretende referirse a una célula que comprende
10 un ácido nucleico que no está presente de forma natural en la célula y puede ser una célula en la que se ha introducido un vector de expresión recombinante. Debe entenderse que tales términos pretenden referirse no sólo a la célula objeto particular sino a la progenie de tal célula. Debido a que ciertas modificaciones pueden ocurrir en generaciones sucesivas debido a mutaciones o influencias ambientales, tal progenie no
15 puede, de hecho, ser idéntica a la célula madre, sino que aún se incluyen dentro del alcance del término “célula huésped” como se usa en la presente descripción.

Los términos “sujeto”, “individuo” o “paciente”, como se usan en la presente, se refieren a cualquier organismo al que se pueda administrar una composición descrita en la presente, p. ej., una molécula activadora de células T, p. ej.,
20 con fines experimentales, de diagnóstico, profilácticos y/o terapéuticos. Los sujetos típicos incluyen cualquier animal (p. ej., mamíferos, tales como ratones, ratas, conejos, primates no humanos, y seres humanos). Los sujetos mamíferos incluyen, por ejemplo, seres humanos, primates no humanos, perros, gatos, conejillos de indias, conejos,

ratas, ratones, caballos, ganado vacuno, osos, etc. Un sujeto puede buscar o necesitar tratamiento, requerir tratamiento, estar recibiendo tratamiento, estar recibiendo tratamiento en el futuro, o ser un ser humano o un animal que esté bajo el cuidado de un profesional capacitado para una enfermedad o afección en particular.

5 Los términos “tratar”, “tratamiento” o “tratamiento de”, como se usan en la presente, se refieren a reducir la patología de la enfermedad, reducir o eliminar los síntomas de la enfermedad, promover mayores tasas de supervivencia, y/o reducir el malestar. Por ejemplo, tratar puede referirse a la capacidad de una terapia cuando se administra a un sujeto, para reducir los síntomas, signos o causas de la enfermedad. Tratar también se
10 refiere a mitigar o disminuir al menos un síntoma clínico y/o inhibición o retraso en la progresión de la afección y/o prevención o retraso del inicio de una enfermedad o dolencia.

 El término “respuesta inmunitaria” es como se entiende en la técnica, generalmente se refiere a una respuesta biológica dentro de un vertebrado contra agentes extraños o anormales, p. ej., células cancerosas, cuya respuesta protege al organismo
15 contra estos agentes y enfermedades causadas por ellos. Una respuesta inmunitaria está mediada por la acción de una o más células del sistema inmunitario (p. ej., un linfocito T, linfocito B, célula destructora natural (NK), macrófago, eosinófilo, mastocitos, células dendríticas o neutrófilos) y macromoléculas solubles producidas por cualquiera de estas células o el hígado (que incluyen anticuerpos, citocinas y complemento) que dan como
20 resultado una dirección selectiva, unión a, daño, destrucción y/o eliminación del cuerpo del vertebrado de patógenos invasores, células o tejidos infectados con patógenos, células cancerosas u otras células anormales, o en casos de autoinmunidad o inflamación patológica, células o tejidos humanos normales. Una reacción inmunitaria incluye, p. ej., la

activación o inhibición de una célula T, p. ej., una célula T efectora, una célula Th, una célula CD4⁺, una célula T CD8⁺, o una célula Treg, o la activación o inhibición de cualquier otra célula del sistema inmunitario, p. ej., célula NK.

El término “inmunoterapia”, como se usa en la presente se refiere al
5 tratamiento de un sujeto aquejado con, o en riesgo de contraer o sufrir una recurrencia de, una enfermedad mediante un método que comprende inducir, potenciar, suprimir o modificar de cualquier otra manera el sistema inmunitario o una respuesta inmunitaria.

El término “cáncer” como se usa en la presente, se refiere a un amplio grupo de enfermedades caracterizadas por el crecimiento incontrolado de células
10 anormales en el cuerpo. La división celular no regulada puede resultar en la formación de tumores malignos o células que invaden tejidos vecinos y pueden hacer metástasis a partes distantes del cuerpo a través del sistema linfático o del torrente sanguíneo.

Los términos “cantidad efectiva”, “cantidad terapéuticamente efectiva” y una “cantidad suficiente” de, p. ej., una molécula activadora de células T o una
15 composición descrita en la presente se refieren a una cantidad suficiente para, cuando se administra a un sujeto que incluye un efecto humano, resultados beneficiosos o deseados, que incluyen el alivio de los síntomas; disminución de la extensión de una afección, trastorno o enfermedad; logro de un estado estabilizado (es decir, que no empeora) de una afección, trastorno o enfermedad; retraso en la aparición o
20 ralentización de una afección, trastorno o progresión de la enfermedad; mejora de una afección, trastorno, o estado o remisión de la enfermedad (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable; mejora de al menos un parámetro físico medible, no necesariamente discernible por un paciente; o fortalecimiento o mejora de una afección,

trastorno o enfermedad. En algunos aspectos, el tratamiento incluye provocar una respuesta clínicamente significativa sin niveles excesivos de efectos secundarios. Como tal, una “cantidad terapéuticamente efectiva” o sinónimos de la misma dependen del contexto en el que se apliquen. En algunos aspectos, una cantidad

5 terapéuticamente efectiva de un agente (p. ej., una molécula activadora de células T o una composición descrita en la presente) es una cantidad que da como resultado un resultado beneficioso o deseado en un sujeto en comparación con un control que no recibe el agente. La cantidad de un agente dado (p. ej., una composición o una molécula activadora de células T) variará dependiendo de diversos factores, tales como

10 el agente dado, la formulación farmacéutica, la vía de administración, el tipo de enfermedad o trastorno, la identidad del sujeto (p. ej., edad, sexo y/o peso) o huésped que se está tratando, y lo similar.

El término “cantidad profilácticamente efectiva”, como se usa en la presente, se refiere a una cantidad de un agente (p. ej., una composición o una

15 molécula activadora de células T) que retrasa, previene la aparición o bloquea la aparición o la progresión de una afección o enfermedad durante un período de tiempo, que incluye semanas, meses, o años. La cantidad profilácticamente efectiva puede variar dependiendo de las características de un agente; cómo se administra el agente; el grado de riesgo de la enfermedad; y la historia, edad, peso, historia familiar,

20 composición genética de un sujeto; los tipos de tratamientos anteriores o concomitantes, si los hubiere; y otras características individuales del paciente a tratar.

Como se usa en la presente, los términos “ug” y “uM” se usan indistintamente con “μg” y “μM”, respectivamente.

Diversos aspectos descritos en la presente se describen con mayor detalle en las siguientes subsecciones.

II. Brazo de unión al antígeno

5 Un brazo de unión al antígeno de las moléculas activadoras de células T descritas en la presente se une a STEAP2. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de STEAP2. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T se une a dos antígenos STEAP2.

10 En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno de una molécula activadora de células T descrito en la presente puede estar en cualquier formato que incluyen un Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, Fv, fragmento variable monocatenario (scFv), anticuerpo monocatenario, VHH, vNAR, nanocuerpo (anticuerpo de dominio único), o cualquier combinación de estos. En algunos aspectos, el brazo de unión al antígeno comprende un Fab.

15 En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), en donde la VH comprende una región determinante de complementariedad de VH (CDR) 1, una VH-CDR2, una VH-CDR3; y en donde la VL que comprende una VL-CDR1, una VL-CDR2, y una VL-CDR3.

20 En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VH-CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 1, 9, 17, 103, 111, 127, 135, y 143. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VH-CDR2 que comprende una secuencia de

aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 2, 10, 18, 104, 112, 128, 136, y 144. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VH-CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 3, 11, 19, 94, 96, 98, 105, 113, 129, 137, y 145.

5 En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VL-CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 4, 12, 20, 100, 108, 130, 138, y 146. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VL-CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 5, 13, 21, 101, 109, 131,
10 139, y 147. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VL-CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 6, 14, 22, 102, 110, 132, 140, y 148.

 En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VH-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de
15 ident.: 1, una VH-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 2, una VH-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 3, una VL-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 4, una VL-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 5, y una VL-CDR3
20 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 6.

 En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VH-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 9, una VH-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec.

con núm. de ident.: 10, una VH-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 11, una VL-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 12, una VL-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 13, y una VL-CDR3
5 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 14.

En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VH-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 17, una VH-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 18, una VH-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos
10 establecida en la sec. con núm. de ident.: 19, una VL-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 20, una VL-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 21, y una VL-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 22.

En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VH-
15 CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 1, una VH-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 2, una VH-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 94, una VL-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 4, una VL-CDR2 que comprende
20 la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 5, y una VL-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 6.

En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VH-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de

ident.: 1, una VH-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 2, una VH-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 96, una VL-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 4, una VL-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 5, y una VL-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 6.

En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VH-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 1, una VH-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 2, una VH-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 98, una VL-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 4, una VL-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 5, y una VL-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 6.

En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VH-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 103, una VH-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 104, una VH-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 105, una VL-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 100, una VL-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 101, y una VL-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 102.

En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VH-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 111, una VH-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 112, una VH-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 113, una VL-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 108, una VL-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 109, y una VL-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 110.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 7. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 7.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos

aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 15. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 15.

5 En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos
10 aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 23. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 23.

 En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende
15 un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia
20 con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 95. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 95.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 97. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 97.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 99. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 99.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos

aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 106. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 106.

5 En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos
10 aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 114. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 114.

 En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende
15 un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia
20 con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 133. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 133.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 141. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 141.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 149. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 149.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos

aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 8. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 8.

5 En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos
10 aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 16. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 16.

 En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende
15 un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia
20 con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 24. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 24.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 107. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 107.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 115. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 115.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos

aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 134. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 134.

5 En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos
10 aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 142. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 142.

 En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende
15 un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia
20 con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 150. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 150.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 7, y una VL comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 8. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 7, y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 8.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 15, y una

VL comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con
5 núm. de ident.: 16. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 15, y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 16.

10 En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos
15 aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 23, y una VL comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente
20 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 24. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende la

secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 23, y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 24.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia
5 de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 95, y una
10 VL comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con
15 núm. de ident.: 8. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 95, y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 8.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende
20 un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos

aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 97, y una VL comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 16. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 97, y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 16.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 99, y una VL comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con

núm. de ident.: 24. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 99, y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 24.

5 En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos
10 aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 106, y una VL comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente
15 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 107. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 106, y una VL que
20 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 107.

 En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos

aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 114, y una

5 VL comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de

10 identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 115. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 114, y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 115.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende

15 un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia

20 con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 133, y una VL comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente

97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 134. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende la
5 secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 133, y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 134.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos
10 aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 141, y una VL comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente
15 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 142. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T
20 comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 141, y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 142.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 149, y una VL comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 150. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 149, y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 150.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 7, 15,

23, 95, 97, 99, 106, 114, 133, 141, y 149, y una VL comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 8, 16, 24, 107, 115, 134, 142, y 150. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 7, 15, 23, 95, 97, 99, 106, 114, 133, 141, y 149, y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 8, 16, 24, 107, 115, 134, 142, y 150.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 59, 60, y 61. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 59, 60 y 61.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende un dominio constante de cadena ligera

que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 62, 63, y 64. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 62, 63, y 64.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 8 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 59, 60, y 61. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec.

con núm. de ident.: 8 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 59, 60, y 61.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 8 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 62, 63, y 64. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 8 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 62, 63, y 64.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente

98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 16 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 59, 60, y 61. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 16 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 59, 60, y 61.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 16 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las

sec. con núms. de ident.: 62, 63, y 64. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 16 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 62, 63, y 64.

5 En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente
10 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 24 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos
15 aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 59, 60, y 61. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 24 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una
20 secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 59, 60, y 61.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente

85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 24 y un dominio constante de
5 cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las
10 sec. con núms. de ident.: 62, 63, y 64. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 24 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 62, 63, y 64.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un
15 brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de
20 aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 107 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos

aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 59, 60, y 61. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 107 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 59, 60, y 61.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 107 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 62, 63, y 64. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 107, y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 62, 63, y 64.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 115 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 59, 60, y 61. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 115 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 59, 60, y 61.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 115 y un dominio constante de

cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 62, 63, y 64. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 115, y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 62, 63, y 64.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 115 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 59, 60, y 61. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec.

con núm. de ident.: 115 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 59, 60, y 61.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 115 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 62, 63, y 64. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 115, y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 62, 63, y 64.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente

98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 115 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 59, 60, y 61. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 115 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 59, 60, y 61.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 134 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las

sec. con núms. de ident.: 62, 63, y 64. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 134, y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 62, 63, y 64.

5 En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente
10 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 142 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos
15 aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 59, 60, y 61. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 142 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una
20 secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 59, 60, y 61.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 59, 60, y 61.

al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 150 y un dominio constante de
5 cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las
10 sec. con núms. de ident.: 62, 63, y 64. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 150, y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 62, 63, y 64.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un
15 brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia
20 de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 8 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos

aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 60, 61, 63, y 64. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que
5 comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 8 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 60, 61, 63, y 64.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de
10 aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 16 y un dominio constante de
15 cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las
20 sec. con núms. de ident.: 60, 61, 63, y 64. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 16 y

un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 60, 61, 63, y 64.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 24 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 60, 61, 63, y 64. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 24 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 60, 61, 63, y 64.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos

aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 107 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos

5 aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 60, 61, 63, y 64. En algunos aspectos, una molécula activadora

10 de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 107 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 60, 61, 63, y 64.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un

15 brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia

20 de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 115 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos

aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 60, 61, 63, y 64. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que
5 comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 115 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 60, 61, 63, y 64.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de
10 aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 134 y un dominio constante de
15 cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las
20 sec. con núms. de ident.: 60, 61, 63, y 64. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 134

y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 60, 61, 63, y 64.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 142 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 60, 61, 63, y 64. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 142 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 60, 61, 63, y 64.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos

aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 150 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos

5 aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 60, 61, 63, y 64. En algunos aspectos, una molécula activadora

10 de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 150 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 60, 61, 63, y 64.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende

15 un brazo de unión al antígeno que comprende una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de

20 identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 65-80. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno comprende una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 65-80.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 7 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 65-80. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 7 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 65-80.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia

de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 15 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos
5 aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 65-80. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de
10 ident.: 15 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 65-80.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente
15 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 23 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos
20 aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos

seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 65-80. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 23 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 65-80.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 95 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 65-80. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 95 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 65-80.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 97 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 65-80. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 97 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 65-80.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia

de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 99 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos
5 aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 65-80. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de
10 ident.: 99 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 65-80.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente
15 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 106 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos
20 aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos

seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 65-80. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 106 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de sec. con núm. de ident.: 65-80.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 114 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 65-80. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 114 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 65-80.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 133 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 65-80. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 133 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 65-80.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia

de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 141 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 65-80. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 141 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 65-80.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 149 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos

seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 65-80. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 149 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 65-80.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 7 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 66, 67, 69, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 88, y 91.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente

98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 15 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 66, 67, 69, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 88, y 91.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 23 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 66, 67, 69, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 88, y 91.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de

aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 95 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 66, 67, 69, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 88, y 91.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 97 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente

99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 66, 67, 69, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 88, y 91.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 99 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 66, 67, 69, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 88, y 91.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 106 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos

aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 66, 67, 69, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 88, y 91.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 114 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 66, 67, 69, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 88, y 91.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 66, 67, 69, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 88, y 91.

98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 133 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 66, 67, 69, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 88, y 91.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 141 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 66, 67, 69, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 88, y 91.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que comprende una VH que comprende una secuencia de

aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 149 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 66, 67, 69, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 88, y 91.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende una cadena pesada que comprende una región de unión al antígeno STEAP2 fusionada a una región de unión a CD8. En algunos aspectos, el brazo de unión al antígeno comprende además una cadena ligera que comprende una región de unión a STEAP2.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 25. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión

a STEAP2 que comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 25.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena ligera que comprende una
5 secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 116. En
10 algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 116.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena ligera que comprende una
15 secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 117. En
20 algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 117.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 118. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 118.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 119. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 119.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos

aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 26. En
5 algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 26.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende una
10 secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 120. En
15 algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 120.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende una
20 secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia

con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 121. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 121.

5 En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos
10 aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 122. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 122.

15 En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos
20 aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 123. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión

a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 123.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende una
5 secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 124. En
10 algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 124.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende una
15 secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 125. En
20 algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 125.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 126. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 126.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 26, y una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 25. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de

unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 26, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 25.

5 **III. Brazo de unión de células T**

Una molécula activadora de células T descrita en la presente comprende al menos un brazo de unión de células T. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T descrita en la presente comprende dos brazos de unión de células T. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T comprende al menos un brazo
10 de unión de células T que se une a un antígeno CD3. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T comprende al menos un brazo de unión de células T que se une a un antígeno CD8. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T comprende al menos un brazo de unión de células T que se une a un antígeno CD3 y al menos un brazo de unión de células T que se une a un antígeno CD8. En algunos
15 aspectos, el brazo de unión de células T comprende un dominio variable pesado y un dominio variable de cadena ligera. En algunos aspectos, el brazo de unión de células T comprende solamente un dominio variable de cadena pesada.

En algunos aspectos, un brazo de unión de células T de las moléculas activadoras de células T descritas en la presente puede ser de cualquier formato, que incluye
20 un Fab, Fab', F (ab')₂, Fd, Fv, fragmento de una sola cadena variable (scFv), anticuerpo monocatenario, VHH, vNAR, nanocuerpo (anticuerpo de dominio único), o cualquier combinación de estos. En algunos aspectos, el brazo de unión al antígeno comprende un Fab. En algunos aspectos, el brazo de unión al antígeno comprende un VHH.

En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), en donde la VH comprende una VH-CDR1, una VH-CDR2, una VH-CDR3; y en donde la VL que comprende una VL-CDR1, una VL-CDR2, y una VL-CDR3.

5 En algunos aspectos, un brazo de unión de células T de la molécula activadora de células T es capaz de unirse a CD3. CD3 (grupo de diferenciación 3) es un complejo proteico compuesto por cuatro subunidades, la cadena CD3 γ , la cadena CD3 δ y dos cadenas CD3 ϵ . CD3 se asocia con el receptor de células T y la cadena ζ para generar una señal de activación en linfocitos T. Las moléculas activadoras de células T que se
10 dirigen a CD3 y un antígeno de la célula diana (o antígenos), p. ej., STEAP2 pueden forzar una interacción temporal entre la célula (o células) diana, p. ej., una célula cancerosa que expresa STEAP2 y una célula T, causando reticulación, activación de células T y posterior destrucción de células T dependientes de antígeno de la célula diana. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T se une de manera monovalente a la proteína
15 CD3 y el receptor de células T solo se reticula y se activa tras la unión de la célula diana.

En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende una VH-CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 36, 40, y 44. En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende una VH-CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos
20 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 37, 41, y 45. En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende una VH-CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 38, 42, y 46.

En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende una VL-CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 27 y 31. En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende una VL-CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 28 y 32. En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende una VL-CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 29 y 33.

En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende una VH-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 36, una VH-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 37, una VH-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 38, una VL-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 31, una VL-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 32, y una VL-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 33.

En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende una VH-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 36, una VH-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 37, una VH-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 38, una VL-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 27, una VL-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 28, y una VL-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 29.

En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende una VH-
CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de
ident.: 40, una VH-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la
sec. con núm. de ident.: 41, una VH-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos
5 establecida en la sec. con núm. de ident.: 42, una VL-CDR1 que comprende la secuencia
de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 31, una VL-CDR2 que comprende
la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 32, y una VL-CDR3
que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 33.

En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende una VH-
10 CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de
ident.: 40, una VH-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la
sec. con núm. de ident.: 41, una VH-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos
establecida en la sec. con núm. de ident.: 42, una VL-CDR1 que comprende la secuencia
de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 27, una VL-CDR2 que comprende
15 la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 28, y una VL-CDR3
que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 29.

En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende una VH-
CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de
ident.: 44, una VH-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la
20 sec. con núm. de ident.: 45, una VH-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos
establecida en la sec. con núm. de ident.: 46, una VL-CDR1 que comprende la secuencia
de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 31, una VL-CDR2 que comprende

la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 32, y una VL-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 33.

En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende una VH-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 44, una VH-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 45, una VH-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 46, una VL-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 27, una VL-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 28, y una VL-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 29.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 39. En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 39.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente

95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 43. En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende una VL que comprende
5 una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 43.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente
10 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 47. En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 47.

15 En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos
20 aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 34. En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 34.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 30. En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 30.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 39, y una VL comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 34.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una VH que comprende una secuencia de

aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 39, y una VL comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 30.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 43, y una VL comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 34.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 43, y una VL comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 30.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 47, y una VL comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos

aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 34.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 47, y una VL comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 30.

En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende las VH-CDR1, VH-CDR2 y VH-CDR3 presentes en la región VH que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 39; y las VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 presentes en la región VL que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 34.

En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende las VH-CDR1, VH-CDR2 y VH-CDR3 presentes en la región VH que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 39; y las VL-CDR1, VL-CDR2 y

VL-CDR3 presentes en la región VL que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 30.

En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende las VH-CDR1, VH-CDR2 y VH-CDR3 presentes en la región VH que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 43; y las VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 presentes en la región VL que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 34.

En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende las VH-CDR1, VH-CDR2 y VH-CDR3 presentes en la región VH que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 43; y las VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 presentes en la región VL que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 30.

En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende las VH-CDR1, VH-CDR2 y VH-CDR3 presentes en la región VH que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 47; y las VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 presentes en la región VL que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 34.

En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende las VH-CDR1, VH-CDR2 y VH-CDR3 presentes en la región VH que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 47; y las VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 presentes en la región VL que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 30.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 59, 60, y 61. En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 59, 60 y 61.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 62, 63, y 64. En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 62, 63, y 64.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente

85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 34 y un dominio constante de
5 cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos
10 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 59, 60, y 61.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos
15 aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 34 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente
20 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 62, 63, y 64.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 30 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 59, 60, y 61.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 30 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos

aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 62, 63, y 64.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un
5 brazo de unión de células T que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia
10 de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 34 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos
15 aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 60, 61, 63, y 64.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un
brazo de unión de células T que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente
20 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 30 y un dominio constante de

cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 60, 61, 63, y 64.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 65-80. En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 65-80.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 39 y una

región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 65-80.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 43 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 65-80.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 65-80.

95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 47 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 65-80.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 39 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 66, 67, 69, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, y 80.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 43 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 66, 67, 69, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, y 80.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 47 y una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos

aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 66, 67, 69, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, y 80.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un
5 brazo de unión de células T que comprende una cadena pesada que comprende una
secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos
aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente
95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos
aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia
10 con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 81 o 82.
En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de
unión de células T que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia
de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 81 o 82.

En algunos aspectos, uno de los brazos de unión a células T es capaz de
15 unirse a CD8. CD8 (grupo de diferenciación 8) es un dímero que consiste en un par de
cadenas CD8. La forma más común de CD8 está compuesta por una cadena CD8- α y
CD8- β . CD8 sirve como el coreceptor en las células T restringidas a MCHI y actúa para
mejorar la sensibilidad al antígeno de las células T CD8+ al unirse a una región en gran
parte invariante de MHCI en un sitio distinto de donde se une el receptor de células T.

20 En algunas modalidades, una molécula activadora de células T
comprende un brazo de unión de células T que es capaz de unirse a CD3 y un brazo
de unión de células T es capaz de unirse a CD8.

En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende una VH-CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 48 y 84. En algunos aspectos, el brazo de unión de células T comprende una VH-CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 49 y 85. En algunos aspectos, el brazo de unión de células T comprende una VH-CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 50 y 86.

En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende una VL-CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 51. En algunos aspectos, en donde el brazo de unión de células T comprende una VL-CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 52. En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende una VL-CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 53.

En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende una VH-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 48, una VH-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 49, una VH-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 50, una VL-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 51, una VL-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 52, y una VL-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 53.

En algunos aspectos, el brazo de unión de células T comprende una VH-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 84, una secuencia VH-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 85, y una VH-CDR3 que comprende la
5 secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 86. En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende las VH-CDR1, VH-CDR2 y VH-CDR3 presentes en la región VHH que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 83.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende
10 un brazo de unión de células T que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia
15 con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 56. En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 56.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una VL que comprende una secuencia
20 de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia

con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 54. En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 54.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un
5 brazo de unión de células T que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia
10 de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 56, y una VL comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia
15 con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 54.

En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende las VH-CDR1, VH-CDR2 y VH-CDR3 presentes en la región VH que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 56; y las VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 presentes en la región VL que tiene la secuencia de aminoácidos establecida
20 en la sec. con núm. de ident.: 54.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente

80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec.

5 con núms. de ident.: 62, 63, y 64. En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 62, 63, y 64.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende un dominio constante de cadena ligera
10 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec.
15 con núms. de ident.: 59, 60, y 61. En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 59, 60 y 61.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una VL que comprende una secuencia de
20 aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia

de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 54 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 62, 63, y 64. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 54 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 62, 63, y 64.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 54 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos

seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 59, 60, y 61. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 54 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una
5 secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 59, 60, y 61.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos
10 aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 57, 65, 66, y 67. En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia
15 de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 57, 65, 66, y 67.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión de células T que comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente
20 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 83. En

algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 83.

IV. Pares de carga

5 Los términos “par(es) de carga” y “mutación(es) de carga” se usan indistintamente en la presente y se refieren a aminoácidos cargados de manera contraria, p. ej., un residuo de aminoácido cargado positivamente y un residuo de aminoácido cargado negativamente, uno de los cuales se ubica en una región de cadena ligera (p. ej., dominio de cadena ligera constante) y el otro en una región de cadena pesada (p. ej., región de

10 cadena pesada constante 1 (CH1)) de un brazo de unión al antígeno y/o células T, ubicado en posiciones destinadas a promover la asociación de las cadenas ligera y pesada. Por “par de carga lambda”, se entiende un par de carga donde un residuo de aminoácido cargado positiva o negativamente se ubica en una cadena ligera lambda (p. ej., CL λ). Por “par de carga kappa”, se entiende un par de carga donde el residuo de aminoácido cargado positiva

15 o negativamente en la cadena ligera se ubica en una cadena ligera kappa (p. ej., CL κ).

Sin querer limitarnos a la teoría, se cree que los residuos de aminoácidos con carga opuesta en el par de carga aumentan la atracción de la cadena pesada a la cadena ligera en una inmunoglobulina y/o brazo de unión de células T, promoviendo de esta manera la formación de la inmunoglobulina y/o el brazo de unión de célula T

20 con la cadena pesada y ligera correctas.

Al menos uno de los residuos de aminoácidos del par de carga puede ser diseñado por ingeniería genética en la inmunoglobulina, y/o el brazo de unión de células T (es decir, al menos un residuo de aminoácido en el par no es un residuo de

aminoácido silvestre). En algunos aspectos, ambos residuos de aminoácidos en el par de carga se diseñan en la inmunoglobulina y/o el brazo de unión de células T (es decir, ambos residuos de aminoácidos en el par no son residuos de aminoácidos silvestre).

En algunas modalidades, el residuo de aminoácido cargado positivamente en el par de carga se ubica en la cadena ligera y el residuo de aminoácido cargado negativamente en el par de carga se ubica en la cadena pesada correspondiente. En otras modalidades, el residuo de aminoácido cargado negativamente se ubica en la cadena ligera y el residuo de aminoácido cargado positivamente en el par de carga se ubica en la cadena pesada correspondiente.

Los residuos de aminoácidos del par de carga son típicamente naturales. Los residuos de aminoácidos cargados positivamente naturales de acuerdo con la presente descripción incluyen arginina, lisina e histidina. Los residuos de aminoácidos cargados negativamente naturales de acuerdo con la presente descripción incluyen ácido glutámico, serina, treonina y ácido aspártico. Aunque la serina y la treonina frecuentemente se describen en la técnica como ‘no cargadas’, tienen un punto isoeléctrico por debajo de 6 y, por lo tanto, están parcialmente cargadas negativamente a pH neutro. Para los fines de los pares de carga descritos en la presente, serina y treonina son ejemplos de residuos de aminoácidos cargados negativamente (junto con ácido glutámico y ácido aspártico).

En algunos aspectos, un par de carga comprende un residuo de aminoácido cargado positivamente seleccionado de arginina, lisina o histidina ubicado en una de las posiciones en el par de carga y un residuo de aminoácido cargado negativamente seleccionado de ácido aspártico, ácido glutámico, serina o treonina

ubicado en la otra posición en el par de carga. Por ejemplo, el par de carga puede comprender una cualquiera de los siguientes pares de residuos de aminoácidos:

arginina y ácido aspártico;

arginina y ácido glutámico;

5 arginina y serina;

arginina y treonina;

lisina y ácido aspártico;

lisina y ácido glutámico;

lisina y serina;

10 lisina y treonina;

histidina y ácido aspártico;

histidina y ácido glutámico;

histidina y serina; y

histidina y treonina.

15 *Pares de carga lambda*

Los pares de carga lambda, como se ejemplifican en la presente, pueden introducirse en varias posiciones para mejorar el emparejamiento de las cadenas ligeras y pesadas correctas en el brazo de unión al antígeno y/o de células T.

En algunos aspectos, un par de carga lambda comprende un residuo de
20 aminoácido cargado positiva o negativamente en la posición 117, 119, 134, 136 o 178 de la región lambda constante de cadena ligera (CL λ). En algunos aspectos, un par de carga lambda comprende un residuo de aminoácido cargado positiva o negativamente

en la posición 141, 185, 128, 145, 183, 185, 173, o 187 del dominio CH1. Como se señaló en otra parte, la numeración es de acuerdo con la numeración de EU.

En algunos aspectos, los pares de carga lambda se ubican en uno o más de los siguientes pares de posiciones:

- 5 (iv) posición 117 en la CL λ y posición 141 en el CH1;
- (ii) posición 117 en la CL λ y posición 185 en el CH1;
- (iii) posición 119 en la CL λ y posición 128 en el CH1;
- (iv) posición 134 en la CL λ y posición 128 en el CH1;
- (v) posición 134 en la CL λ y posición 145 en el CH1;
- 10 (vi) posición 134 en la CL λ y posición 183 en el CH1;
- (vii) posición 136 en la CL λ y posición 185 en el CH1;
- (viii) posición 178 en la CL λ y posición 173 en el dominio CH1; y
- (ix) posición 117 en la CL λ y posición 187 en el CH1.

En algunos aspectos, el par de carga lambda se ubica en la posición 117 en la CL λ y la posición 141 en el CH1. Por ejemplo, el par de carga lambda se puede seleccionar de la siguiente lista:

- arginina en la posición 117 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 141 del CH1;
- arginina en la posición 117 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 141 del CH1;
- arginina en la posición 117 de la CL λ y serina en la posición 141 del CH1;
- 20 arginina en la posición 117 de la CL λ y treonina en la posición 141 del CH1;
- lisina en la posición 117 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 141 del CH1;
- lisina en la posición 117 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 141 del CH1;
- lisina en la posición 117 de la CL λ y serina en la posición 141 del CH1; y

lisina en la posición 117 de la CL λ y treonina en la posición 141 del CH1.

En algunos aspectos, se selecciona un par de carga lambda de cualquiera de a. a f. de la lista anterior. En algunos aspectos, se selecciona un par de carga lambda de una cualquiera de a. a e. de la lista anterior. En algunos aspectos, se selecciona un par de carga lambda de una cualquiera de a., b., y e. de la lista anterior. En algunos aspectos, un par de carga lambda es a.

En algunos aspectos, un par de carga lambda se ubica en la posición 117 en la CL λ y la posición 185 en el CH1. Por ejemplo, se puede seleccionar un par de carga lambda de la siguiente lista:

- 10 arginina en la posición 117 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 185 del CH1;
- arginina en la posición 117 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 185 del CH1;
- arginina en la posición 117 de la CL λ y serina en la posición 185 del CH1;
- arginina en la posición 117 de la CL λ y treonina en la posición 185 del CH1;
- lisina en la posición 117 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 185 del CH1;
- 15 lisina en la posición 117 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 185 del CH1;
- lisina en la posición 117 de la CL λ y serina en la posición 185 del CH1; y
- lisina en la posición 117 de la CL λ y treonina en la posición 185 del CH1.

En algunos aspectos, un par de carga lambda se ubica en la posición 119 en la CL λ y la posición 128 en el dominio CH1. Por ejemplo, se puede seleccionar un par de carga lambda de la siguiente lista:

- arginina en la posición 119 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 128 del CH1;
- arginina en la posición 119 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 128 del CH1;
- arginina en la posición 119 de la CL λ y serina en la posición 128 del CH1;

arginina en la posición 119 de la CL λ y treonina en la posición 128 del CH1;
 lisina en la posición 119 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 128 del CH1;
 lisina en la posición 119 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 128 del CH1;
 lisina en la posición 119 de la CL λ y serina en la posición 128 del CH1; y

- 5 lisina en la posición 119 de la CL λ y treonina en la posición 128 del CH1.

En algunos aspectos, un par de carga lambda se ubica en la posición 134 en la CL λ y la posición 128 en el dominio CH1. Por ejemplo, se puede seleccionar un par de carga lambda de la siguiente lista:

- arginina en la posición 134 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 128 del CH1;
- 10 arginina en la posición 134 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 128 del CH1;
- arginina en la posición 134 de la CL λ y serina en la posición 128 del CH1;
- arginina en la posición 134 de la CL λ y treonina en la posición 128 del CH1;
- lisina en la posición 134 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 128 del CH1;
- lisina en la posición 134 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 128 del CH1;
- 15 lisina en la posición 134 de la CL λ y serina en la posición 128 del CH1; y
- lisina en la posición 134 de la CL λ y treonina en la posición 128 del CH1.

En algunos aspectos, un par de carga lambda se ubica en la posición 134 en la CL λ y la posición 145 en el dominio CH1. Por ejemplo, se puede seleccionar un par de carga lambda de la siguiente lista:

- 20 arginina en la posición 134 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 145 del CH1;
- arginina en la posición 134 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 145 del CH1;
- arginina en la posición 134 de la CL λ y serina en la posición 145 del CH1;
- arginina en la posición 134 de la CL λ y treonina en la posición 145 del CH1;

lisina en la posición 134 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 145 del CH1;

lisina en la posición 134 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 145 del CH1;

lisina en la posición 134 de la CL λ y serina en la posición 145 del CH1; y

lisina en la posición 134 de la CL λ y treonina en la posición 145 del CH1.

- 5 En algunos aspectos, un par de carga lambda se ubica en la posición 134 en la CL λ y la posición 183 en el dominio CH1. Por ejemplo, se puede seleccionar un par de carga lambda de la siguiente lista:

arginina en la posición 134 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 183 del CH1;

arginina en la posición 134 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 183 del CH1;

- 10 arginina en la posición 134 de la CL λ y serina en la posición 183 del CH1;

arginina en la posición 134 de la CL λ y treonina en la posición 183 del CH1;

lisina en la posición 134 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 183 del CH1;

lisina en la posición 134 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 183 del CH1;

lisina en la posición 134 de la CL λ y serina en la posición 183 del CH1; y

- 15 lisina en la posición 134 de la CL λ y treonina en la posición 183 del CH1.

En algunos aspectos, un par de carga lambda es una lisina en la posición 134 de la CL λ , y un ácido aspártico o una serina en la posición 183 del dominio CH1.

- En algunos aspectos, un par de carga lambda se ubica en la posición 136 en la CL λ y la posición 185 en el dominio CH1. Por ejemplo, se puede seleccionar un
20 par de carga lambda de la siguiente lista:

arginina en la posición 136 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 185 del CH1;

arginina en la posición 136 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 185 del CH1;

arginina en la posición 136 de la CL λ y serina en la posición 185 del CH1;

arginina en la posición 136 de la CL λ y treonina en la posición 185 del CH1;
 lisina en la posición 136 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 185 del CH1;
 lisina en la posición 136 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 185 del CH1;
 lisina en la posición 136 de la CL λ y serina en la posición 185 del CH1; y

- 5 lisina en la posición 136 de la CL λ y treonina en la posición 185 del CH1.

En algunos aspectos, un par de carga lambda se ubica en la posición 178 en la CL λ y la posición 173 en el dominio CH1. Por ejemplo, se puede seleccionar un par de carga lambda de la siguiente lista:

- arginina en la posición 178 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 173 del CH1;
- 10 arginina en la posición 178 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 173 del CH1;
- arginina en la posición 178 de la CL λ y serina en la posición 173 del CH1;
- arginina en la posición 178 de la CL λ y treonina en la posición 173 del CH1;
- lisina en la posición 178 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 173 del CH1;
- lisina en la posición 178 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 173 del CH1;
- 15 lisina en la posición 178 de la CL λ y serina en la posición 173 del CH1; y
- lisina en la posición 178 de la CL λ y treonina en la posición 173 del CH1.

- En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno y/o células T que comprende un par de carga lambda comprende más de un par de carga lambda. Por ejemplo, un primer brazo de unión al antígeno y/o células T puede comprender dos,
 - 20 tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o nueve pares de carga lambda en las posiciones (i) a (ix) descritas anteriormente.

En algunos aspectos, un primer brazo de unión al antígeno y/o de células T comprende un par de carga kappa y un segundo brazo de unión al antígeno y/o un

segundo brazo de unión de células T ambos comprenden pares de carga lambda, en donde los residuos de aminoácidos cargados ubicados en un segundo dominio CH1 de unión al antígeno y CL λ son la carga opuesta a los ubicados en un segundo dominio CH1 de unión de células T y CL λ .

5 En algunos aspectos ilustrativos, un residuo de aminoácido cargado positivamente en el par de carga lambda se ubica en una cadena ligera y el residuo de aminoácido cargado negativamente en el par de carga lambda se ubica en una cadena pesada. En algunos aspectos, un residuo de aminoácido cargado negativamente se ubica en una cadena ligera y un residuo de aminoácido cargado positivamente en el
10 par de carga lambda se ubica en una cadena pesada.

Pares de carga kappa

En las moléculas activadoras de células T descritas en la presente, al menos un brazo de unión al antígeno y/o de células T comprende un par de carga kappa. Como se describió anteriormente, los pares de carga kappa se refieren a un
15 residuo de aminoácido cargado positivamente y un residuo de aminoácido cargado negativamente, uno de los cuales se ubica en una cadena ligera kappa (p. ej., CLk) y el otro en una cadena pesada (p. ej., CH1) de un brazo de unión al antígeno y/o de células T, ubicado en posiciones destinadas a promover la asociación de una cadena ligera y CH1 de un segundo brazo de unión al antígeno y/o de células T.

20 En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno y/o de células T que contienen una CLk comprende un par de carga kappa ubicado en la posición 133 en la CLk y la posición 183 en la segunda CH1. En algunos aspectos, un residuo de aminoácido cargado negativamente en un par de carga kappa está en la posición 133

de la CLk y un residuo de aminoácido cargado positivamente en un par de carga kappa 183 de la segunda CH1. En algunos aspectos, un residuo de aminoácido cargado positivamente en un par de carga kappa está en la posición 133 de la CLk y un residuo de aminoácido cargado negativamente en un par de carga kappa 183 de la segunda CH1. En algunos aspectos, un residuo de aminoácido cargado negativamente (p. ej., en la posición 133 de la CLk) es un ácido glutámico, y en donde un residuo de aminoácido cargado positivamente (p. ej., en la posición 183 de la segunda CH1) es una lisina. Como se señaló, esta numeración es de acuerdo a la numeración EU.

En algunos aspectos, un segundo brazo de unión al antígeno y un segundo brazo de unión de células T comprenden ambos un par de carga kappa. En algunos aspectos, un primer brazo de unión al antígeno comprende un par de carga kappa y un segundo brazo de unión al antígeno y un segundo brazo de unión de células T comprenden un par de carga lambda.

En algunos aspectos, un residuo de aminoácido cargado positivamente en un par de carga kappa en un segundo brazo de unión al antígeno se ubica en una segunda CH1 y un residuo de aminoácido cargado negativamente ubicado en una segunda cadena ligera; y un residuo de aminoácido cargado positivamente en un par de carga kappa en el segundo brazo de unión de células T se ubica en una tercera cadena ligera y el residuo de aminoácido cargado negativamente ubicado en una tercera CH1. En algunos aspectos, un residuo de aminoácido cargado positivamente en un par de carga kappa en un segundo brazo de unión al antígeno se ubica en una segunda cadena ligera y un residuo de aminoácido cargado negativamente ubicado en un segundo CH1; y un residuo de aminoácido cargado positivamente en un par de

carga kappa en un segundo brazo de unión al antígeno se ubica en una tercera CH1 y un residuo de aminoácido cargado negativamente ubicado en la cadena ligera

En algunos aspectos, un primer brazo de unión al antígeno comprende un par de carga lambda que comprende un residuo de aminoácido cargado positivamente y un residuo de aminoácido cargado negativamente ubicado en la interfaz entre la primera CH1 y la CL λ ; un segundo brazo de unión al antígeno comprende un par de carga kappa que comprende un residuo de aminoácido cargado positivamente y un residuo de aminoácido cargado negativamente ubicado en la interfaz entre la segunda CH1 y la CL κ de la segunda cadena ligera; y un segundo brazo de unión de células T comprende un par de carga kappa que comprende un residuo de aminoácido cargado positivamente y un residuo de aminoácido cargado negativamente ubicado en la interfaz entre la tercera CH1 y la CL κ de la tercera cadena ligera, y en donde los residuos de aminoácidos cargados ubicados en la tercera CH1 y la CL κ de la tercera cadena ligera son la carga opuesta a los ubicados en la segunda CH1 y la CL κ de la segunda cadena ligera.

En otros aspectos, un primer brazo de unión al antígeno contiene un par de carga kappa y un segundo brazo de unión al antígeno y un segundo brazo de unión de células T contienen pares de carga lambda cargados de manera contraria. En algunos aspectos, un primer brazo de unión al antígeno comprende un par de carga kappa que comprende un residuo de aminoácido cargado positivamente y un residuo de aminoácido cargado negativamente ubicado en la interfaz entre la primera CH1 y la CL κ ; un segundo brazo de unión al antígeno comprende un par de carga lambda que comprende un residuo de aminoácido cargado positivamente y un residuo de aminoácido cargado negativamente ubicado en la interfaz entre la segunda CH1 y la CL λ de la segunda

cadena ligera; y un segundo brazo de unión de células T comprende un par de carga lambda que comprende un residuo de aminoácido cargado positivamente y un residuo de aminoácido cargado negativamente ubicado en la interfaz entre una tercera CH1 y una CL λ de una tercera cadena ligera, y en donde los residuos de aminoácidos cargados
5 ubicados en una tercera CH1 y la CL λ de una tercera cadena ligera son la carga opuesta a los ubicados en una segunda CH1 y la CL λ de la segunda cadena ligera.

Por ejemplo, un par de carga en un segundo brazo de unión al antígeno puede formarse a partir de un residuo de aminoácido cargado positivamente en una segunda CH1 y un residuo de aminoácido cargado negativamente en una segunda
10 cadena ligera, y un par de carga kappa en un segundo brazo de unión de células T puede formarse a partir de un residuo de aminoácido cargado negativamente en una tercera CH1 y un residuo de aminoácido cargado positivamente en una tercera cadena ligera.

Alternativamente, el par de carga en un segundo brazo de unión al antígeno puede formarse a partir de un residuo de aminoácido cargado negativamente en una
15 segunda CH1 y un residuo de aminoácido cargado positivamente en una segunda cadena ligera, y un par de carga kappa en un segundo brazo de unión de células T puede formarse a partir de un residuo de aminoácido cargado positivamente en una tercera CH1 y un residuo de aminoácido cargado negativamente en una tercera cadena ligera.

Como se describe en los ejemplos, se conocen varios métodos que
20 pueden usarse para determinar el emparejamiento correcto de la cadena ligera. Estos incluyen enfoques basados en espectrometría de masas que se pueden usar para establecer la asociación de la cadena pesada/ligera correcta. En algunos aspectos, cuando las moléculas activadoras de células T contienen una mezcla de cadenas

ligeras kappa y lambda, la relación de cadenas ligeras kappa y lambda en la molécula activadora de células T ensamblada se puede determinar usando electroforesis basada en microfluidos como una lectura de la relación de cadena ligera correcta.

Por consiguiente, en algunos aspectos, la molécula activadora de células T que contiene el par de carga lambda exhibe un emparejamiento de cadena ligera correcto mejorado cuando se compara con una molécula activadora de células T equivalente que carece del par de carga lambda. En algunos aspectos, el anticuerpo trivalente que contiene el par de carga lambda exhibe una relación correcta de cadena ligera superior al 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % (p. ej., según se determina usando un método de electroforesis basado en microfluidos), opcionalmente después de que la molécula activadora de células T se haya purificado usando purificación de afinidad de cadena ligera.

Como se describe en la presente, se pueden usar técnicas tales como cromatografía de afinidad de cadena ligera que utiliza resinas de afinidad específicas para CL κ o CL λ para purificar selectivamente moléculas activadoras de células T basado en su cadena ligera. Los ejemplos de tales resinas de afinidad incluyen las resinas LambdaFabSelect y KappaSelect disponibles en GE Healthcare. Tales métodos se pueden usar para purificar selectivamente moléculas activadoras de células T que contienen tanto CL κ como CL λ y, por lo tanto, pueden usarse para mejorar la producción de moléculas activadoras de células T.

20

V. Disulfuros diseñados

En algunos aspectos, las moléculas activadoras de células T contienen disulfuros diseñados además de los pares de carga. Por “disulfuros diseñados” se

entiende que un enlace disulfuro intercatenario nativo en la interfaz CH1-CL (p. ej., en 220 del CH1 y 212 de la LC) de al menos uno de un primer brazo de unión al antígeno, un segundo brazo de unión al antígeno, un primer brazo de unión de células T o un segundo brazo de unión de células T ha sido reemplazado por un disulfuro intercatenario diseñado (no nativo), mientras que el otro brazo de unión o contienen el enlace disulfuro intercatenario nativo en la interfaz CH1-CL. Un disulfuro diseñado se forma típicamente diseñando cisteínas en la CL de una cadena ligera y el dominio CH1 de la cadena pesada correspondiente y reemplazando las cisteínas que normalmente forman el disulfuro intercatenario. La descripción relacionada con la introducción de disulfuro diseñado en anticuerpos con el fin de promover la heterodimerización puede encontrarse, p. ej., en la patente de los EE. UU. núm. 9.527.927 y Mazor, 2015, los cuales se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

La formación de enlaces disulfuro entre residuos de cisteína ocurre durante el plegamiento de muchas proteínas que entran en la vía secretora. A medida que la cadena polipeptídica colapsa, las cisteínas traídas en proximidad pueden formar enlaces covalentes durante un proceso catalizado por miembros de la familia de la proteína disulfuro isomerasa. El término “enlace disulfuro” o “enlazado con disulfuro” como se usa en la presente, se refiere al enlace covalente único formado a partir del acoplamiento de grupos tiol, especialmente de residuos de cisteína. En algunos aspectos, el enlace covalente entre dos cisteínas es entre los dos átomos de azufre de cada residuo. No obstante, dependiendo del ambiente, no todas las especies de proteínas pueden tener un disulfuro presente en todo momento, por ejemplo, en caso de reducción de disulfuro. Por lo tanto, el término “enlace disulfuro” o “enlazado con disulfuro” (ya sea nativo o

diseñado), en algunos aspectos, también se refiere a la presencia de dos residuos de cisteína que son capaces de formar un enlace disulfuro, independientemente de si están realmente vinculados o no en ese punto individual en el tiempo.

En algunos aspectos, un enlace disulfuro entre una cadena ligera y CH1 en
5 al menos uno de los brazos de unión al antígeno y/o de células T es capaz de formarse entre un par de cisteínas diseñadas en la cadena ligera y el dominio CH1 de ese brazo de unión al antígeno y/o de células T. En aspectos, un enlace disulfuro entre una cadena ligera y CH1 en dos de los brazos de unión (p. ej., un primer y un segundo brazo de unión al antígeno, un primer y segundo brazos de unión de células T, un primer brazo de unión
10 al antígeno y un primer brazo de unión de células T, o un segundo brazo de unión al antígeno y un segundo brazo de unión de células T) es capaz de formarse entre un par de cisteínas diseñadas en la cadena ligera y CH1 de esos dos brazos de unión.

En algunos aspectos, un enlace disulfuro entre una primera cadena ligera y una CH1 es capaz de formarse entre un par de cisteínas diseñadas en la primera
15 cadena ligera y la primera CH1. En algunos aspectos, un enlace disulfuro entre una tercera cadena ligera y una tercera CH1 es capaz de formarse entre un par de cisteínas diseñadas en la tercera cadena ligera y la tercera CH1. Como se describió anteriormente, las cadenas ligeras pueden comprender una CL λ o una CL κ . En algunos aspectos, un par de cisteínas diseñadas en la CL λ y CH1 se ubican en la posición 122
20 de la CL λ y la posición 126 del CH1, y en donde la misma CL λ comprende un residuo no cisteína en la posición 212 y el mismo CH1 comprende un residuo no cisteína en la posición 220. En algunos aspectos, los residuos no cisteína son valinas.

En algunos aspectos, un par de cisteínas diseñadas en una región kappa de cadena ligera constante (CLk) y CH1 se ubican en la posición 121 de la CLk y la posición 126 del CH1, y en donde la misma CLk comprende un residuo no cisteína en la posición 214 y el mismo CH1 comprende un residuo no cisteína en la posición 220.

- 5 En algunas modalidades, los residuos no cisteína son valinas.

En algunos aspectos, un enlace disulfuro entre una primera cadena ligera y la primera CH1 es capaz de formarse entre un par de cisteínas diseñadas en la primera cadena ligera y la primera CH1, un enlace disulfuro formado entre una segunda cadena ligera y una segunda CH1 se forma entre un par de cisteínas nativas, y un enlace
10 disulfuro formado entre una tercera cadena ligera y una tercera CH1 es o bien: formado entre un par de cisteínas nativas; o capaz de formarse entre un par de cisteínas diseñadas en el tercer polipéptido de cadena ligera y el tercer polipéptido de cadena pesada, en donde el par de cisteínas insertadas en los terceros polipéptidos de cadena ligera y pesada están en diferentes posiciones de residuos de aminoácidos con respecto
15 al par de cisteínas insertadas en los primeros polipéptidos de cadena ligera y pesada.

En algunos aspectos, un enlace disulfuro entre una primera cadena ligera y la primera CH1 es capaz de formarse entre un par de cisteínas diseñadas en la posición 122 de la CL λ y la posición 126 de la primera CH1, en donde la CL λ comprende un residuo no cisteína en la posición 212 y la primera CH1 comprende un residuo no
20 cisteína en la posición 220; un enlace disulfuro formado entre una segunda cadena ligera y la segunda CH1 se forma entre un par de cisteínas nativas; y un enlace disulfuro capaz de formarse entre una tercera cadena ligera y una tercera CH1 es capaz de formarse entre un par de cisteínas diseñadas en la posición 121 de la CLk y la posición

126 de la primera CH1, en donde la CLk comprende un residuo no cisteína en la posición 214 y la primera CH1 comprende un residuo no cisteína en la posición 220.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un primer brazo de unión al antígeno con un par de carga lambda como se describió anteriormente y un disulfuro diseñado, un segundo brazo de unión al antígeno con un par de carga kappa como se describió anteriormente y un disulfuro nativo, y un primer brazo de unión de células T con un par de carga kappa como se describió anteriormente y un disulfuro diseñado.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende otras combinaciones de pares de carga y disulfuros diseñados. En algunos aspectos, un primer brazo de unión al antígeno comprende un par de carga lambda y disulfuros nativos, y un primer y segundo brazos de unión a células T comprenden un par de carga kappa y disulfuros diseñados. En algunos aspectos, un primer brazo de unión de células T comprende un par de carga kappa y disulfuros diseñados, y un primer y segundo brazos de unión al antígeno comprenden el par de carga lambda y disulfuros nativos. En algunos aspectos, un segundo brazo de unión al antígeno comprende un par de carga kappa y disulfuros nativos, y un primer y segundo brazo de unión de células T comprenden los pares de carga lambda y los disulfuros diseñados.

VI. Modificaciones de la región Fc

En algunos aspectos, un primer y segundo brazo de unión al antígeno comprenden además una primera y segunda región Fc (es decir, que comprenden además las regiones CH2 y CH3 de una cadena pesada).

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende una o más modificaciones en uno o más de los dominios CH1, CH2 y CH3 que promueven la formación de una molécula activadora de células T multivalente al facilitar el emparejamiento de la primera y segunda regiones Fc. En algunos aspectos, una

5 molécula activadora de células T comprende una modificación Fc de Botones en Ojales (KiH) basada en sustituciones de aminoácidos individuales en los dominios CH3 que promueven la heterodimerización de la cadena pesada como se describe en Ridgway, 1996. La CH3 de cadena pesada de la variante de botón tiene un aminoácido pequeño se ha sustituido por uno más grande, generando de esta manera una protuberancia

10 (botón) en la superficie de dicho dominio CH3, y la variante de ojal tiene un aminoácido grande se ha sustituido por uno más pequeño generando así una cavidad (ojal) en la superficie de dicho dominio CH3. También pueden introducirse modificaciones adicionales para estabilizar la asociación entre las cadenas pesadas.

En algunos aspectos, las modificaciones de CH3 para potenciar la

15 heterodimerización incluyen, por ejemplo, mutaciones de “ojal” Y407V/T366S/L368A en una región Fc y mutación de “botón” T366W en la otra región Fc. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T incluye además una mutación estabilizadora de cistina Y349C (p. ej., en la región Fc con la mutación “ojal”) y la mutación estabilizadora S354C en la otra región Fc (p. ej., en la región Fc con la

20 mutación “botón”).

En algunos aspectos, una sustitución para generar un botón es una sustitución por triptófano en la posición 366 y una sustitución para generar un ojal es una o más de las siguientes:

- iv) una sustitución por valina en la posición 407;
- ii) una sustitución por serina en la posición 366; y
- iii) una sustitución por alanina en la posición 368.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un “botón” presente en un primer brazo de unión al antígeno que contiene un par de carga lambda y un ojal en un segundo brazo de unión al antígeno que contiene uno de los pares de carga kappa. Sin embargo, también se contempla específicamente la disposición opuesta, es decir, donde el “ojal” está presente en un CH3 de un primer brazo de unión al antígeno y/o de células T y el “botón” está presente en un CH3 de un segundo brazo de unión al antígeno y/o de células T.

Otros ejemplos de modificación de CH3 para potenciar la heterodimerización se describen en, p. ej., la Tabla 1 de Brinkmann y Kontermann, 2017 MABS 9 (2), 182-212, que se incorpora específicamente en la presente como referencia.

Por ejemplo, la única región Fc puede incluir una modificación para permitir la elución fraccionada por cromatografía de proteína A como se describe en Tustian, 2016. Brevemente, una de las regiones Fc puede comprender una modificación que extirpan la unión a la proteína A (denominado Fc*), permitiendo la purificación selectiva de un producto multivalente heterodimérico FcFc*. Ejemplos de modificaciones adecuadas para generar una región Fc* incluyen la sustitución de H435 con arginina e Y436 con fenilalanina.

Otras modificaciones de Fc que se pueden usar además de las usadas para potenciar la heterodimerización son aquellas que reducen o abrogan la unión de una molécula activadora de células T a uno o más receptores Fcγ, tales como FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIII y/o para complementar. Tales mutaciones reducen o abrogan las

funciones efectoras de Fc. Se conocen mutaciones para reducir o abrogar la unión de la molécula de anticuerpo a uno o más receptores Fc γ y complemento e incluyen la “triple mutación” o “TM” de L234F/L235E/P331S descrita por ejemplo en Organesyan, 2008.

En algunos aspectos, un primer brazo de unión al antígeno comprende un
5 par de carga lambda y una primera región Fc, un enlace disulfuro entre una primera
cadena ligera y la primera CH1 es capaz de formarse entre un par de cisteínas diseñadas
en la primera cadena ligera y la primera CH1, y la primera región Fc comprende una
mutación “botón”; un segundo brazo de unión al antígeno comprende un par de carga
kappa y una segunda región Fc, un enlace disulfuro formado entre la segunda cadena
10 ligera y la segunda CH1 se forma entre un par de cisteínas nativas, y la segunda región
Fc comprende una mutación de “ojal”; y un brazo de unión de células T comprende un
par de carga kappa, en donde los residuos de aminoácidos cargados ubicados en una
tercera CH1 y la CLk de una tercera cadena ligera son la carga opuesta a los ubicados
en la segunda CH1 y la CLk de la segunda cadena ligera, y en donde el enlace disulfuro
15 formado entre la tercera cadena ligera y la tercera CH1 es o bien: formado entre un par
de cisteínas nativas; o capaz de formarse entre un par de cisteínas diseñadas en el tercer
polipéptido de cadena ligera y el tercer polipéptido de cadena pesada, en donde el par
de cisteínas insertadas en los terceros polipéptidos de cadena ligera y pesada están en
diferentes posiciones de residuos de aminoácidos con respecto al par de cisteínas
20 insertadas en los primeros polipéptidos de cadena ligera y pesada.

En los ejemplos se proporcionan ejemplos no limitantes de moléculas
activadoras de células T multivalentes que comprenden un par de carga lambda, un par

de carga kappa, disulfuros diseñados y modificaciones para facilitar la heterodimerización de la primera y segunda regiones Fc.

En algunos aspectos, las moléculas activadoras de células T comprenden modificaciones de aminoácidos. En algunos aspectos, la modificación es una sustitución de un residuo de aminoácido por cualquier otro residuo de aminoácido de origen natural o no natural.

Los residuos naturales pueden dividirse en clases en función de las propiedades comunes de la cadena lateral:

- 1) no polar, alifático: glicina (G), metionina (M), alanina (A), valina (V), leucina (L), isoleucina (I);
- 2) polar: cisteína (C), asparagina (N), glutamina (Q), prolina (P);
- 3) polar, parcialmente cargado negativamente: serina (S), treonina (T);
- 4) ácido (cargado negativamente): ácido aspártico (D), ácido glutámico (E);
- 5) básico (cargado positivamente): histidina (H), lisina (K), arginina (R);
- 6) aromático: triptófano (W), tirosina (Y), fenilalanina (F).

Como se describió anteriormente, la serina (S) y la treonina (T) tienen un punto isoeléctrico por debajo de 6 y se cargan de manera parcial negativamente a pH neutro, de ahí que se clasifique en la presente como “polares, parcialmente cargados negativamente”.

La sustitución de aminoácidos puede ser una sustitución conservadora de aminoácidos. Las sustituciones conservadoras de aminoácidos pueden implicar el intercambio de un miembro de una de estas clases con otro miembro de la misma clase. Por ejemplo, una sustitución conservadora de aminoácidos puede ser una sustitución del aminoácido ácido glutámico (E) por el aminoácido ácido aspártico (D).

En un aspecto, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este no tiene una o más funciones efectoras. Por ejemplo, en un aspecto, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este no tiene actividad de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y/o ninguna actividad de citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). En un aspecto, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este no se une a un receptor Fc y/o factores del complemento. En un aspecto, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este no tiene función efectora. En un aspecto, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno comprende una región Fc que comprende una triple mutación (TM) que tiene citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) reducida en comparación con un anticuerpo que tiene una región Fc silvestre. En un aspecto, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este tiene una región Fc que comprende una mutación triple (TM) L234F/L235E/P331S. En un aspecto, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este no tiene función efectora o. En un aspecto, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este tiene una región Fc que comprende E233P / L234V / L235A / G236del / S267K. En un aspecto, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K se denomina “nulo” o “Fc nulo”.

VII. Moléculas activadoras de células T

La presente descripción proporciona moléculas activadoras de células T. Las moléculas activadoras de células T como se describe en la presente son capaces de unir dos epítomos diferentes, ya sea en el mismo o, en, di algunos aspectos, antígenos diferentes. En algunos aspectos, las moléculas activadoras de células T comprenden al menos un brazo de unión al antígeno y al menos un brazo de unión de células T. Según la

presente descripción, un “brazo de unión al antígeno” comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH y un dominio CH1 y una cadena ligera que comprende un dominio VL y un dominio constante de cadena ligera, donde el dominio constante de cadena ligera es disulfuro enlazado al dominio CH1, y en donde el brazo de unión al antígeno se une a un antígeno de interés. En algunos aspectos, un “brazo de unión de células T” comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH y un dominio CH1 y una cadena ligera que comprende un dominio VL y un dominio constante de cadena ligera, donde el dominio constante de cadena ligera es disulfuro enlazado al dominio CH1, y en donde el brazo de unión de células T se une a un antígeno de células T.

En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno y/o un brazo de unión de células T en la molécula activadora de células T comprenden además una región Fc. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno y/o un brazo de unión de células T en la molécula activadora de células T comprenden cadenas pesadas completas (es decir, un dominio VH, dominio CH1, región bisagra, dominio CH2 y dominio CH3).

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende (i) un primer brazo de unión al antígeno que comprende una cadena pesada que comprende una VH y una región constante de cadena pesada que comprende un dominio CH1, CH2 y CH3, y una cadena ligera que comprende una VL y un dominio constante de cadena ligera; (ii) un brazo de unión de células T que comprende una cadena pesada que comprende una VH y una región constante de cadena pesada que comprende un dominio CH1, CH2 y CH3, y una cadena ligera que comprende una VL y un dominio constante de cadena ligera; y una región Fc, en donde la cadena pesada del brazo de

unión al antígeno y la cadena pesada del brazo de unión de células T están unidas al dominio Fc. En la Figura 1A se muestra una molécula activadora de células T ilustrativa.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende (i) un primer brazo de unión al antígeno que comprende una cadena pesada que comprende una
5 VH y una región constante de cadena pesada que comprende un dominio CH1, CH2 y CH3, y una cadena ligera que comprende una VL y un dominio constante de cadena ligera; (ii) un brazo de unión de células T que comprende una cadena pesada que comprende una VH y una región constante de cadena pesada que comprende un dominio CH1, CH2 y CH3, y una cadena ligera que comprende una VL y un dominio constante de cadena ligera; y (iii) un
10 segundo brazo de unión al antígeno que comprende una cadena pesada que comprende una VH y un dominio CH1 y una cadena ligera que comprende una VL y un dominio constante de cadena ligera; en donde la cadena pesada del segundo brazo de unión al antígeno se une a la cadena pesada del brazo de unión de células T a través de un enlazador peptídico. En las Figuras 1A-1D se muestran moléculas activadoras de células T ilustrativas.

15 En algunos aspectos, una cadena ligera de un brazo de unión al antígeno se enlaza por disulfuro a una cadena pesada del brazo de unión al antígeno en la molécula activadora de células T a través de un enlace disulfuro intercatenario nativo (p. ej., un enlace disulfuro presente en un anticuerpo IgG). En algunos aspectos, una cadena ligera de un brazo de unión al antígeno se enlaza por disulfuro a una cadena
20 pesada del brazo de unión al antígeno en la molécula activadora de células T a través de un enlace disulfuro diseñado. En algunos aspectos, una cadena ligera de un brazo de unión de células T se enlaza por disulfuro a una cadena pesada del brazo de unión de células T en la molécula activadora de células T a través de un enlace disulfuro

intercatenario nativo. En algunos aspectos, una cadena ligera de un brazo de unión de células T se enlaza por disulfuro a una cadena pesada del brazo de unión de células T en la molécula activadora de las células T a través de un enlace disulfuro diseñado.

En algunos aspectos, una cadena pesada de un brazo de unión al
5 antígeno se une a una cadena pesada de otro brazo de unión al antígeno a través de un enlazador peptídico. En algunos aspectos, una cadena pesada de un brazo de unión al antígeno se une a un brazo de unión de células T a través de un enlazador peptídico. En algunos aspectos, un enlazador peptídico consiste en 5 a 100 aminoácidos, 5 a 50 aminoácidos, 5 a 25 aminoácidos, o 5 a 15 aminoácidos. En algunos aspectos, un
10 enlazador peptídico se forma principalmente a partir de residuos de aminoácidos de glicina y serina y en algunos aspectos comprende las secuencias de aminoácidos GGGGS o SGGGS. En algunos aspectos, el enlazador peptídico comprende o consiste en la sec. con núm. de ident.: 89. En algunos aspectos, el enlazador comprende de 1 a aproximadamente 10 copias de la sec. con núm. de ident.: 89. En
15 algunos aspectos, el enlazador comprende 2 copias de la sec. con núm. de ident.: 89.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende (a) al menos un brazo de unión al antígeno que se une a STEAP2 y comprende una cadena pesada que comprende un dominio variable de cadena pesada (VH) y un dominio constante de cadena pesada (CH1); y una cadena ligera que comprende un dominio variable de
20 cadena ligera (VL) y un dominio constante de cadena ligera (CL); (b) un brazo de unión de células T que comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH y un dominio CH1; una cadena ligera que comprende un dominio VL y un dominio constante de cadena ligera; y (c) un dominio Fc que comprende una primera región Fc y una segunda región Fc,

cada región Fc que comprende un dominio CH2 y un dominio CH3, dicho dominio Fc que comprende además al menos una modificación para promover la heterodimerización.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión al antígeno que se une a STEAP2 y comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH que comprende una VH-CDR1 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 1, 9, 17, 103, 111, 127, 135, y 143; una VH-CDR2 seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 2, 10, 18, 104 y 112; una VH-CDR3 seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 3, 11, 19, 94, 96, 98, 105, 113, 129, 137, y 145; y un dominio CH1. En algunos aspectos, el brazo de unión al antígeno de la molécula activadora de células T comprende además una cadena ligera que comprende un dominio VL que comprende una VL-CDR1 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 4, 12, 20, 100, 108, 130, 138, y 146; una VL-CDR2 seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 5, 13, 21, 101, 109, 131, 139, y 147; una VL-CDR3 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 6, 14, 22, 102, 110, 132, 140, y 148; y un dominio constante de cadena ligera.

En algunos aspectos, la molécula activadora de células T comprende además un brazo de unión de células T que se une a CD3 y comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH que comprende una VH-CDR1 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 36, 40, y 44; una VH-CDR2 seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 37, 41 y 45; una VH-CDR3 seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 38, 42 y 46; y un dominio CH1. En algunos aspectos, el brazo de unión de células T comprende además una cadena ligera que comprende una VL que comprende una VL-CDR1 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 27 y 31; una VL-CDR2 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 28 y 32; una VL-CDR3 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 29 y 33; y un dominio

constante de cadena ligera. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T comprende además un dominio Fc que comprende una primera región Fc y una segunda región Fc, cada región Fc comprende un dominio CH2 y un dominio CH3; que comprende además al menos una modificación para promover la heterodimerización.

5 En algunos aspectos, la molécula activadora de células T comprende además un segundo brazo de unión al antígeno que se une a STEAP2 y comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH que comprende una VH-CDR1 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 1, 9, 17, 103, 111, 127, 135, y 143; una VH-CDR2 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 2, 10, 18, 104, 112, 128, 136, y 144; una VH-CDR3
10 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 3, 11, 19, 94, 96, 98, 105, 113, 129, 137, y 145; y un dominio CH1. En algunos aspectos, el segundo brazo de unión al antígeno de la molécula activadora de células T comprende además una cadena ligera que comprende una VL que comprende una VL-CDR1 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 4, 12, 20, 100, 108, 130, 138, y 146; una VL-CDR2 seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 5,
15 13, 21, 101, 109, 131, 139, y 147; una VL-CDR3 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 6, 14, 22, 102, 110, 132, 140, y 148; y un dominio constante de cadena ligera.

En algunos aspectos, uno de los dominios CH3 de la región Fc de la molécula activadora de células T comprende una mutación de botón, y el otro dominio CH3 comprende una mutación de ojal.

20 En algunos aspectos, un dominio CH1 y un dominio constante de cadena ligera de uno o más de cada uno de un brazo de unión al antígeno y un brazo de unión de células T de la molécula activadora de células T comprenden además una sustitución de par de carga que comprende una primera sustitución de aminoácidos

cargados en el CH1 y una segunda sustitución de aminoácidos cargados en el dominio constante de cadena ligera, en donde la primera sustitución de aminoácidos cargados y la segunda sustitución de aminoácidos cargados tienen una carga opuesta.

En algunos aspectos, un dominio constante de cadena ligera de uno o más de
 5 cada uno de un brazo de unión al antígeno y un brazo de unión de células T es un dominio constante de cadena ligera lambda (CL λ) y el par de carga es un par de carga lambda que comprende un residuo de aminoácido cargado positivamente seleccionado de arginina, lisina o histidina, y un residuo de aminoácido cargado negativamente seleccionado de ácido aspártico, ácido glutámico, serina o treonina. En algunos aspectos, los aminoácidos
 10 cargados de un par de carga lambda se ubican en una o más de las siguientes posiciones:

- (i) posición 117 en la CL λ y posición 141 en el dominio CH1;
- (ii) posición 117 en la CL λ y posición 185 en el dominio CH1;
- (iii) posición 119 en la CL λ y posición 128 en el dominio CH1;
- (iv) posición 134 en la CL λ y posición 128 en el dominio CH1;
- 15 (v) posición 134 en la CL λ y posición 145 en el dominio CH1;
- (vi) posición 134 en la CL λ y posición 183 en el dominio CH1;
- (vii) posición 136 en la CL λ y posición 185 en el dominio CH1;
- (viii) posición 178 en la CL λ y posición 173 en el dominio CH1; y/o
- (ix) posición 117 en la CL λ y posición 187 en el dominio CH1, en donde la
 20 numeración es de acuerdo con el índice de la UE.

En algunos aspectos, un dominio constante de cadena ligera de uno o más de cada uno de un brazo de unión al antígeno y un brazo de unión de células T es

un dominio constante de cadena ligera lambda (CL λ) y el par de carga es un par de carga lambda, en donde:

- (c) el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 141 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 141 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 141 es serina; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 141 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 141 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 141 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 141 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 141 es treonina;
- (ii) el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es serina; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es treonina;

(iii) el aminoácido cargado en la posición 119 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 119 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 119 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es serina; el aminoácido
5 cargado en la posición 119 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 119 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 119 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 119 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es serina; o el aminoácido
10 cargado en la posición 119 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es treonina;

(iv) el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es serina; el aminoácido
15 cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es serina; o el aminoácido
20 cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es treonina;

(v) el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 145 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 145 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la

posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 145 es serina; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 145 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 145 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 145 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 145 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 145 es treonina;

(vi) el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 183 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 183 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 183 es serina; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 183 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 183 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 183 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 183 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 183 es treonina;

(vii) el aminoácido cargado en la posición 136 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 136 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 136 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es serina; el aminoácido cargado en la posición 136 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 136 es lisina y el aminoácido cargado en la

posición 185 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 136 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 136 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 136 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es treonina;

- 5 (viii) el aminoácido cargado en la posición 178 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 173 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 178 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 173 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 178 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 173 es serina; el aminoácido cargado en la posición 178 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 173 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 178 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 173 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 178 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 173 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 178 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 173 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 178 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 173 es treonina; y/o
- 10
- 15

- (ix) el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 187 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 187 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 187 es serina; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 187 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 187 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 187 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la
- 20

posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 187 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 187 es treonina.

En algunos aspectos, un dominio constante de cadena ligera de uno o más de cada uno un brazo de unión al antígeno y un brazo de unión de células T de la molécula activadora de células T es un dominio constante de cadena ligera kappa (CLk) y el par de carga es un par de carga kappa que comprende un residuo de aminoácido cargado positivamente seleccionado de arginina, lisina o histidina, y un residuo de aminoácido cargado negativamente seleccionado de ácido aspártico, ácido glutámico, serina o histidina. en donde el par de carga kappa se ubica en la posición 133 en la CLk y la posición 183 en el CH1.

En algunos aspectos, un dominio constante de cadena ligera de uno o más de cada uno de un brazo de unión al antígeno y un brazo de unión de células T de la molécula activadora de T es un dominio constante de cadena ligera kappa (CLk) y el par de carga es un par de carga kappa en donde el aminoácido cargado en la posición 133 es ácido glutámico y el aminoácido cargado en la posición 183 es lisina; o el aminoácido cargado en la posición 133 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 183 es ácido glutámico.

En algunos aspectos, un dominio constante de cadena ligera de un brazo de unión de células T es una CL λ y el par de carga es un par de carga lambda como se describe en la presente y el dominio constante de cadena ligera de un primer y/o segundo dominio de unión al antígeno es un par de carga lambda o kappa y el primer brazo de unión al antígeno comprende un aminoácido cargado en el CH1 que es de una misma carga que un aminoácido cargado en el dominio CH1 del segundo brazo de unión al antígeno.

En algunos aspectos, un dominio constante de cadena ligera de un brazo de unión de células T es una CL λ y el par de carga es un par de carga lambda como se describe en la presente y el dominio constante de cadena ligera de un primer y un segundo brazo de unión al antígeno es un par de carga kappa y un aminoácido cargado en el dominio CH1 del primer brazo de unión al antígeno es de una misma carga que un aminoácido cargado en el dominio CH1 del segundo brazo de unión al antígeno.

En algunos aspectos, un dominio CH1 de un brazo de unión al antígeno o un brazo de unión de células T es capaz de enlazarse a un dominio constante de cadena ligera a través de un enlace disulfuro diseñado.

En algunos aspectos, un dominio CH1 que es capaz de enlazarse al dominio constante de cadena ligera a través de un enlace disulfuro diseñado comprende (i) una sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína y (ii) una sustitución de un aminoácido no cisteína nativo a una cisteína; y el dominio constante de cadena ligera comprende (i) una sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína y (ii) una sustitución de un aminoácido no cisteína nativo a una cisteína; en donde la cisteína sustituida del dominio constante de cadena ligera y la cisteína sustituida del dominio CH1 pueden formar un enlace disulfuro.

En algunos aspectos, un dominio CH1 que es capaz de enlazarse al dominio constante de cadena ligera a través de un enlace disulfuro diseñado comprende (i) una sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína en la posición 220, y (ii) una sustitución de un aminoácido no cisteína nativo a una cisteína en la posición 126; y el dominio constante de cadena ligera comprende (i) una sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína en la posición 212, y (ii) una sustitución de un aminoácido no

cisteína nativo a una cisteína en la posición 122, en donde la cisteína en la posición 126 del dominio CH1 y la cisteína en la posición 122 del dominio constante de cadena ligera pueden formar un enlace disulfuro; en donde la numeración es de acuerdo con el índice EU.

En algunos aspectos, un dominio CH1 que es capaz de enlazarse al dominio
5 constante de cadena ligera a través de un enlace disulfuro diseñado comprende (i) una sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína en la posición 220, y (ii) una sustitución de un aminoácido no cisteína nativo a una cisteína en la posición 126; y el dominio constante de cadena ligera comprende (i) una sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína en la posición 214, y (ii) una sustitución de un aminoácido no
10 cisteína nativo a una cisteína en la posición 121, en donde la cisteína en la posición 126 del dominio CH1 y la cisteína en la posición 121 del dominio constante de cadena ligera pueden formar un enlace disulfuro; en donde la numeración es de acuerdo con el índice EU.

En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno de una molécula activadora de células T que comprende un dominio VH que comprende una secuencia
15 de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 7, 15,
20 23, 95, 97, 99, 106, 114, 133, 141, y 149.

En algunos aspectos, el brazo de unión al antígeno de la molécula activadora de células T comprende un dominio constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos

aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 90.

5 En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno de una molécula activadora de células T comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 7, 15, 23, 95, 97, 99, 106, 114, 133, 141, y 149, y un dominio CH1 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 90.

 En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno de la molécula activadora de células T que comprende un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos

aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 8, 16, 24, 107, 115, 134, 142, y 150.

En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno de la molécula activadora de células T comprende un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 63.

En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno de una molécula activadora de células T comprende una cadena ligera que comprende un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 8, 16, 24, 107, 115, 134, 142, y 150 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 63.

En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno de una molécula activadora de células T que comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 7, 15, 23, 95, 97, 99, 106, 114, 133, 141, y 149.

En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno de la molécula activadora de células T comprende un dominio constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 88.

En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno de una molécula activadora de células T comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 7, 15, 23, 95, 97, 99, 106, 114, 133, 141, y 149, y un dominio CH1 que comprende

una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 88.

En algunos aspectos, un brazo de unión de células T de una molécula activadora de células T comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 39, 43, y 47.

En algunos aspectos, un brazo de unión de células T de una molécula activadora de células T comprende un dominio constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 79.

En algunos aspectos, un brazo de unión de células T de una molécula activadora de células T comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos

aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 39, 43, y 47 y un dominio constante de cadena pesada que comprende una
5 secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 79.

10 En algunos aspectos, un brazo de unión de células T de la molécula activadora de células T comprende un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente
15 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 30 y 34.

En algunos aspectos, un brazo de unión de células T de una molécula activadora de células T comprende un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos
20 aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 61.

En algunos aspectos, un brazo de unión de células T de una molécula activadora de células T comprende una cadena ligera que comprende un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 30 y 34 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 61.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 25. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 25.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos

aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 116. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 116.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 117. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 117.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 118. En algunos aspectos, la molécula

activadora de células T comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 118.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos
5 aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 119. En algunos aspectos, una molécula
10 activadora de células T comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 119.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente
15 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 35. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente
20 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 81. En algunos aspectos,

una molécula activadora de células T comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos
5 aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 88.

En algunos aspectos, la molécula activadora de células T comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 25. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T comprende una secuencia de aminoácidos
10 establecida en la sec. con núm. de ident.: 35. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 81. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 88.

En algunos aspectos, la molécula activadora de células T comprende una
15 secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 25, 26, 35, 81 y 92.

VIII. Moléculas activadoras de células T triespecíficas trivalentes

La presente descripción proporciona moléculas activadoras de células T triespecíficas trivalentes. Las moléculas activadoras de células T trivalentes como se
20 describe en la presente son capaces de unirse a tres epítomos diferentes, ya sea en el mismo o, en algunos aspectos, diferentes antígenos. En algunos aspectos, las moléculas de unión de células T trivalentes comprenden al menos un brazo de unión al antígeno y al menos dos brazos de unión de células T diferentes. En algunos aspectos, el brazo de unión al antígeno

se denomina en la presente como un “primer brazo de unión al antígeno”, y los brazos de unión de células T se denominan en la presente “primer brazo de unión de células T” y un “segundo brazo de unión de células T”. De acuerdo a la presente descripción, un “brazo de unión al antígeno” comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH y un dominio CH1 y una cadena ligera que comprende un dominio VL y un dominio constante de cadena ligera, donde el dominio constante de cadena ligera se enlaza con disulfuro al dominio CH1. En algunos aspectos, un “brazo de unión de células T” comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH y un dominio CH1 y una cadena ligera que comprende un dominio VL y un dominio constante de cadena ligera, donde el dominio constante de cadena ligera es disulfuro unido al dominio CH1. En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende solo un dominio VH.

En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno y/o al menos un brazo de unión de células T en la molécula activadora de células T trivalente comprenden además una región Fc. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno y/o un brazo de unión de células T en la molécula activadora de células T trivalente comprenden cadenas pesadas completas (es decir, un dominio VH, dominio CH1, región bisagra, dominio CH2 y dominio CH3).

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T trivalente comprende (i) un brazo de unión al antígeno que comprende una cadena pesada que comprende una región constante de VH y de cadena pesada que comprende un dominio CH1, CH2 y CH3, y una cadena ligera que comprende una VL y un dominio constante de cadena ligera; (ii) un primer brazo de unión de células T que comprende una cadena pesada que comprende una VH y una región constante de cadena pesada que

comprende un dominio CH1, CH2 y CH3, y una cadena ligera que comprende una VL y un dominio constante de cadena ligera; y (iii) un segundo brazo de unión de células T que comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH y un dominio CH1 y una cadena ligera que comprende una VL y un dominio constante de cadena ligera; en
5 donde la cadena pesada del segundo brazo de unión de células T se une a la cadena pesada del primer brazo de unión de células T a través de un enlazador peptídico. En la Figura 1C se muestra una molécula activadora de células T trivalente ilustrativa.

En algunos aspectos, una cadena ligera de un brazo de unión al antígeno se enlaza con disulfuro a una cadena pesada del brazo de unión al antígeno en la
10 molécula activadora de células T trivalente a través de un enlace disulfuro intercatenario nativo (p. ej., un enlace disulfuro presente en un anticuerpo IgG). En algunos aspectos, una cadena ligera de un brazo de unión al antígeno se enlaza con disulfuro a una cadena pesada del brazo de unión al antígeno en la molécula activadora de células T trivalente a través de un enlace disulfuro diseñado. En algunos aspectos, una cadena ligera de un
15 primer y/o segundo brazo de unión de células T se enlaza con disulfuro a una cadena pesada del primer y/o segundo brazo de unión de células T en la molécula activadora trivalente a través de un disulfuro intercatenario nativo. En algunos aspectos, una cadena ligera de un primer y/o segundo brazo de unión de células T se enlaza con disulfuro a una cadena pesada del primer y/o segundo brazo de unión de células T en la molécula
20 activadora de células T a través de un enlace disulfuro diseñado.

En algunos aspectos, una cadena pesada de un brazo de unión al antígeno se une a una cadena pesada de otro brazo de unión al antígeno a través de un enlazador peptídico. En algunos aspectos, una cadena pesada de un brazo de unión

al antígeno se une a un brazo de unión de células T a través de un enlazador peptídico. En algunos aspectos, un enlazador peptídico consiste en 5 a 100 aminoácidos, 5 a 50 aminoácidos, 5 a 25 aminoácidos, o 5 a 15 aminoácidos. En algunos aspectos, un enlazador peptídico se forma principalmente a partir de residuos de aminoácidos de glicina y serina y en algunos aspectos comprende las secuencias de aminoácidos GGGGS o SGGGS. En algunos aspectos, el enlazador peptídico comprende o consiste en la sec. con núm. de ident.: 89. En algunos aspectos, el enlazador comprende de 1 a aproximadamente 10 copias de la sec. con núm. de ident.: 89. En algunos aspectos, el enlazador comprende 2 copias de la sec. con núm. de ident.: 89.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T trivalente comprende (a) al menos un brazo de unión al antígeno que se une a STEAP2 y comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH y un dominio CH1; y una cadena ligera que comprende una VL y un dominio constante de cadena ligera; (b) al menos un brazo de unión de células T que comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH y un dominio CH1; una cadena ligera que comprende un dominio VL y un dominio constante de cadena ligera; y (c) un dominio Fc que comprende una primera región Fc y una segunda región Fc, cada región Fc comprende un dominio CH2 y un dominio CH3; que comprende además al menos una modificación para promover la heterodimerización.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T trivalente comprende (i) al menos un brazo de unión al antígeno que se une a un epítipo en STEAP2, (ii) al menos un brazo de unión de células T que se une a CD3, y (iii) al menos un brazo de unión de células T que se une a CD8.

En algunos aspectos, uno de los dominios CH3 de la región Fc de la molécula activadora de células T trivalente comprende una mutación de botón, y el otro dominio CH3 comprende una mutación de ojal.

En algunos aspectos, un dominio CH1 y un dominio constante de cadena ligera de uno o más de cada uno de un brazo de unión al antígeno y un brazo de unión de células T de la molécula activadora de células T trivalente comprenden además una sustitución de par de carga que comprende una primera sustitución de aminoácidos cargados en el CH1 y una segunda sustitución de aminoácidos cargados en el dominio constante de cadena ligera, en donde la primera sustitución de aminoácido cargado y la segunda sustitución de aminoácido cargado tienen una carga opuesta.

En algunos aspectos, un dominio constante de cadena ligera de uno o más de cada uno de un brazo de unión al antígeno y un brazo de unión de células T de la molécula activadora de T trivalente es un dominio constante de cadena ligera lambda (CL λ) y el par de carga es un par de carga lambda que comprende un residuo de aminoácido cargado positivamente seleccionado de arginina, lisina o histidina, y un residuo de aminoácido cargado negativamente seleccionado de ácido aspártico, ácido glutámico, serina o treonina. En algunos aspectos, los aminoácidos cargados de un par de carga lambda se ubican en una o más de las siguientes posiciones:

- (i) posición 117 en la CL λ y posición 141 en el dominio CH1;
- (ii) posición 117 en la CL λ y posición 185 en el dominio CH1;
- (iii) posición 119 en la CL λ y posición 128 en el dominio CH1;
- (iv) posición 134 en la CL λ y posición 128 en el dominio CH1;
- (v) posición 134 en la CL λ y posición 145 en el dominio CH1;

- (vi) posición 134 en la CL λ y posición 183 en el dominio CH1;
 - (vii) posición 136 en la CL λ y posición 185 en el dominio CH1;
 - (viii) posición 178 en la CL λ y posición 173 en el dominio CH1; y/o
 - (ix) posición 117 en la CL λ y posición 187 en el dominio CH1, en donde la
- 5 numeración es de acuerdo con el índice de la UE.

En algunos aspectos, un dominio constante de cadena ligera de uno o más de cada uno de un brazo de unión al antígeno y un brazo de unión de células T de la molécula activadora de T trivalente es un dominio constante de cadena ligera lambda (CL λ) y el par de carga es un par de carga lambda, en donde:

- 10 (c) el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 141 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 141 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 141 es serina; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 141 es
- 15 treonina; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 141 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 141 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 141 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 141 es treonina;
- 20 (ii) el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es serina; el aminoácido

cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es treonina;

(iii) el aminoácido cargado en la posición 119 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 119 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 119 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es serina; el aminoácido cargado en la posición 119 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 119 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 119 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 119 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 119 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es treonina;

(iv) el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es serina; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el

aminoácido cargado en la posición 128 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es treonina;

(v) el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la

5 posición 145 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 145 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 145 es serina; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 145 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la

10 posición 145 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 145 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 145 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 145 es treonina;

(vi) el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la

15 posición 183 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 183 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 183 es serina; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 183 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la

20 posición 183 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 183 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 183 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 183 es treonina;

- (vii) el aminoácido cargado en la posición 136 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 136 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 136 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es serina; el aminoácido cargado en la posición 136 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 136 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 136 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 136 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 136 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es treonina;
- (viii) el aminoácido cargado en la posición 178 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 173 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 178 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 173 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 178 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 173 es serina; el aminoácido cargado en la posición 178 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 173 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 178 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 173 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 178 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 173 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 178 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 173 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 178 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 173 es treonina; y/o
- (ix) el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 187 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el

aminoácido cargado en la posición 187 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 187 es serina; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 187 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 187 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 187 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 187 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 187 es treonina.

En algunos aspectos, un dominio constante de cadena ligera de uno o más de cada uno de un brazo de unión al antígeno y un brazo de unión de células T de la molécula activadora de T trivalente es un dominio constante de cadena ligera kappa (CLk) y el par de carga es un par de carga kappa que comprende un residuo de aminoácido cargado positivamente seleccionado de arginina, lisina o histidina, y un residuo de aminoácido cargado negativamente seleccionado de ácido aspártico, ácido glutámico, serina o treonina, en donde el par de carga kappa se ubica en la posición 133 en la CLk y la posición 183 en el CH1.

En algunos aspectos, un dominio constante de cadena ligera de uno o más de cada uno de un brazo de unión al antígeno y un brazo de unión de células T de la molécula activadora de T trivalente es un dominio constante de cadena ligera kappa (CLk) y el par de carga es un par de carga kappa en donde el aminoácido cargado en la posición 133 es ácido glutámico y el aminoácido cargado en la posición 183 es lisina; o el aminoácido cargado en la posición 133 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 183 es ácido glutámico.

En algunos aspectos, un dominio constante de cadena ligera de un brazo de unión de células T de la molécula activadora de T trivalente es una CL λ y el par de carga es un par de carga lambda como se describe en la presente y el dominio constante de cadena ligera de un brazo de unión al antígeno y un segundo brazo de unión de células T de la molécula activadora de T trivalente es un par de carga lambda o kappa y el brazo de unión al antígeno comprende un aminoácido cargado en el dominio CH1 que es de una misma carga que un aminoácido cargado en el dominio CH1 del segundo brazo de unión de células T.

En algunos aspectos, un dominio constante de cadena ligera de un brazo de unión de células T es una CL λ y el par de carga es un par de carga lambda como se describe en la presente y el dominio constante de cadena ligera de un dominio de unión al antígeno y un segundo brazo de unión de células T es un par de carga kappa y un aminoácido cargado en el dominio CH1 del brazo de unión al antígeno es de la misma carga que un aminoácido cargado en el dominio CH1 del segundo brazo de unión de células T.

En algunos aspectos, un dominio CH1 de un brazo de unión al antígeno o un brazo de unión de células T de una molécula activadora de células T trivalente es capaz de enlazarse a un dominio constante de cadena ligera a través de un enlace disulfuro diseñado.

En algunos aspectos, un dominio CH1 que es capaz de enlazarse al dominio constante de cadena ligera a través de un enlace disulfuro diseñado comprende (i) una sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína y (ii) una sustitución de un aminoácido no cisteína nativo a una cisteína; y el dominio constante de cadena ligera comprende (i) una sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína y (ii) una sustitución de un aminoácido no cisteína nativo a una

cisteína; en donde la cisteína sustituida del dominio constante de cadena ligera y la cisteína sustituida del dominio CH1 pueden formar un enlace disulfuro.

En algunos aspectos, un dominio CH1 que es capaz de enlazarse al dominio constante de cadena ligera a través de un enlace disulfuro diseñado comprende (i) una
5 sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína en la posición 220, y (ii) una sustitución de un aminoácido no cisteína nativo a una cisteína en la posición 126; y el dominio constante de cadena ligera comprende (i) una sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína en la posición 212, y (ii) una sustitución de un aminoácido no cisteína nativo a una cisteína en la posición 122, en donde la cisteína en la posición 126 del
10 dominio CH1 y la cisteína en la posición 122 del dominio constante de cadena ligera pueden formar un enlace disulfuro; en donde la numeración es de acuerdo con el índice EU.

En algunos aspectos, un dominio CH1 que es capaz de enlazarse al dominio constante de cadena ligera a través de un enlace disulfuro diseñado comprende (i) una sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína en la posición 220, y (ii) una
15 sustitución de un aminoácido no cisteína nativo a una cisteína en la posición 126; y el dominio constante de cadena ligera comprende (i) una sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína en la posición 214, y (ii) una sustitución de un aminoácido no cisteína nativo a una cisteína en la posición 121, en donde la cisteína en la posición 126 del dominio CH1 y la cisteína en la posición 121 del dominio constante de cadena ligera pueden
20 formar un enlace disulfuro; en donde la numeración es de acuerdo con el índice EU.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T trivalente comprende un brazo de unión al antígeno que se une a STEAP2 y comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH que comprende una VH-CDR1 seleccionado de las

sec. con núms. de ident.: 1, 9, 17, 103, 111, 127, 135, y 143; una VH-CDR2 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 2, 10, 18, 104, 112, 128, 136, y 144; una VH-CDR3 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 3, 11, 19, 94, 96, 98, 105, y 113; y un dominio CH1. En algunos aspectos, el brazo de unión al antígeno de la molécula activadora de células T trivalente comprende además una cadena ligera que comprende un dominio VL que comprende una VL-CDR1 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 4, 12, 20, 100, 108, 130, 138, y 146; una VL-CDR2 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 5, 13, 21, 101, 109, 131, 139, y 147; una VL-CDR3 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 6, 14, 22, 102, 110, 132, 140, y 148; y un dominio constante de cadena ligera.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T trivalente comprende un brazo de unión al antígeno que se une a STEAP2 y comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH que comprende un ácido de secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 % o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 7, 15, 23, 95, 97, 99, 106, 114, 133, 141, y 149. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T trivalente comprende un brazo de unión al antígeno que se une a STEAP2 y comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 7, 15, 23, 95, 97, 99, 106, 114, 133, 141, y 149.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T trivalente comprende un brazo de unión al antígeno que se une a STEAP2 y comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 91. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T trivalente comprende un brazo de unión al antígeno que se une a STEAP2 y comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 91.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T trivalente comprende un brazo de unión al antígeno que se une a STEAP2 y comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 7, 15, 23, 95, 97, 99, 106, 114, 133, 141, y 149, y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente

98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 91. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T trivalente comprende un brazo de unión al antígeno que se une a STEAP2 y comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH que
5 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 7, 15, 23, 95, 97, 99, 106, 114, 133, 141 y 149 y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 91.

En algunos aspectos, la molécula activadora de células T trivalente comprende además al menos un brazo de unión de células T que se une a CD3 y
10 comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH que comprende una VH-CDR1 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 36, 40, y 44; una VH-CDR2 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 37, 41, y 45; una VH-CDR3 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 38, 42, y 46; y un dominio CH1. En algunos aspectos, el brazo de unión de células T comprende además una cadena ligera que comprende
15 una VL que comprende una VL-CDR1 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 27 y 31; una VL-CDR2 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 28 y 32; una VL-CDR3 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 29 y 33; y un dominio constante de cadena ligera. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T trivalente comprende además un dominio Fc que comprende una primera región Fc y una
20 segunda región Fc, cada región Fc comprende un dominio CH2 y un dominio CH3; que comprende además al menos una modificación para promover la heterodimerización.

En algunos aspectos, el al menos un brazo de unión de células T que se une a CD3 comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene

al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 39, 43, y 47. En algunos aspectos, el al menos un brazo de unión de células T que se une a CD3 comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 39, 43, y 47.

En algunos aspectos, el al menos un brazo de unión de células T que se une a CD3 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 79. En algunos aspectos, el al menos un brazo de unión de células T que se une a CD3 comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 79.

En algunos aspectos, la molécula activadora de células T trivalente comprende un brazo de unión de células T que se une a CD3 y comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de

ident.: 39, 43, y 47 y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 79. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T trivalente comprende un brazo de unión de células T que se une a CD3 y comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 39, 43 y 47 y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 79.

En algunos aspectos, la molécula activadora de células T trivalente comprende además al menos un brazo de unión de células T que se une a CD8 y comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH que comprende una VH-CDR1 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 48 y 84; una VH-CDR2 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 49 y 85; una VH-CDR3 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 50 y 86; y un dominio CH1. En algunos aspectos, el brazo de unión de células T comprende además una cadena ligera que comprende una VL que comprende una VL-CDR1 establecida en la sec. con núm. de ident.: 51; una VL-CDR2 establecida en la sec. con núm. de ident.: 52; una VL-CDR3 establecida en la sec. con núm. de ident.: 53; y un dominio constante de cadena ligera. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T trivalente comprende además un dominio Fc que comprende una primera región Fc y una segunda región Fc, cada región Fc comprende un dominio CH2 y un dominio CH3; que comprende además al menos una modificación para promover la heterodimerización.

En algunos aspectos, el al menos un brazo de unión de células T que se une a CD8 comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 56. En algunos aspectos, el al menos un brazo de unión de células T que se une a CD8 comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 56.

En algunos aspectos, el al menos un brazo de unión de células T que se une a CD8 comprende un dominio CH1 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 57. En algunos aspectos, el al menos un brazo de unión de células T que se une a CD8 comprende un dominio CH1 que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 57.

En algunos aspectos, la molécula activadora de células T trivalente comprende un brazo de unión de células T que se une a CD8 y comprende un dominio VH que comprende un aminoácido que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos

aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 56, y un dominio CH1 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 57. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T trivalente comprende un brazo de unión de células T que se une a CD8 y comprende un dominio VH que comprende un aminoácido establecido en la sec. con núm. de ident.: 56 y un dominio CH1 que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 57.

En algunos aspectos, el al menos un brazo de unión de células T que se une a CD8 comprende un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 54. En algunos aspectos, el al menos un brazo de unión de células T que se une a CD8 comprende un dominio VL que comprende un aminoácido establecido en la sec. con núm. de ident.: 54.

En algunos aspectos, el al menos un brazo de unión de células T que se une a CD8 comprende un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos

aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 64. En algunos aspectos, el al menos un brazo de unión de células T que se une a CD8 comprende un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 64.

En algunos aspectos, la molécula activadora de células T trivalente comprende un brazo de unión de células T que se une a CD8 y comprende un dominio VL que comprende un aminoácido que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 54, y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 64. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T trivalente comprende un brazo de unión de células T que se une a CD8 y comprende un dominio VL que comprende un aminoácido establecido en la sec.

con núm. de ident.: 54 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 64.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T trivalente comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 25. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T trivalente comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 25.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 116. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 116.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos

aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 117. En
5 algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 117.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena ligera que comprende una
10 secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 118. En
15 algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 118.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena ligera que comprende una
20 secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia

con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 119. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 119.

5 En algunos aspectos, la molécula activadora de células T comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia
10 con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 26. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T trivalente comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 26.

 En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende una
15 secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 120. En
20 algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 120.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 121. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 121.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 122. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 122.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos

aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 123. En
5 algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 123.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende una
10 secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 124. En
15 algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 124.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende una
20 secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia

con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 125. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 125.

5 En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos
10 aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 126. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 126.

15 En algunos aspectos, una molécula activadora de células T trivalente comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad
20 de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 35. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T trivalente comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 35.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T trivalente comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.:

55. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T trivalente comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 55.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T trivalente comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.:

58. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T trivalente comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 58.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T trivalente comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 25, 26, 35, 55, y 58.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T trivalente comprende un brazo de unión a STEAP2 que se une a una región Fc, un primer brazo de unión de células T que se une a CD3 y se une al dominio Fc, y una cadena pesada

de un segundo brazo de unión de células T que se une a CD8 se une a la cadena pesada del primer brazo de unión de células T que se une a CD3.

En algunos aspectos, la molécula activadora de células T trivalente que comprende dos brazos de unión a células T tiene una mayor eficacia en la citotoxicidad de las células tumorales y una menor inducción del síndrome de liberación de citocinas en comparación con una molécula activadora de células T que comprende un brazo de unión de células T, p. ej., un brazo de unión a CD3.

IX. Molécula activadora de células T tetravalente

La presente descripción proporciona moléculas activadoras de células T tetravalentes. Las moléculas activadoras de células T tetravalentes como se describe en la presente son capaces de unirse a cuatro epítomos diferentes, ya sea en el mismo o, en algunos aspectos, diferentes antígenos. En algunos aspectos, las moléculas de unión de células T tetravalentes comprenden al menos dos brazos de unión al antígeno y al menos dos brazos de unión de células T. En algunos aspectos, los brazos de unión al antígeno se denominan en la presente “primer brazo de unión al antígeno” y un “segundo brazo de unión al antígeno”, y los brazos de unión a células T se denominan en la presente “primer brazo de unión de células T” y un “segundo brazo de unión de células T”. En algunos aspectos, un “brazo de unión al antígeno” comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH y un dominio CH1 y una cadena ligera que comprende un dominio VL y un dominio constante de cadena ligera, donde el dominio constante de cadena ligera se enlaza con disulfuro al dominio CH1. En algunos aspectos, un “brazo de unión de células T” comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH y un dominio CH1 y

una cadena ligera que comprende un dominio VL y un dominio constante de cadena ligera, donde el dominio constante de cadena ligera es disulfuro unido al dominio CH1. En algunos aspectos, un brazo de unión de células T comprende solo un dominio VH.

En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno y/o al menos un brazo de unión de células T en la molécula activadora de células T tetravalente comprenden además una región Fc. En algunos aspectos, un brazo de unión al antígeno y/o un brazo de unión de células T en la molécula activadora de células T tetravalente comprenden cadenas pesadas completas (es decir, un dominio VH, dominio CH1, región bisagra, dominio CH2 y dominio CH3).

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente comprende (i) un primer brazo de unión al antígeno que comprende una cadena pesada que comprende una VH y una región constante de cadena pesada que comprende un dominio CH1, CH2 y CH3, y una cadena ligera que comprende una VL y un dominio constante de cadena ligera; (ii) un primer brazo de unión de células T que comprende una cadena pesada que comprende una VH y una región constante de cadena pesada que comprende un dominio CH1, CH2 y CH3, y una cadena ligera que comprende una VL y un dominio constante de cadena ligera; (iii) un segundo brazo de unión al antígeno que comprende una cadena pesada que comprende una VH y un dominio CH1 y una cadena ligera que comprende una VL y un dominio constante de cadena ligera; y (iv) un segundo brazo de unión de células T que comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH; en donde la cadena pesada del segundo brazo de unión al antígeno se une a la cadena pesada del primer brazo de unión de células T a través de un enlazador peptídico, y el dominio VH de la cadena pesada del segundo brazo de unión de células T se une a la cadena pesada

del primer brazo de unión al antígeno a través de un enlazador peptídico. En la Figura 1D se muestra una molécula activadora de células T tetravalente ilustrativo.

En algunos aspectos, una cadena ligera de un primer y/o un segundo brazo de unión al antígeno se enlaza con disulfuro a una cadena pesada del primer y/o segundo brazo de unión al antígeno en la molécula activadora de células T tetravalente a través de un enlace disulfuro intercatenario nativo (p. ej., un enlace disulfuro presente en un anticuerpo IgG). En algunos aspectos, una cadena ligera de un brazo de unión al antígeno se enlaza por disulfuro a una cadena pesada del brazo de unión al antígeno en la molécula activadora de células T tetravalente a través de un enlace disulfuro diseñado. En algunos aspectos, una cadena ligera de un primer y/o segundo brazo de unión de células T se enlaza con disulfuro a una cadena pesada del primer y/o segundo brazo de unión de células T en la molécula activadora de células T a través de un disulfuro intercatenario nativo. En algunos aspectos, una cadena ligera de un primer y/o segundo brazo de unión de células T se enlaza con disulfuro a una cadena pesada del primer y/o segundo brazo de unión de células T en la molécula activadora de células T tetravalente a través de un enlace disulfuro diseñado.

En algunos aspectos, una cadena pesada de un brazo de unión al antígeno se une a una cadena pesada de otro brazo de unión al antígeno a través de un enlazador peptídico. En algunos aspectos, una cadena pesada de un brazo de unión al antígeno se une a un brazo de unión de células T a través de un enlazador peptídico. En algunos aspectos, un enlazador peptídico consiste en 5 a 100 aminoácidos, 5 a 50 aminoácidos, 5 a 25 aminoácidos, o 5 a 15 aminoácidos. En algunos aspectos, un enlazador peptídico se forma principalmente a partir de residuos de aminoácidos de glicina y serina y en algunos aspectos comprende las secuencias de aminoácidos

GGGGS o SGGGGS. En algunos aspectos, el enlazador peptídico comprende o consiste en la sec. con núm. de ident.: 89. En algunos aspectos, el enlazador comprende de 1 a aproximadamente 10 copias de la sec. con núm. de ident.: 89. En algunos aspectos, el enlazador comprende 2 copias de la sec. con núm. de ident.: 89.

5 En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente comprende (a) al menos un primer brazo de unión al antígeno que se une a STEAP2 y comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH y un dominio CH1; y una cadena ligera que comprende una VL y un dominio constante de cadena ligera; (b) al menos un segundo brazo de unión al antígeno que se une a STEAP2 y comprende una cadena
10 pesada que comprende un dominio VH y un dominio CH1; y una cadena ligera que comprende una VL y un dominio constante de cadena ligera; (c) al menos un brazo de unión de células T que se une a una CD3 que comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH y un dominio CH1; una cadena ligera que comprende un dominio VL y un dominio constante de cadena ligera; (d) al menos un segundo brazo de unión de células T
15 que se une a una CD8 que comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH y un dominio CH1; una cadena ligera que comprende un dominio VL y un dominio constante de cadena ligera; y (e) un dominio Fc que comprende una primera región Fc y una segunda región Fc, cada región Fc comprende un dominio CH2 y un dominio CH3; que comprende además al menos una modificación para promover la heterodimerización.

20 En algunos aspectos, uno de los dominios CH3 de la región Fc de la molécula activadora de células T tetravalente comprende una mutación de botón, y el otro dominio CH3 comprende una mutación de ojal.

En algunos aspectos, un dominio CH1 y un dominio constante de cadena ligera de uno o más de cada uno de un brazo de unión al antígeno y/o un brazo de unión de células T de la molécula activadora de células T tetravalente comprenden además una sustitución de par de carga que comprende una primera sustitución de aminoácidos cargados en el CH1 y una segunda sustitución de aminoácidos cargados en el dominio constante de cadena ligera, en donde la primera sustitución de aminoácidos cargados y la segunda sustitución de aminoácidos cargados tienen una carga opuesta.

(c) En algunos aspectos, un dominio constante de cadena ligera de uno o más de cada uno de un brazo de unión al antígeno y/o un brazo de unión de células T de la molécula activadora de T tetravalente es un dominio constante de cadena ligera lambda (CL λ) y el par de carga es un par de carga lambda que comprende un residuo de aminoácido cargado positivamente seleccionado de arginina, lisina o histidina, y un residuo de aminoácido cargado negativamente seleccionado de ácido aspártico, ácido glutámico, serina o treonina. En algunos aspectos, los aminoácidos cargados de un par de carga lambda se ubican en una o más de las siguientes posiciones:

- (i) posición 117 en la CL λ y posición 141 en el dominio CH1;
- (ii) posición 117 en la CL λ y posición 185 en el dominio CH1;
- (iii) posición 119 en la CL λ y posición 128 en el dominio CH1;
- (iv) posición 134 en la CL λ y posición 128 en el dominio CH1;
- (v) posición 134 en la CL λ y posición 145 en el dominio CH1;
- (vi) posición 134 en la CL λ y posición 183 en el dominio CH1;
- (vii) posición 136 en la CL λ y posición 185 en el dominio CH1;
- (viii) posición 178 en la CL λ y posición 173 en el dominio CH1; y/o

(ix) posición 117 en la CL λ y posición 187 en el dominio CH1, en donde la numeración es de acuerdo con el índice de la UE.

- (c) En algunos aspectos, un dominio constante de cadena ligera de uno o más de cada uno de un brazo de unión al antígeno y/o un brazo de unión de células T de la molécula activadora de T tetravalente es un dominio constante de cadena ligera lambda (CL λ) y el par de carga es un par de carga lambda, donde ii) el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 141 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 141 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 141 es serina; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 141 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 141 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 141 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 141 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 141 es treonina;
- (ii) el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es serina; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el

aminoácido cargado en la posición 185 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es treonina;

(iii) el aminoácido cargado en la posición 119 es arginina y el aminoácido cargado en la

5 posición 128 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 119 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 119 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es serina; el aminoácido cargado en la posición 119 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 119 es lisina y el aminoácido cargado en la

10 posición 128 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 119 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 119 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 119 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es treonina;

(iv) el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la

15 posición 128 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es serina; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 128 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la

20 posición 128 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 128 es treonina;

- (v) el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 145 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 145 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 145 es serina; el aminoácido
- 5 cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 145 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 145 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 145 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 145 es serina; o el aminoácido
- 10 cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 145 es treonina;
- (vi) el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 183 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 183 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 183 es serina; el aminoácido
- 15 cargado en la posición 134 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 183 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 183 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 183 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 183 es serina; o el aminoácido
- 20 cargado en la posición 134 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 183 es treonina;
- (vii) el aminoácido cargado en la posición 136 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 136 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la

posición 136 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es serina; el aminoácido cargado en la posición 136 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 185 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 136 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 136 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 136 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 136 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 185 es treonina;

(viii) el aminoácido cargado en la posición 178 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 173 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 178 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 173 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 178 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 173 es serina; el aminoácido cargado en la posición 178 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 173 es treonina; el aminoácido cargado en la posición 178 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 173 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 178 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 173 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 178 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 173 es serina; o el aminoácido cargado en la posición 178 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 173 es treonina; y/o

(ix) el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 187 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 187 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 187 es serina; el aminoácido cargado en la posición 117 es arginina y el aminoácido cargado en la posición 187 es

treonina; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 187 es ácido aspártico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 187 es ácido glutámico; el aminoácido cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 187 es serina; o el aminoácido
 5 cargado en la posición 117 es lisina y el aminoácido cargado en la posición 187 es treonina.

En algunos aspectos, un dominio constante de cadena ligera de uno o más de cada uno de un brazo de unión al antígeno y un brazo de unión de células T de la molécula activadora de T tetravalente es un dominio constante de cadena ligera kappa (CL κ) y el par de carga es un par de carga kappa que comprende un residuo de
 10 aminoácido cargado positivamente seleccionado de arginina, lisina o histidina, y un residuo de aminoácido cargado negativamente seleccionado de ácido aspártico, ácido glutámico, serina o treonina, en donde el par de carga kappa se ubica en la posición 133 en la CL κ y la posición 183 en el dominio CH1.

En algunos aspectos, un dominio constante de cadena ligera de uno o
 15 más de cada uno de un brazo de unión al antígeno y/o un brazo de unión de células T de la molécula activadora de T tetravalente es un dominio constante de cadena ligera kappa (CL κ) y el par de carga es un par de carga kappa en donde el aminoácido cargado en la posición 133 es ácido glutámico y el aminoácido cargado en la posición 183 es lisina; o el aminoácido cargado en la posición 133 es lisina y el aminoácido
 20 cargado en la posición 183 es ácido glutámico.

En algunos aspectos, un dominio constante de cadena ligera de un brazo de unión de células T de la molécula activadora a T tetravalente es una CL λ y el par de carga es un par de carga lambda como se describe en la presente y el dominio

constante de cadena ligera de un brazo de unión al antígeno y/o un segundo brazo de unión de células T de la molécula activadora de T tetravalente es un par de carga lambda o kappa y el brazo de unión al antígeno comprende un aminoácido cargado en el dominio CH1 que tiene la misma carga que un aminoácido cargado en el dominio

5 CH1 del segundo brazo de unión de células T.

En algunos aspectos, un dominio constante de cadena ligera de un brazo de unión de células T de la molécula activadora de T tetravalente es una CLA y el par de carga es un par de carga lambda como se describe en la presente y el dominio constante de cadena ligera de un brazo de unión al antígeno y un segundo brazo de

10 unión de células T es un par de carga kappa y un aminoácido cargado en el dominio CH1 del brazo de unión al antígeno es de la misma carga que un aminoácido cargado en el dominio CH1 del segundo brazo de unión de células T.

En algunos aspectos, un dominio CH1 de un brazo de unión al antígeno o un brazo de unión de células T de una molécula activadora de células T tetravalente es

15 capaz de enlazarse a un dominio constante de cadena ligera a través de un enlace disulfuro diseñado.

En algunos aspectos, un dominio CH1 que es capaz de enlazarse al dominio constante de cadena ligera a través de un enlace disulfuro diseñado comprende (i) una sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína y (ii)

20 una sustitución de un aminoácido no cisteína nativo a una cisteína; y el dominio constante de cadena ligera comprende (i) una sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína y (ii) una sustitución de un aminoácido no cisteína nativo a una

cisteína; en donde la cisteína sustituida del dominio constante de cadena ligera y la cisteína sustituida del dominio CH1 pueden formar un enlace disulfuro.

En algunos aspectos, un dominio CH1 que es capaz de enlazarse al dominio constante de cadena ligera a través de un enlace disulfuro diseñado comprende (i) una
5 sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína en la posición 220, y (ii) una sustitución de un aminoácido no cisteína nativo a una cisteína en la posición 126; y el dominio constante de cadena ligera comprende (i) una sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína en la posición 212, y (ii) una sustitución de un aminoácido no cisteína nativo a una cisteína en la posición 122, en donde la cisteína en la posición 126 del
10 dominio CH1 y la cisteína en la posición 122 del dominio constante de cadena ligera pueden formar un enlace disulfuro; en donde la numeración es de acuerdo con el índice EU.

En algunos aspectos, un dominio CH1 que es capaz de enlazarse al dominio constante de cadena ligera a través de un enlace disulfuro diseñado comprende (i) una sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína en la posición 220, y (ii) una
15 sustitución de un aminoácido no cisteína nativo a una cisteína en la posición 126; y el dominio constante de cadena ligera comprende (i) una sustitución de una cisteína nativa a un aminoácido no cisteína en la posición 214, y (ii) una sustitución de un aminoácido no cisteína nativo a una cisteína en la posición 121, en donde la cisteína en la posición 126 del dominio CH1 y la cisteína en la posición 121 del dominio constante de cadena ligera pueden
20 formar un enlace disulfuro; en donde la numeración es de acuerdo con el índice EU.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente comprende un primer brazo de unión al antígeno que se une a STEAP2 y comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH que comprende una VH-CDR1

seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 1, 9, 17, 103, 111, 127, 135, y 143; una VH-CDR2 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 2, 10, 18, 104, 112, 128, 136, y 144; una VH-CDR3 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 3, 11, 19, 94, 96, 98, 105, 113, 129, 137, y 145; y un dominio CH1. En algunos aspectos, el primer brazo
5 de unión al antígeno de la molécula activadora de células T tetravalente comprende además una cadena ligera que comprende un dominio VL que comprende una VL-CDR1 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 4, 12, 20, 100, 108, 130, 138, y 146; una VL-CDR2 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 5, 13, 21, 101, 109, 131, 139, y 147; una VL-CDR3 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 6, 14, 22,
10 102, 110, 132, 140, y 148; y un dominio constante de cadena ligera.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente comprende un primer brazo de unión al antígeno que se une a STEAP2 y comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente
15 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 7, 15, y 23. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente comprende un primer brazo
20 de unión al antígeno que se une a STEAP2 y comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 7, 15, 23, 95, 97, 99, 106, 114, 133, 141, y 149.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente comprende un primer brazo de unión al antígeno que se une a STEAP2 y comprende un dominio CH1 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la establecida en la sec. con núm. de ident.: 67. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente comprende un primer brazo de unión al antígeno que se une a STEAP2 y comprende un dominio CH1 que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 67.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente comprende un primer brazo de unión al antígeno que se une a STEAP2 y comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 7, 15, 23, 95, 97, 99, 106, 114, 133, 141 y 149 y un dominio CH1 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la establecida

en la sec. con núm. de ident.: 67. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente comprende un primer brazo de unión al antígeno que se une a STEAP2 y comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 7, 15, 23, 95, 97, 99, 106, 114, 133, 141, y 149 y un dominio CH1 que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 67.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente comprende un primer brazo de unión al antígeno que se une a STEAP2 y comprende una cadena ligera que comprende un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 8, 16, 24, 107, 115, 134, 142, y 150. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente comprende un primer brazo de unión al antígeno que se une a STEAP2 y comprende una cadena ligera que comprende un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 8, 16, 24, 107, 115, 134, 142, y 150.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente comprende un primer brazo de unión al antígeno que se une a STEAP2 y comprende un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos

aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la establecida en la sec. con núm. de ident.: 63. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente comprende un primer brazo de unión al antígeno que se une a STEAP2 y comprende un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 63.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente comprende un primer brazo de unión al antígeno que se une a STEAP2 y comprende una cadena ligera que comprende un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 8, 16, 24, 107, 115, 134, 142 y 150 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la establecida en la sec. con núm. de ident.: 63. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente comprende un primer brazo de unión al antígeno que se une a STEAP2 y comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.:

8, 16, 24, 107, 115, 134, 142 y 150 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 63.

En algunos aspectos, la molécula activadora de células T tetravalente comprende además un primer brazo de unión de células T que se une a CD3 y
5 comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH que comprende una VH-CDR1 seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 36, 40, y 44; una VH-CDR2 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 37, 41, y 45; una VH-CDR3 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 38, 42, y 46; y un dominio CH1. En algunos aspectos, el primer brazo de unión de células T comprende además una cadena ligera que
10 comprende una VL que comprende una VL-CDR1 seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 27 y 31; una VL-CDR2 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 28 y 32; una VL-CDR3 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 29 y 33; y un dominio constante de cadena ligera. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T tetravalente comprende además un dominio Fc que comprende una primera región Fc y una segunda
15 región Fc, cada región Fc comprende un dominio CH2 y un dominio CH3; que comprende además al menos una modificación para promover la heterodimerización.

En algunos aspectos, un primer brazo de unión de células T de una molécula activadora de células T comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos
20 aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 39,

43, y 47. En algunos aspectos, un brazo de unión de células T de una molécula activadora de células T comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 39, 43, y 47.

En algunos aspectos, un primer brazo de unión de células T de una
5 molécula activadora de células T comprende un dominio constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad
10 de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 79. En algunos aspectos, un primer brazo de unión de células T de una molécula activadora de células T comprende un dominio constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 79.

En algunos aspectos, un primer brazo de unión de células T de una molécula
15 activadora de células T comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad
20 de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 39, 43, y 47 y un dominio constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente

95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 79.

En algunos aspectos, un primer brazo de unión de células T de una
5 molécula activadora de células T comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 39, 43 y 47 y un dominio constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 79.

En algunos aspectos, un primer brazo de unión de células T de la molécula
10 activadora de células T comprende un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia
15 de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 30 y 34. En algunos aspectos, un primer brazo de unión de células de una molécula activadora de células T comprende una cadena ligera que comprende un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 30 y 34.

En algunos aspectos, un primer brazo de unión de células T de una
20 molécula activadora de células T que comprende un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente

97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.:

61. En algunos aspectos, un primer brazo de unión de células T de una molécula activadora de células T comprende un dominio constante de cadena ligera que
5 comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 61.

En algunos aspectos, un primer brazo de unión de células T de una molécula activadora de células T comprende una cadena ligera que comprende un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos
10 aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 30 y 34 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente
15 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 61.

En algunos aspectos, un primer brazo de unión de células T de una
20 molécula activadora de células T comprende una cadena ligera que comprende un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 30 y 34 y un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 61.

En algunos aspectos, la molécula activadora de células T tetravalente comprende además un segundo brazo de unión de células T que se une a CD8 y comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH que comprende una VH-CDR1 seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 48 y 84; una VH-CDR2 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 49 y 85; una VH-CDR3 seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 50 y 86; y un dominio CH1. En algunos aspectos, el brazo de unión de células T comprende además una cadena ligera que comprende una VL que comprende una VL-CDR1 establecida en la sec. con núm. de ident.: 51; una VL-CDR2 establecida en la sec. con núm. de ident.: 52; una VL-CDR3 establecida en la sec. con núm. de ident.: 53; y un dominio constante de cadena ligera. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T tetravalente comprende además un dominio Fc que comprende una primera región Fc y una segunda región Fc, cada región Fc comprende un dominio CH2 y un dominio CH3; que comprende además al menos una modificación para promover la heterodimerización.

En algunos aspectos, un segundo brazo de unión de células T de una molécula activadora de células T tetravalente comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 56. En algunos aspectos, un brazo de unión de células T de una molécula activadora de células T comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 56.

En algunos aspectos, un segundo brazo de unión de células T de una molécula activadora de células T tetravalente comprende un dominio CH1 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 57. En algunos aspectos, un brazo de unión de células T de una molécula activadora de células T comprende un dominio CH1 que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 57.

En algunos aspectos, un segundo brazo de unión de células T de una molécula activadora de células T tetravalente que comprende un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 54. En algunos aspectos, un brazo de unión de células T de una molécula activadora de células T comprende un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 54.

En algunos aspectos, un segundo brazo de unión de células T de una molécula activadora de células T que comprende un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente

80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.:

- 5 64. En algunos aspectos, un brazo de unión de células T de una molécula activadora de células T comprende un dominio constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 64.

En algunos aspectos, la molécula activadora de células T tetravalente comprende además un segundo brazo de unión de células T que se une a CD8 y
10 comprende una cadena pesada que comprende un dominio VH que comprende una VH-CDR1 establecida en la sec. con núm. de ident.: 84; una VH-CDR2 establecida en la sec. con núm. de ident.: 85; una VH-CDR3 establecida en la sec. con núm. de ident.: 86.

En algunos aspectos, un segundo brazo de unión de células T de una molécula activadora de células T tetravalente comprende un dominio VH que
15 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con
20 núm. de ident.: 83. En algunos aspectos, un brazo de unión de células T de una molécula activadora de células T comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 83.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente comprende un brazo de unión a CD8 que comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 83. y un brazo de unión al antígeno que comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 7, 15 y 23 y un dominio constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 88.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente comprende un brazo de unión a CD8 que comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 83; y un brazo de unión al antígeno que comprende un dominio VH que comprende una secuencia de

aminoácidos seleccionada de las sec. con núm. de ident.: 7, 15, 23, 95, 97, 99, 106, 114, 133, 141 y 149 y un dominio constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 88.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente
5 comprende un brazo de unión a CD8 y un brazo de unión al antígeno que comprende un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos
10 aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 87.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente comprende un brazo de unión a CD8 y un brazo de unión al antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 87.

15 En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad
20 de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 25. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 25.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 116. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 116.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 117. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 117.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos

aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 118. En
5 algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 118.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena ligera que comprende una
10 secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 119. En
15 algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende un brazo de unión a STEAP2 que comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 119.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente
20 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de

ident.: 35. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T tetravalente comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 35.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 81. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 81.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 87. En algunos aspectos, la molécula activadora de células T tetravalente comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 87.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad

de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 25, una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 35. una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 81; y una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 87.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 151, una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos

aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 152. una

5 secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 153; y una

10 secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 154.

15 En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 25, 35, 81, y 87. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T tetravalente comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.: 151, 152, 153, 154, y 152.

20 En algunos aspectos, la molécula activadora de células T tetravalente que comprende dos brazos de unión de STEAP2, un brazo de unión a CD3 y un brazo de unión a CD8 tiene una citotoxicidad más alta contra las células tumorales que expresan STEAP2 y una menor inducción del síndrome de liberación de citocinas en comparación con una

molécula activadora de células T que comprende dos brazos de unión a STEAP2 y un brazo de unión a CD3 y/o una molécula activadora de células T trivalente que comprende un brazo de unión a STEAP2, un brazo de unión a CD3 y un brazo de unión a CD8.

5 **X. Ácidos nucleicos, vectores, células huésped y kits**

También se proporciona en la presente uno o más ácidos nucleicos que codifican una molécula activadora de células T descrita en la presente. En algunos aspectos, uno o más ácidos nucleicos se purifican o aíslan, p. ej., de otro ácido nucleico, o material biológico natural. El experto en la técnica no tendría dificultad para preparar
10 tales moléculas de ácido nucleico usando métodos bien conocidos en la técnica.

En algunos aspectos, el uno o más ácidos nucleicos codifican una primera, segunda y/o tercera cadena ligera como se describe en la presente y/o un primer, segundo y/o tercer dominio CH1 como se describe en la presente. El uno o más ácidos nucleicos que codifican el primer o segundo CH1 pueden codificar
15 adicionalmente otros dominios de cadena pesada, p. ej., la bisagra, CH2 y CH3, y pueden codificar una cadena pesada completa.

En algunos aspectos, se proporciona uno o más vectores que comprenden ácido(s) nucleico(s) que codifica(n) una molécula activadora de células T descritas en la presente. Pueden elegirse o construirse vectores adecuados, que
20 contengan secuencias reguladoras apropiadas, incluyendo secuencias promotora, fragmentos terminadores, secuencias de poliadenilación, secuencias potenciadoras, genes marcadores y otras secuencias según sea apropiado. En algunos aspectos, un vector contiene secuencias reguladoras apropiadas para impulsar la expresión del

ácido nucleico en una célula huésped. Los vectores pueden ser plásmidos, víricos, p. ej. fagos, o fagémidos, según sea apropiado.

En algunos aspectos, una molécula activadora de células T se produce a partir de uno o más vectores de cadena ligera y uno o más vectores de cadena pesada.

- 5 Un vector de cadena ligera puede contener el ácido nucleico que codifica una primera cadena ligera, un ácido nucleico que codifica un segundo ácido de cadena ligera y un ácido nucleico que codifica una tercera cadena ligera, que puede estar presente en el vector como casetes separados (p. ej., cada uno conectado operativamente a un promotor diferente). Alternativamente, pueden usarse vectores separados, es decir,
- 10 uno que contiene el ácido nucleico que codifica una primera cadena ligera, uno que contiene el ácido nucleico que codifica una segunda cadena ligera y uno que contiene el ácido nucleico que codifica una tercera cadena ligera.

- Un vector de cadena pesada puede contener puede usarse para codificar tanto un primer CH1 como una primera VH (y una primera región Fc, si está presente) y
- 15 un segundo CH1 y una segunda VH (y una segunda región Fc, si está presente), que pueden estar presentes en el vector como casetes separados. Alternativamente, se pueden usar vectores separados, es decir, uno que contiene el ácido nucleico que codifica un primer CH1 y una primera VH (y una primera región Fc, si está presente) y uno que contiene el ácido nucleico que codifica un segundo CH1 y una segunda VH (y una segunda
- 20 región Fc, si está presente). En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende una CH1 de un segundo brazo de unión de células T fusionado a una cadena pesada del primer brazo de unión de células T o un brazo de unión al antígeno. En algunos aspectos, una molécula activadora de células T comprende una VH de un segundo brazo

de unión de células T fusionada a una cadena pesada del primer brazo de unión de células T o un brazo de unión al antígeno. Por consiguiente, si un segundo brazo de unión de células T se fusiona con un primer brazo de unión al antígeno, entonces la tercera CH1 y la tercera VH serán codificados por el ácido nucleico que codifica la primera CH1 y la primera VH, y si un segundo brazo de unión de células T se fusiona a un segundo brazo de unión al antígeno entonces la tercera CH1 y la tercera VH serán codificados por el ácido nucleico que codifica la segunda CH1 y la segunda VH.

Una molécula o vector de ácido nucleico como se describe en la presente puede introducirse en una célula huésped. Las técnicas para la introducción de ácido nucleico o vectores en células huésped están bien establecidas en la técnica y puede emplearse cualquier técnica adecuada. En la técnica se conoce una gama de células huésped adecuadas para la producción de moléculas de anticuerpo recombinante, e incluyen células hospedadoras bacterianas, de levadura, de insectos o de mamíferos. En algunos aspectos, la célula huésped es una célula de mamífero, tal como una célula CHO, NS0, o HEK, por ejemplo, una célula HEK293. En ciertos aspectos, la célula huésped es una célula CHO.

También se proporcionan kits de acuerdo con la presente descripción que comprenden una molécula activadora de células T como se describe en la presente y opcionalmente instrucciones, p. ej., instrucciones de administración. En algunos aspectos, un kit comprende múltiples paquetes de composiciones farmacéuticas de dosis única que contienen cada uno una cantidad efectiva de una molécula activadora de células T para una única administración de acuerdo con las instrucciones de administración. En algunos aspectos, el kit también incluye una o más terapias contra el

cáncer adicionales. En algunos aspectos, el kit incluye instrumentos o dispositivos necesarios para administrar la(s) composición(es) farmacéutica(s).

XI. Métodos de producción de moléculas activadoras de células T

5 También se proporciona en la presente un método para producir las moléculas activadoras de células T descritas en la presente.

En algunos aspectos, el método comprende

- a) expresar una primera, segunda y tercera cadena ligera y una primera, segunda y tercera CH1 y/o cadena pesada en una célula huésped;
- 10 b) permitir que la primera cadena ligera se empareje con la primera CH1 y/o cadena pesada para formar el primer brazo de unión, permitiendo que la segunda cadena ligera se empareje con la segunda CH1 y/o cadena pesada para formar el segundo brazo de unión, permitiendo que la tercera cadena ligera se empareje con la tercera CH1 y/o cadena pesada, y permitiendo que el primer, segundo y tercer
- 15 brazos de unión formen la molécula activadora de células T; y
- c) purificar las moléculas activadoras de células T de la célula huésped.

Expresar una primera, segunda y tercera cadena ligera y primera, segunda y tercera CH1 y/o cadena pesada en una célula huésped puede comprender introducir ácidos nucleicos o vectores en células hospedantes (p. ej., células CHO) usando técnicas

20 adecuadas como se describió anteriormente. La célula huésped puede entonces cultivarse usando técnicas adecuadas, de tal manera que los polipéptidos de cadena ligera y cadena pesada se emparejan y forman el primer, segundo y tercer brazos de unión. Las diversas cadenas ligeras y polipéptidos de cadena pesada se asocian entre

sí (p. ej., a través de enlaces disulfuro intercatenario formados entre cisteínas nativas, y/o mediante cisteínas diseñadas en las moléculas activadoras de células T como se describe en la presente) y las cadenas pesadas se asocian entre sí (p. ej., a través de enlaces disulfuro intercatenario formados entre cisteínas en las dos regiones Fc). Como se describe en la presente, la presencia de los pares de carga lambda y kappa, y (si están presentes) disulfuros diseñados genéticamente, estimula la formación de los pares correctos de cadena pesada/cadena ligera en la molécula activadora de células T.

Las técnicas para la purificación de moléculas que se acosan a células T recombinantes son bien conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución, cromatografía líquida de proteína rápida, cromatografía de intercambio iónico y cromatografía de afinidad, p. ej., usando Proteína A o Proteína L o uniéndose a una etiqueta de afinidad. En algunos aspectos, la purificación se lleva a cabo usando cromatografía de afinidad (p. ej., cromatografía de afinidad de Proteína A). En algunos aspectos, la purificación comprende además (p. ej., además de la cromatografía de proteína A) cromatografía de afinidad de cadena ligera. Como se describe en la presente, la cromatografía de afinidad de cadena ligera se puede usar para purificar selectivamente moléculas activadoras de células T que contienen tanto CL κ como CL λ y, por lo tanto, se puede usar para mejorar la producción de moléculas activadoras de células T.

En algunas modalidades, menos de 25 %, menos de 20 %, menos de 15 %, o menos de 10 %, menos de 5 %, menos de 4 %, menos de 3 %, menos de 2 % o menos de 1 % de las cadenas ligeras en las moléculas activadoras de células T están mal emparejadas (es decir, emparejadas con una CH1 de un brazo de unión al antígeno diferente) después de la purificación (p. ej., mediante cromatografía de afinidad de proteína

A, o después de cromatografía de afinidad de proteína A y cromatografía de afinidad de cadena ligera). Los métodos para determinar el emparejamiento correcto de la cadena ligera son conocidos en la técnica e incluyen análisis de espectrometría de masas y electroforesis basada en microfluidos, como se describe en la presente. En algunos casos, el método comprende medir el emparejamiento correcto de la cadena ligera.

El método también puede comprender formular una molécula de contacto con células T en una composición farmacéutica, opcionalmente con un excipiente farmacéuticamente aceptable u otra sustancia como se describe a continuación.

XII. Métodos de tratamiento

Las moléculas activadoras de células T descritas en la presente pueden usarse para aplicaciones terapéuticas, tales como en el tratamiento del cáncer, p. ej., cáncer de próstata.

(c) En algunos aspectos, la molécula activadora de células T como se describe en la presente en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal. Los aspectos relacionados de la descripción proporcionaron una molécula activadora de células T descrita en la presente para usar como medicamento,

(ii) una molécula activadora de células T descrita en la presente para usar en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno,

(iii) una molécula activadora de células T descrita en la presente en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno; y,

(vi) un método para tratar una enfermedad o trastorno en un individuo, en donde el método comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de una molécula activadora de células T como se describe en la presente.

El individuo puede ser un paciente, en algunos aspectos, un paciente humano, p. ej., un paciente que padece cáncer de próstata.

El tratamiento puede ser cualquier tratamiento o terapia en la que se logre algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición o retraso del progreso de la afección, e incluye una reducción en la tasa de progreso, una detención en la tasa de progreso, alivio de la afección, cura o remisión (ya sea parcial o total) de la afección, prevención, alivio, reducción o detención de uno o más síntomas y/o signos de la afección o prolongar la supervivencia de un individuo o paciente más allá de lo esperado en ausencia de tratamiento. En algunos aspectos, el método es un método para tratar el cáncer.

También se incluye el tratamiento como medida profiláctica (es decir, profilaxis). Por ejemplo, un individuo susceptible o en riesgo de la aparición o reaparición de una enfermedad tal como el cáncer puede tratarse como se describe en la presente. Tal tratamiento puede prevenir o retrasar la aparición o reaparición de la enfermedad en el individuo.

En algunos aspectos, un método de tratamiento como se describe comprende administrar una molécula activadora de células T a un sujeto que lo necesite. En algunos aspectos, el método comprende además administrar al menos un tratamiento adicional al sujeto además de la molécula activadora de células T. Por lo tanto, la molécula activadora de células T descrita en la presente puede administrarse a un sujeto solo o en combinación con uno o más de otros tratamientos. Cuando las moléculas activadoras de células T se

administran al sujeto en combinación con otro tratamiento, el tratamiento adicional puede administrarse al individuo simultáneamente con, secuencialmente a, o por separado de la administración de la molécula activadora de células T. Cuando el tratamiento adicional se administra concurrentemente con la molécula activadora de células T, la molécula

5 activadora de células T y el tratamiento adicional pueden administrarse al sujeto como una preparación combinada. Por ejemplo, la terapia adicional puede ser una terapia conocida o agente terapéutico para la enfermedad a tratar, p. ej., cáncer.

En algunos aspectos, las moléculas activadoras de células T se administran en forma de una composición farmacéutica, que puede comprender al

10 menos un componente además de la molécula activadora de células T. Por lo tanto, otro aspecto de la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende una molécula activadora de células T como se describe en la presente. También se proporciona un método que comprende formular una molécula activadora de células T en una composición farmacéutica.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden comprender, además de la molécula activadora células T, un excipiente, portador, regulador, estabilizador u otros materiales farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la técnica. El término “farmacéuticamente aceptable” como se usa en la presente se corresponde a compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que, dentro del

20 alcance del buen criterio médico, adecuado para usar en contacto con los tejidos de un sujeto (p. ej., humano) sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, proporcionales con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada portador, excipiente, etc. también debe ser “aceptable” en el sentido de ser

compatible con los demás ingredientes de la formulación. La naturaleza precisa del portador u otro material dependerá de la vía de administración, que puede ser mediante infusión, inyección, o cualquier otra vía adecuado, como se analiza a continuación.

En algunos aspectos, las moléculas activadoras de células T pueden proporcionarse en una forma liofilizada para su reconstitución antes de la administración. Por ejemplo, las moléculas activadoras de células T liofilizadas pueden reconstituirse en agua estéril y mezclarse con solución salina antes de la administración a un sujeto.

La administración puede ser en una “cantidad terapéuticamente efectiva”, siendo esto suficiente para mostrar beneficio en un sujeto. La cantidad real administrada, y la velocidad y el curso temporal de administración, dependerán de la naturaleza y gravedad de lo que se esté tratando, el individuo particular que se esté tratando, la condición clínica del individuo, la causa del trastorno, el sitio de entrega de la composición, el tipo de molécula de anticuerpo, el método de administración, la programación de administración y otros factores conocidos por los médicos.

15

EJEMPLOS

EJEMPLO 1 -Materiales y métodos

Clonación de moléculas activadoras células T

Para la construcción de moléculas activadoras de células T con mutaciones de par de carga en interfaces cadena pesada-cadena ligera, se usaron como vectores de columna vertebral los plásmidos pDuet-Heavy y pDuet-Light descritos en (Mazor et.al mAbs 2015). El vector pDuet-Heavy contenía dos casetes de cadena pesada (HC) gamma1 humana para soportar la heterodimerización de HC, donde un casete de cadena

20

pesada portaba el conjunto de mutaciones “ojal” (T366S/L368A/Y407V) y una mutación estabilizante (Y349C) en el dominio CH3, mientras que el otro casete de cadena pesada portaba la mutación del complemento “botón” (T366W) y una mutación estabilizadora (S354C) en la CH3. Los casetes también se pueden usar fácilmente en el orden inverso.

5 El vector pDuet-Light contenía dos casetes de cadena ligera humana (LC), donde una cadena ligera portaba un dominio constante kappa (C_k), mientras que la otra portaba un dominio constante lambda (C_λ). Los vectores pDuet-Heavy y pDuet-Light también contenían las mutaciones para eliminar el enlace disulfuro intercatenario nativo en CH1/ C_λ y proporcionar el enlace disulfuro alternativo que se
10 denota como “V12 DS” o “V12” en la presente. Además, las mutaciones F126C/C220V se introdujeron en el dominio CH1 de la cadena pesada “Knob”, y las mutaciones S122C/C212V se introdujeron en C_λ .

Se proporcionaron como ejemplos las mutaciones del conjunto “botón en ojal” y los enlaces disulfuro estabilizadores/alternativos utilizados en la presente. Un
15 experto en la técnica puede usar cualquier otra combinación de mutaciones para la técnica de “botón y ojal” y/o enlaces disulfuro estabilización/alternativos conocidos en el campo para soportar la heterodimerización de la cadena pesada.

Para la construcción del vector pDuet-Heavy con mutaciones de carga, la cadena pesada “ojal” se clonó en el vector pDuet-Heavy mediante un fragmento de
20 ADN sintetizado de dominios VH-CH1-CH2-CH3 que contenía las mutaciones antes mencionadas para la cadena pesada “ojal” utilizando la técnica de clonación de restricción por BssHII/HindIII. Opcionalmente, la cadena pesada “ojal” contenía la mutación de carga S183K en el dominio CH1. La cadena pesada “botón” se clonó en el

vector mediante un fragmento de ADN sintetizado de dominios VH-CH1-CH2-CH3 que contenía las mutaciones antes mencionadas para la cadena pesada “botón” usando la técnica de clonación por restricción por BsrGI/EcoRI. Opcionalmente, la cadena pesada “Knob” contenía una de las mutaciones de carga en el dominio CH1: L128D, L128E,
 5 L128S, L128T, A141D, A141E, A141S, A141T, L145D, L145E, L145S, L145T, S183D, V185D, V185E, V185S, V185T, V173D, V173E, V173S, y V173T.

Ensayos de unión celular

Los ensayos de unión basados en células se realizaron en el analizador de células BD
 10 FACSymphony™ A5. Para determinar la afinidad de unión de AZD6621, se usaron células C4-2 y células Jurkat (TCR neg) CD8ab+ que expresan Steap2 y CD8ab respectivamente para el ensayo. Las células se recolectaron y se resuspendieron en regulador FACS (DPBS-1X, 2 % FBS y 5 mM EDTA) a 2x10e6 células/ml. Las células se sembraron en una placa de 96 pocillos tratada con cultivo de tejidos con fondo en U
 15 a 50 ul/pocillo, lo que alcanzó un número de células de 100.000 por pocillo. Se prepararon los artículos de prueba (AZD6621) titulación (2x) usando regulador FACS con la concentración de trabajo inicial de 600nM y con dilución 1:4 hasta 8 puntos de titulación. Las células (50 ul/pocillo) se combinaron entonces con la titulación de anticuerpos primarios (50 ul/pocillo) y se incubaron a 4 °C durante 1 hora. Después de
 20 la incubación, las células se lavaron 2x usando 200 ul de regulador FACS y se resuspendieron con regulador FACS recién preparado (100ul/pocillo) que contenía anticuerpo secundario (Anti-H+L: Anticuerpo secundario de adsorción cruzada de IgG humana de cabra (H+L), Alexa Fluor 647 (Invitrogen núm. A-21445) a una dilución de

1:400) y DAPI (tinción viva/muerta). El anticuerpo secundario se incubó a 4 °C durante 1 hora. Después de la incubación, las células se lavaron 2x usando 200 ul de regulador FACS y se resuspendieron con 100 ul de regulador FACS. El dato se analizó con FlowJo v 10.6.1. La unión al receptor diana se determinó usando el cálculo de media geométrica en el software FlowJo detectando la señal APC positiva en cada pocillo. Las células fueron clasificadas para incluir únicamente células singlete y vivas para detectar señal positiva y se trazaron usando GraphPad Prism v 9.0.0.

Ensayos FACS de viabilidad celular y activación de células T

Se realizaron ensayos de citotoxicidad de células T redireccionados y de activación de células T en el analizador de células BD FACSymphony™ A5. Para determinar la citotoxicidad, las células diana se tiñeron primero con CellTracker™ Violet (Thermo Fisher Scientific), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Después, las células se combinaron con PBMC humanas (células mononucleares de sangre periférica, relación célula efectora: célula diana a 10:1) en RPMI1640 suplementado con FBS inactivado por calor al 10 % y 50 µM de 2-mercaptoetanol y se sembraron en placas de 96 pocillos. Las moléculas activadoras de células T a diversas concentraciones se añadieron a muestras triplicadas, y las células se incubaron a 37 °C y 5 % de CO₂ en una incubadora humidificada. Para la detección de la activación de células T CD4 y CD8, las células se tiñeron con anticuerpos anti-CD4, anti-CD8, anti-CD25 y anti-CD69 (todos de BioLegend, San Diego, CA, EE. UU.). Los datos se analizaron con FlowJo v 10.6.1. El número de células diana agotadas se ha determinado con la siguiente fórmula: % de lisis

= 100— (células viables del grupo de tratamiento/células viables del grupo control no tratado $\times$ 100) y graficado usando GraphPad Prism v 9.0.0.

Para determinar el impacto de la densidad del antígeno diana sobre la citotoxicidad, se sembraron células diana en placas xCELLigence durante 24 horas.

- 5 Después se añadieron PBMC humanas (células mononucleares de sangre periférica) o células T CD3⁺ a una relación célula efectora: célula diana de 10:1 o 5:1 respectivamente en RPMI1640 suplementado con 10 % de FBS inactivado por calor, 50 μ M de 2-mercaptoetanol y 1 % de penicilina/estreptomicina. Se añadieron moléculas activadoras de células T a diversas concentraciones a muestras
- 10 duplicadas, y las células se incubaron a 37 °C y 5 % de CO₂ en una incubadora humidificada durante 3 días. El índice celular se midió usando el lector xCELLigence según las instrucciones del fabricante y se calculó la citotoxicidad contra muestras no tratadas y se trazó en GraphPad Prism para calcular las concentraciones de EC50. Los sobrenadantes se recogieron a las 72 horas y las citocinas se analizaron usando
- 15 kits MSD (Meso Scale Discovery). Para la detección de STEAP2, las células diana y las perlas anti-IgG humanas Quantum Simply Cellular (laboratorios Bang) se tiñeron con anticuerpo anti-STEAP2 y se midió la densidad del receptor de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Para la detección de la activación de células T CD4 y CD8, las células se tiñeron con anticuerpos anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8 y anti-CD25
- 20 y se analizaron mediante citometría de flujo.

Ensayo de activación de Treg

Las células T reguladoras (Treg) se aislaron usando el kit de aislamiento de células T reguladoras EasySep Human CD4+CD127lowCD25+ (Stemcell) y se expandieron con dinaperlas anti-CD3/CD28 (Invitrogen) y 100IU IL-2 durante 6 días. Las Treg reposaron durante la noche, se etiquetaron con CellTrace CFSE y se incubaron con células T CD3+ marcadas con CellTrace Violet de un donante diferente en varias Treg: Relaciones de efector T en presencia de 10.000 células tumorales C4-2. Se añadieron enlazadores de células T a diversas concentraciones y las células se incubaron para a 37 °C y 5 % de CO₂ en una incubadora humidificada durante 3 días. La viabilidad se midió usando CellTiter-Glo (Promega) y se calculó la citotoxicidad frente a muestras no tratadas.

Para la evaluación de la activación, las Treg se aislaron usando el kit de aislamiento de células T reguladoras EasySep Human CD4+CD127lowCD25+, se etiquetaron con CellTrace Violet y se incubaron con células T CD8+ marcadas con CellTrace CFSE de un donante diferente en diversas Treg: Relaciones de efector T en presencia de 10.000 células tumorales C4-2. Se añadieron enlazadores de células T a diversas concentraciones y las células se incubaron para a 37 °C y 5 % de CO₂ en una incubadora humidificada durante 3 días. Las células T se recolectaron y se tiñeron con anticuerpos anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8, anti-CD25 y antigranzima B y se analizaron mediante citometría de flujo.

Ensayo de destrucción en serie C4-2

Las células C4-2 se sembraron en placas xCELLigence durante 24 horas. Después se añadieron PBMC humanas a una relación célula efectora: célula diana de 10:1 en RPMI1640 suplementado con 10 % de FBS inactivado por calor, 50 µM de 2-

mercaptoetanol y 1 % de penicilina/estreptomicina. Se añadió 40A3LO12-TED4-K17/E75 a diversas concentraciones a muestras duplicadas, y las células se incubaron para a 37 °C y 5 % de CO₂ en una incubadora humidificada durante 3 días (Destrucción 1). Después se recogieron las PBMC, se lavaron, se transfirieron a una nueva placa de células C4-2 y se trataron nuevamente con el enlazador de células T durante 3-4 días por cada destrucción posterior. El índice celular se midió usando el lector xCELLigence según las instrucciones del fabricante y se calculó la citotoxicidad frente a muestras no tratadas.

Ensayo de citotoxicidad esferoide C4-2

Las células C4-2 que expresan mKate2 se sembraron en placas de unión ultrabaja de 96 pocillos. 48 horas después se añadieron células T CD3+ a una relación efector a diana de 7,5:1 en RPMI1640 suplementado con 10 % de FBS inactivado por calor, 50 µM de 2-mercaptoetanol y 1 % de penicilina/estreptomicina. Se añadieron moléculas activadoras de células T a diversas concentraciones a muestras duplicadas, y las células se incubaron en una Incucyte S3 (Sartorius) situada en una incubadora humidificada a 37 °C y 5 % de CO₂. La citotoxicidad se calculó a partir de una pérdida de fluorescencia usando el siguiente cálculo: % Citotoxicidad = 100— (fluorescencia del grupo tratado/ fluorescencia del grupo control no tratado × 100) y graficado usando GraphPad Prism.

Ensayo de destrucción Bystander C4-2

Se sembraron placas durante 24 horas en diferentes relaciones de células tumorales C4-2 que expresan mKate2 positivas a STEAP2 (C4-2 TS) y células tumorales

C4-2 que expresan GFP con inactivación de STEAP2. Después se añadieron PBMC humanas de 3 donantes a una relación célula efectora: célula diana de 10:1 en RPMI1640 suplementado con 10 % de FBS inactivado por calor, 50 μ M de 2-mercaptoetanol y 1 % de penicilina/estreptomicina. Se añadió 40A3LO12-TED4-K17/E75 a tres concentraciones a muestras duplicadas y las células se incubaron en una Incucyte S3 (Sartorius) situada en una incubadora humidificada a 37 °C y 5 % de CO₂ durante 3 días. La citotoxicidad se calculó a partir de una pérdida de fluorescencia roja o verde usando el siguiente cálculo: % Citotoxicidad = 100— (fluorescencia del grupo tratado/ fluorescencia del grupo control no tratado $\times$ 100) y graficado usando GraphPad Prism.

10

Ensayo de organoides de xenoinjerto derivado del paciente con cáncer de próstata

Las células individuales de organoides de xenoinjerto disociados derivados del paciente se sembraron en placas Gri3D (Sun Bioscience) y se dejaron formar organoides durante 12 días. Se añadieron células T aisladas de 3 donantes de PBMC humanos en una relación de 5:1 (densidad de siembra de organoides). Se añadieron 40A3LO12-TED4-K17/E75 a 6 concentraciones (10 nM — 0,0032 nM) o NIP228-TED4-K17/E75 a 2 concentraciones a muestras duplicadas y las células se incubaron en una Incucyte (Sartorius) situada en una incubadora humidificada a 37 °C y 5 % de CO₂ durante 2 días. La citotoxicidad y la activación de células T se calcularon mediante citometría de flujo, donde el % de citotoxicidad = 100— (% grupo tratado con tumor vivo/ % grupo de control no tratado con tumor vivo $\times$ 100) y se graficaron usando GraphPad Prism.

20

Ensayo de corte de tumor de próstata

Se generaron biopsias con punción de 6 mm a partir de tumores de próstata frescos a partir de resecciones y se incrustaron en 4 % de agarosa y se cortaron en cortes de 300 μ m de espesor. Estos cortes se incubaron durante 3 días con 46,5 nM 40A3LO12-TED4-K17/E75. Después se recogieron los sobrenadantes y se analizaron las citocinas usando kits MSD (Meso Scale Discovery).

Modelos de ratón injertado con PBMC humanas

A los ratones NOG macho se les implantó s.c. células tumorales $1e^7$ LNCaP, se injertaron i.v. el día 13 con PBMC humanas $1e^7$ y se inyectaron i.p. los días 14, 17, 21, 24, 28 y 31 con 5 mg/kg de enlazadores de células T 30D12-TED3-K29/SN75 V12 o NIP228-TED3-K29/SN75 V12 24 horas después de una inyección i.p. de 20 mg/kg de CD16/CD32 antirratón (BioXcell). El volumen del tumor se midió dos veces por semana usando calibres.

A los ratones macho NSG MHCI/II se les implantó s.c. células tumorales $5e^6$ C4-2, se injertaron i.v. el día 3 con PBMC humanas $1e^7$, y se inyectaron i.p. los días 18, 21, 25, 28, 32 y 35 con 6,65 mg/kg de 30D12-TED3-K29/SN75 o 5 mg/kg de 40A3LO12-TED2-K29/SN75 24 h después de una inyección i.p. de 20 mg/kg de CD16/CD32 antirratón (BioXcell). El volumen del tumor se midió tres veces por semana usando calibradores.

Los ratones macho NSG MHCI/II con inactivación doble fueron irradiados con 1Gy, i.v. implantados con células tumorales C4-2 que expresan luciferasa $3e^6$, se injertaron i.v. el día 24 con PBMC humanas $1,5e^7$, y se trataron i.p.

los días 34, 38, 42 y 46 con 1 o 1,6 mg/kg de enlazadores de células T y se midió la bioluminiscencia usando un sistema de imágenes IVIS in vivo (Xenogen). Las sangrados retroorbitales se recogieron 6 horas después de la primera dosis para el análisis sérico de TNF α usando un kit de MSD (Meso Scale Discovery) según las instrucciones del fabricante.

Los ratones macho NSG MHCII con inactivación doble fueron implantados s.c. con células tumorales 22Rv1, i.v. se injertaron 7 días antes con PBMC humanas $1e^7$, y se inyectaron i.p. los días 3, 6, 10, 14, 17 y 21 ya sea con NIP228-TED4-K17/E75 o 40A3LO12-TED4-K17/E75. El volumen del tumor se midió tres veces por semana usando calibradores. El día 11 se recolectaron sangre y tumores y se tiñeron con anticuerpos anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8, anti-CD25 y anti-CD69 y se analizaron mediante citometría de flujo.

Los ratones hembra NSG MHCII con inactivación doble fueron implantadas intratibialmente células tumorales C4-2 que expresaban luciferasa, se injertaron i.v. el día 4 con PBMC humanas $1e^7$ y se trataron i.p. los días 14, 18, 21, 25, 28 y 32 con 1 mg/kg de NIP228-TED4-K17/E75 o 40A3LO12-TED4-K17/E75 y se midió la bioluminiscencia usando un sistema de imágenes in vivo IVIS (Xenogen).

Los ratones macho NSG MHCII con inactivación doble fueron implantados s.c. con fragmentos de un modelo de xenoinjerto derivado del paciente con cáncer de próstata, i.v., se injertaron el día 35 con PBMC humanas $1e^7$, y se inyectaron i.p. los días 42, 45, 49, 52, 56 y 59 con 40A3LO12-TED4-K17/E75. El volumen del tumor se midió dos veces por semana usando calibres.

Modelo de ratón humano de mezcla PBMC/C4-2

Los ratones NSG MHCI/II con inactivación doble fueron implantados s.c. con una mezcla de células tumorales C4-2 5×10^6 y PBMC humanas $0,4 \times 10^6$ y se inyectaron i.p. los días 1, 4, 8, 11, 15, 18, 50, 53, 57, 60, 64 y 67 con 1,33 mg/kg de 30D12-TED3-K29/SN75 V12 o 1 mg/kg de 40A3LO12-TED2-K29/SN75 24 h después de una inyección i.p. de 20 mg/kg de CD16/CD32 antirratón (BioXcell). El volumen del tumor se midió tres veces por semana usando calibradores.

Modelo de ratón injertado de células madre CD34+ humanas

Los ratones NSG machos recién nacidos fueron irradiados e injertados con células madre CD34+ humanas. A las 14 semanas de edad, a los ratones se les implantó s.c. células tumorales C4-2 5×10^6 y se les inyectó i.p. los días 18, 22, 26 y 29 con 6,67 mg/kg de 30D12-TED3-K29/SN75 V12 y 20 mg/kg de CD16/CD32 antirratón (BioXcell). El volumen del tumor se midió usando calibradores.

EJEMPLO 2 - Unión celular

Se observó unión comparable a células C4-2 para las moléculas 30D12-G96P-TED3-K29/SN75 y 30D12-G96P-TED3-K29/SN75 V12 en comparación con la molécula de control NIP228-TED3-K29/SN75 V12 (Figura 4A). Además, se observó una unión comparable a células T CD8 para las moléculas 30D12-G96P-TED3-K29/SN75 y 30D12-G96P-TED3-K29/SN75 V12 en comparación con la molécula de control NIP228-TED3-K29/SN75 V12 (Figura 4B). Se observó unión a células C4-2 para 40A3LO12-TED4-

K17/E75 en comparación con el control (Figura 4C). Además, se observó unión a células T CD8 para 40A3LO12-TED4-K17/E75 en comparación con el control (Figura 4D).

EJEMPLO 3 — Citotoxicidad, liberación de citocinas y activación de células T

5 Se observó citotoxicidad comparable de células C4-2 para el control 30D12-TED3-CD3 y el control 30D12-TED3-CD3 V12 así como para las moléculas 30D12-TED3-K29/SN75 y 30D12-TED3-K29/SN75 V12 (Figura 4E).

 Se observó activación de células T comparables para el control 30D12-TED3-CD3 y el control 30D12-TED3-CD3 V12 así como para las moléculas 30D12-TED3-K29/SN75 y 30D12-TED3-K29/SN75 V12. Todos los enlazadores de células T dirigidos a STEAP2 condujeron de manera similar a una mayor activación de las células T CD8 en comparación con la molécula V12 de control NIP228-TED3-CD3 (Figura 4F); pero las moléculas guiadas por CD8 30D12-TED3-K29/SN75 y 30D12-TED3-K29/SN75 V12 mostraron menores niveles de activación de células T CD4 en comparación con las moléculas V12 de control 30D12-TED3-CD3 y 30D12-TED3-CD3 (Figura 4G).

 También se probó la citotoxicidad usando células con diferentes niveles de expresión de STEAP2 (Figura 4K). 40A3LO12-TED2-K29/SN75 demostró alta citotoxicidad contra células LNCap, C4-2, VCaP, 22Rv1 que expresan STEAP2 de manera alta y citotoxicidad baja contra células DU145 que expresan STEAP2 de manera baja (Figura 4H).

 30D12-TED3-K29/SN75 demostró alta citotoxicidad contra células LNCaP, C4-2, VCaP, 22Rv1 que expresan STEAP2 de manera alta y ninguna citotoxicidad contra células DU145 que expresan STEAP2 de manera baja (Figura 4I). En consecuencia, los

valores de EC50 fueron generalmente similares para los enlazadores de células T TED3 y TED2 contra células que expresan STEAP2 de manera alta (Figura 4J).

También se probó la citotoxicidad e inducción de liberación de citocinas (IL-6 y TNF α) en células LNCaP, C4-2, y VCaP. Los enlazadores de células T 40A3LO12-TED2-K29/SN75 y 30D12-TED3-K29/SN75 demostraron citotoxicidad comparable (Figura 4L). No obstante, 30D12-TED3-K29/SN75 guiado por CD8 indujo consistentemente menores niveles de IL-6 y TNF α en comparación con 40A3LO12-TED2-K29/SN75 (Figura 4L).

30D12-TED3-K29/SN75 V12 guiado por CD8 también demostró activación preferencial de las células T CD8 sobre las células T CD4 que no se observó con la molécula 30D12-TED-K29/SN75 (Figura 5A). Todas las variantes de moléculas activadoras de células T de STEAP2 tetravalentes también demostraron activación preferencial de las células T CD8 sobre las células T CD4 que no se observó con la molécula 40A3LO12-TED2-K29/SN75 (Figura 5B).

Además, en un ensayo de citotoxicidad C4-2, 30D12-TED3-K29/SN75 mostró menores niveles de liberación de IL-6 en comparación con la molécula 30D12-TED-K29/SN75 a niveles similares de citotoxicidad (Figura 5C). Todas las variantes de moléculas activadoras de células T de STEAP2 tetravalentes también demostraron niveles más bajos de liberación de IL-6 en comparación con la molécula 40A3LO12-TED2-K29/SN75 a niveles similares de citotoxicidad (Figura 5D).

EJEMPLO 4 - Activación de células T reguladoras y supresión de la citotoxicidad

Las células T reguladoras (Treg), las células efectoras T y las células tumorales C4-2 se incubaron en diferentes Treg: Relaciones del efector T con los enlazadores de células T 40A3LO12-TED2-K29/SN75 y 30D12-TED3-K29/SN75 V12. Se observó supresión reducida de la citotoxicidad en presencia de 30D12-TED3-K29/SN75 V12 en comparación con 40A3LO12-TED2-K29/SN75 (Figura 6A). El 30D12-TED3-K29/SN75 V12 también mostró una activación de Treg reducida en comparación con un 30D12-TED-K29/SN75 (Figura 6B).

EJEMPLO 5—Modelo Esferoide C4-2 Fluorescente

Los esferoides C4-2 que expresan mKate2 se incubaron con células efectoras y moléculas activadoras de células T. La viabilidad de las células tumorales se midió como fluorescencia roja. 30D12-TED3-K29/SN75 desencadenó un aumento de la destrucción de células tumorales en comparación con una molécula de control NIP228-TED2-CD3. El ensayo se realizó a concentraciones crecientes de 30D12-TED3-K29/SN75 y se observó un aumento dependiente de la dosis en la citotoxicidad (Figura 7A). Además, todas las variantes de moléculas activadoras de células T tetravalentes (TED4) desencadenaron una mayor destrucción de células tumorales en comparación con 40A3LO12-TED2-K29/SN75 (Figura 7B).

EJEMPLO 6 - Modelos de ratón injertados con PBMC humanas

Los ratones NOG fueron injertados con PBMC humanas, inyectados s.c. con células tumorales LNCaP, y tratados con el enlazador de células T 30D12-TED3-K29/SN75 V12 o molécula no dirigida NIP228-TED3-K29/SN75 V12. Los ratones que

recibieron 30D12-TED3-K29/SN75 V12 mostraron volúmenes tumorales de LNCaP reducidos en comparación con los ratones control no tratados y los ratones tratados con NIP228-TED3-K29/SN75 V12. Cuatro de 10 ratones que recibieron 30D12-TED3-K29/SN75 V12 mostraron respuestas completas (Figura 8A).

5 Los ratones NSG MHCII con inactivación doble fueron injertados con PBMC humanas, inyectados s.c. con células tumorales C4-2, y tratados con los enlazadores de células T 30D12-TED3-K29/SN75 V12 o 40A3LO12-TED2-K29/SN75. Los ratones que recibieron 30D12-TED3-K29/SN75 V12 o 40A3LO12-TED2-K29/SN75 mostraron volúmenes tumorales C4-2 reducidos en comparación con ratones control no tratados. Dos
10 de 7 ratones que recibieron 30D12-TED3-K29/SN75 V12 y cinco de 7 ratones que recibieron 40A3LO12-TED2-K29/SN75 mostraron respuestas completas (Figura 8B).

Los ratones NSG MHCII con inactivación doble implantados i.v. con células C4-2 que expresan luciferasa, injertados con PBMC humanas y tratados con 30D12-TED3-K29/SN75 V12 mostraron una bioluminiscencia reducida a lo largo de 14
15 días en comparación con ratones no tratados (Figura 8C y 8D).

Los ratones NSG MHCII de inactivación fueron injertados con PBMC humanas, inyectados s.c. con células tumorales 22Rv1, y tratados con 40A3LO12-TED4-K17/E75 o molécula NIP228-TED4-K17/E75 no dirigida. Los ratones que recibieron 40A3LO12-TED4-K17/E75 mostraron volúmenes tumorales 22Rv1
20 reducidos en comparación con los ratones control (Figura 18A).

Los ratones NSG MHCII con inactivación doble fueron injertados con PBMC humanas, inyectados intratibialmente con células tumorales C4-2 que expresan luciferasa y tratados con 1 mg/kg de 40A3LO12-TED4-K17/E75 o molécula NIP228-

TED4-K17/E75 no dirigida. La carga del tumor se midió usando bioluminiscencia. Los ratones que recibieron 40A3LO12-TED4-K17/E75 mostraron una carga del tumor C4-2 reducida en comparación con los ratones de control (Figura 19).

Se injertaron ratones NSG MHCII con inactivación doble con PBMC humanas, implantados s.c. con un fragmento de un modelo de xenoinjerto derivado del paciente con cáncer de próstata y se trataron con 5 mg/kg de 40A3LO12-TED4-K17/E75. Los ratones que recibieron 40A3LO12-TED4-K17/E75 mostraron volúmenes tumorales reducidos en comparación con los ratones de control (Figura 18A).

10 EJEMPLO 7 - Reducción de la liberación de citocina con brazo de unión a CD3 optimizado

Los ratones NSG MHCII con inactivación doble fueron implantados i.v. Con células tumorales C4-2 que expresan luciferasa, injertados con PBMC humanas de dos donantes diferentes y se trataron con una dosis de control 30D12-TED-CD3, enlazadores de células T 30D12-TED-K29/SN75 o 30D12-TED3-K29/SN75 V12. Los niveles séricos de TNF α se midieron 6 horas después del tratamiento. Los ratones tratados con 30D12-TED-K29/SN75 o 30D12-TED3-K29/SN75 V12 demostraron niveles reducidos de TNF α en comparación con los ratones tratados con el control 30D12-TED-CD3 (Figura 9).

20 EJEMPLO 8 - Modelo de ratón de mezcla de células tumorales/ PBMC

Los ratones NSG MHCII con doble inactivación fueron implantados s.c. con una mezcla de células tumorales C4-2 y PBMC humanas, y tratados con 40A3LO12-TED2-K29/SN75 o 30D12-TED3-K29/SN75. Se observó una reducción en

el volumen del tumor tras el tratamiento con moléculas 40A3LO12-TED2-K29/SN75 o 30D12-TED3-K29/SN75 en comparación con ratones de control de PBS (Figura 10).

EJEMPLO 9 - Modelo de ratón injertado con células madre CD34+ humanas

5 Los ratones NSG fueron injertados con células madre CD34+ humanas y posteriormente implantados s.c. con células tumorales C4-2 y se trataron con el enlazador de células T 30D12-TED3-K29/SN75 V12. Los ratones que recibieron 30D12-TED3-K29/SN75 V12 mostraron volúmenes tumorales reducidos en comparación con ratones de control no tratados (Figura 11).

10

EJEMPLO 10 - Correlación entre la potencia y el nivel de expresión de STEAP2

Se observó una correlación positiva entre la potencia de la citólisis después de 3 días (expresada como EC50 de citotoxicidad) y el nivel de expresión superficial de STEAP2 en células tumorales a través de 8 líneas
15 celulares tumorales (Figura 12).

EJEMPLO 11 - Impacto de las células T reguladoras en la activación de las células T CD8

La adición de Treg en cocultivos de células T CD3+ y células tumorales C4-2 en una relación de 1:4:0,8 redujo el nivel de producción de granzima B de
20 células T CD8 desencadenada en respuesta al tratamiento durante 3 días con 0,1 mg/kg de una molécula activadora de células T no guiada por CD8. En contraste, la adición de Treg no impactó el nivel de producción de granzima B de

células T CD8 desencadenada en respuesta al tratamiento con 0,1 mg/kg de molécula 40A3LO12-TED4-K17/E75 guiada por CD8 (Figura 13).

EJEMPLO 12 - Ensayo de destrucción en serie

5 La citotoxicidad se midió a tres concentraciones de 40A3LO12-TED4-K17/E75 (0,01 nM, 0,1 nM, y 1 nM) a través de repetidas rondas de cocultivo con células tumorales C4-2 y se observaron niveles sostenidos de citotoxicidad para las primeras 4 rondas (Figura 14).

10 EJEMPLO 13 - Ensayo de destrucción Bystander

 Aunque se observa muy poca citotoxicidad de las células C4-2 negativas a STEAP2 solas por 40A3LO12-TED4-K17/E75 (condición “0 % C4-2 TS”), cuando estas células C4-2 negativas a STEAP2 se cocultivan con proporciones variables de células WT C4-2 positivas a STEAP2 (12,5 %, 25 %, 50 % o
15 100 % de células C4-2 TS), la destrucción de las células C4-2 negativas a STEAP2 se detecta incluso con tan poco como 12,5 % de las células positivas para STEAP2 presentes (la llamada destrucción Bystander) (Figura 15).

EJEMPLO 14 - Ensayo de organoides para el cáncer de próstata

20 Los organoides se generaron a partir de un fragmento de xenoinjerto derivado del paciente con cáncer de próstata y se cocultivaron con células T. El tratamiento con 40A3LO12-TED4-K17/E75 indujo citotoxicidad y activación preferencial de células T CD8+ sobre células T CD4+ en este ensayo (Figura 16).

EJEMPLO 15 - Ensayo de corte de tumor de próstata

El tratamiento de las cortes de tumor primario de próstata con 40A3LO12-TED4-K17/E75 durante 3 días indujo una mayor liberación de IFN γ en comparación con los cortes no tratados.

EJEMPLO 16 - Activación preferencial de células T CD8+ in vivo

Los ratones NSG MHCII con inactivación doble fueron injertados con PBMC humanas, inyectados s.c. con células tumorales 22Rv1, y tratados con 0,1 mg/kg de 40A3LO12-TED4-K17/E75. 24 horas después de la tercera dosis, se recolectaron sangre y tumores y se analizaron las células T mediante citometría de flujo. La expresión de los marcadores de activación de células T CD69 y CD25 se incrementó solo en células T CD8+ intratumorales pero no en células T CD4+ intratumorales o células T sanguíneas (Figuras 18B y 18C).

Secuencias

Ident. de sec.		Secuencia
1	CDR1 de VH 30D12 G96P de STEAP2	SYGMS
2	CDR2 de VH 30D12 G96P de STEAP2	TISSGGSYTFYPDIMKG
3	CDR3 de VH 30D12 G96P de STEAP2	RPYGTIYTFSFDA

4	CDR1 de VL 30D12 G96P de STEAP2	RSSQSVVHSNANTYLE
5	CDR2 de VL 30D12 G96P de STEAP2	KVSNRFS
6	CDR3 de VL 30D12 G96P de STEAP2	FQGSHVPYT
7	VH de 30D12 G96P de STEAP2	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMS WVRQAPGKRLEWVATISSGGSYTFYPDIMKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRPYGTIY TFSFDAWGQGTTTLTVSS
8	VL de 30D12 G96P de STEAP2	DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCRSSQSVVHSNAN TYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPYTFGQ GTKLEIK
9	CDR1 de VH de STEAP2-2	SYGMS
10	CDR2 de VH de STEAP2-2	TISSGGSYTFYPDIMKG
11	CDR3 de VH de STEAP2-2	RPYGTIYTFSFDS
12	CDR1 de VL de STEAP2-2	RSSQSVVHSNGNTYLE
13	CDR2 de VL de STEAP2-2	KVSNRFS
14	CDR3 de VL de STEAP2-2	FQGSHVPYT
15	VH de G96P de STEAP2-2	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFSFSSYGMS WVRQTPDKRLEWVATISSGGSYTFYPDIMKGRFTISR DNAMNTLYLQMSSLKSEDSAMYVCARRPYGTIYTFS FDSWGQGTTTLTVSS
16	VL de STEAP2- 2	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSVVHSNGN TYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPYTFGG GTKLEIK
17	CDR1 de VH humanizado 2 de STEAP2-2	SYGMS

18	CDR2 de VH humanizado 2 de STEAP2-2	TISSGGSYTFYPDIMKG
19	CDR3 de VH de G96P humanizado 2 de STEAP2-2	RPYGTIYTFSFDA
20	CDR1 de VL humanizado 2 de STEAP2-2	RSSQSVVHSNANTYLE
21	CDR2 de VL humanizado 2 de STEAP2-2	KVSNRFS
22	CDR3 de VL humanizado 2 de STEAP2-2	FQGSHVPYT
23	VH de G96P de STEAP2-2	EVQLLES G GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMS WVRQAPGKRLEWVSTISSGGSYTFYPDIMKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRPYGTIYTF SFD A WGQGTTLTVSS
24	VL humanizado 2 de STEAP2-2	DVVM T QSP L SLPVTLGQPASISCRSSQSVVHSNAN TYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFS G VPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGS H VPYTFGQ GTKLEIK
25	Cadena ligera 30D12-TED3	DVVM T QSP L SLPVTLGQPASISCRSSQSVVHSNAN TYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFS G VPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGS H VPYTFGQ GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVECLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSS T LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
26	Cadena pesada 30D12-TED/TED3 “ojal”	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMS WVRQAPGKRLEWVATISSGGSYTFYPDIMKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRPYGTIY TFSF D AWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLKSVVTVPS S SLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPASI E KTISKAKGQPRE PQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYP S DI A VE

		WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
27	CDR1 de CD3 de Vk17	RSSQSLVHNTGNTYLS
28	CD3 Vk17 CDR2	KVSNRAS
29	CD3 Vk17 CDR3	GQGTQAPFT
30	Vk17	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHNTGNT YLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRASGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQAPFTFGSG TKVEIK
31	CD3 Vk29 CDR1	RSSQSLVHNTGNTYLS
32	CDR2 de CD3 de Vk29	KVSNRAS
33	CDR3 de CD3 de Vk29	GQGTQFPFT
34	Vk29	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHNTGNT YLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRASGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQFPFTFGSG TKVEIK
35	Cadena ligera K29 TED3 CD3	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHNTGNT YLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRASGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQFPFTFGS GTKVEIKGQPKAAPSVRLFPFCSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSN NKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTEVS
36	CDR1 de VH de CD3 SN75	NAWMH
37	CDR2 de VH de CD3 SN75	QIKDRSQTYATYYAESVKGR
38	CDR3 de VH de CD3 SN75	RGVYYANAPFDY
39	VH de CD3 SN75	EVQLVESGGALVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWM HWVRQAPGKQLEWVAQIKDRSQTYATYYAESVKG RFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCRGVYY ANAPFDYWGGQGLTVTVSS

40	CDR1 de VH de CD3 SN79	NAWMH
41	CDR2 de VH de CD3 SN79	QIKDRSQTYATYYAESVKGR
42	CDR3 de VH de CD3 SN79	RGVYYAVTPFDY
43	VH de CD3 SN79	EVQLVESGGALVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWM HWVRQAPGKQLEWVAQIKDRSQTYATYYAESVKG RFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCRGVYYA VTPFDYWGQGTLVTVSS
44	CDR1 de VH de CD3 E75	EAWMH
45	CDR2 de VH de CD3 E75	QIKDRSQTYATYYAESVKGR
46	CDR3 de VH de CD3 E75	RGVYYANAPFDY
47	CD3 VH E75	EVQLVESGGALVKPGGSLRLSCAASGFTFTEAWM HWVRQAPGKQLEWVAQIKDRSQTYATYYAESVKG RFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCRGVYYA NAPFDYWGQGTLVTVSS
48	CDR1 de VH de CD8	DFGMN
49	CDR2 de VH de CD8	LIYYDGSNKFYADSVKG
50	CDR3 de VH de CD8	PHYDGYHHFFDS
51	CDR1 de VL de CD8	KGSQDINNYLA
52	CDR2 de VL de CD8	NTDILHT
53	CDR3 de VL de CD8	YQYNNGYT
54	VL de CD8	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKGSQDINNYLAWY QQKPGKAPKLLIYNTDILHTGVPSRFSGSGSGTDFT FTISLQPEDATYYCYQYNNGYTFTGQGTKVEIK
55	VL de CD8 de LC sec. con núm. de ident.: 54 + C _k	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKGSQDINNYLAWY QQKPGKAPKLLIYNTDILHTGVPSRFSGSGSGTDFT FTISLQPEDATYYCYQYNNGYTFTGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPCDEQLKSGTASVKCLLNNFYPRK

	mutante sec. con núm. de ident.: 64	VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEV
56	VH de CD8	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSDFGM NWVRQAPGKGLEWVALIYYDGSNKFYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHYDG YYHFFDSWGQGTLVTVSS
57	CH1 de CD8 CH1-porción de la sec. con núm. de ident.: 78 w/S183E	ASTKGPSVCPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLESVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDRVEPKSVD
58	HC de “botón” sec. con núm. de ident.: 56 VH de CD8 + sec. con núm. de ident.: 57 CH1 de CD8 + sec. con núm. de ident.: 89 enlazador + sec. con núm. de ident.: 39 VH de CD3 SN75 + sec. con núm. de ident.: 79 HC de IgG1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSDFGM NWVRQAPGKGLEWVALIYYDGSNKFYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPHYDG YYHFFDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVCPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLESVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVKDRVEPKSVDGGGGSGGGGSEVQLVESG GALVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMHWVRQAPG KQLEWVAQIKDRSQTYATYYAESVKGRFTISRDDS KNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCRGVYYANAPFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVCPLAPSSKSTSGGTADL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSVDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPASIIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPC REEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
59	Cλ ts	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPG AVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
60	V12 Cλ (S122C, C212V)	GQPKAAPSVTLFPPCSEELQANKATLVCLISDFYPG AVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEVS
61	V12Cλ de la sec. con núm. de ident.: 60 c/T117R	GQPKAAPSVRLFPPCSEELQANKATLVCLISDFYPG AVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEVS

62	Ck ts	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTL TLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
63	Ck ts de la sec. con núm. de ident.: 62 c/V133E	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVECLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTL TLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
64	Ck mutante S121C, V133K, C214V	RTVAAPSVFIFPPCDEQLKSGTASVKCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTL TLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEV
65	CH1 de IgG1 ts	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVVDKRVEPKSC
66	V12 CH1 (F126C, C220V)	ASTKGPSVCPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVVDKRVEPKSV
67	CH1 ts de la sec. con núm. de ident.: 65 c/S183K	ASTKGPSVEPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLKSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVVDKRVEPKSC
68	CH2 de IgG1 ts	LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
69	CH2 ts de la sec. con núm. de ident.: 68 c/L234F, L235E, y P331S	FEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIS
70	CH3 de IgG1 ts	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
71	HC de dominio constante de IgG1 ts	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

72	CH3 de IgG1 T366S, L368A, Y407V [ojal]	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
73	CH3 de IgG1 Y349C T366S, L368A, Y407V	GQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
74	CH3 de IgG1 T366W [botón]	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
75	CH3 de IgG1 S354C, T366W	GQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
76	T366S, L368A, Y407V, Y349C de IgG1 ojal	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQV SLSCAVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
77	CH1, CH2, CH3 T366W, S354C de IgG1 HC botón	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKN QVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
78	“V12” con cisteína estabilizadora, mutaciones de cisteína intercatenaria, y mutaciones	ASTKGPSVCPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSV VDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKN

	“botón”: T366W, F126C, C220V, S354C	QVSL <u>W</u> CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
79	sec. con núm. de ident.: 78 c/A141D, L234F, L235E, P331S	ASTKGPSV <u>C</u> PLAPSSKSTSGGTAD <u>L</u> GCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSV <u>D</u> K THTCPPCPAPE <u>F</u> EGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPASI <u>E</u> KTISKAKGQPREPQVYTLPP <u>C</u> REEMTKN QVSL <u>W</u> CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
80	IgG1 ojal c/CH1 F126C, C220V + CH2/CH3 de la sec. con núm. de ident.: 76	ASTKGPSV <u>C</u> PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSV <u>D</u> KTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQV <u>C</u> TLPPSREEMTKNQVSL <u>S</u> CAV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFF L <u>V</u> SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
	LC de STEAP2 sec. con núm. de ident.: 8 + sec. con núm. de ident.: 63 (Ck ts pero V133E)	sec. con núm. de ident.: 25
	LC de CD3	sec. con núm. de ident.: 35
81	HC de STEAP2/CD3 botón: sec. con núm. de ident.: 7 VH de STEAP2 + sec. con núm. de ident.: 67 CH1 ts c/S183K + “ <u>D</u> ” + enlazador en la sec. con núm. de ident.: 86 + sec. con	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMS WVRQAPGKRLEWVATISSGGSYTFYPDIMKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRPYGTIY TFSFDAWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLKSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSC <u>D</u> GGGGSGGGGSEVQLVESG GALVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMHWVRQAPG KQLEWVAQIKDRSQTYATYYAESVKGRFTISRDDS KNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCRGVYYANAPFDYW GQGTLTVSSASTKGPSVCPLAPSSKSTSGGTADL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK

	núm. de ident.: 39 CD3 VH SN75 + sec. con núm. de ident.: 82.	RVEPKSVDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCR EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
82	CH1 c/A141D, CH2, es IgG2 en 233-236, S267K, y P ts en 331; CH3 S354C, T366W.	ASTKGPSVCPLAPSSKSTSGGTADLGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSVDK THTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVS LWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
83	VHH de CD8	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFDDYAIG WFRQAPGKEREGVSCIRVSDGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGSLYTCV QSIVWPARPYDMDYWGQGTLVTVSS
84	CDR1 de VHH de CD8	DDYAIG
85	CDR2 de VHH de CD8	CIRVSDGSTYYADSVKG
86	CDR3 de VHH de CD8	GSLYTCVQSIVWPARPYDMDY
87	HC de VHH de CD8 de STEAP2 ojal: sec. con núm. de ident.: 83 VHH de CD8 + enlazador en la sec. con núm. de ident.: 89 + sec. con núm. de ident.: 7 VH de STEAP2 + sec. con núm. de ident.: 88	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFDDYAIGW FRQAPGKEREGVSCIRVSDGSTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGSLYTCVQSI VWPARPYDMDYWGQGTLVTVSSGGGGGSGGGGS EVQLVES GGGLVKP GGSLRLSCAASGFTFSSYGMS WVRQAPGKRLEWVATISSGGSYTFYPDIMKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRPYGTIYTF SFDAGWGQTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLKSVVTVPSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRE EMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY

		KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
88	IgG1 ojal de la sec. con núm. de ident.: 76 c/S183K, CH2 es IgG2 en 233-236, y S267K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLKSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPA PV AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDV K HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVS LSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV M HEALH NHYTQKSLSLSPGK
89	enlazador	GGGGG
90	VH + CH1 de STEAP2: sec. con núm. de ident.: 7 + sec. con núm. de ident.: 67	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMS WVRQAPGKRLEWVATISSGGSYTFYPDIMKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARR P YGTIYTF SFDAWGQGTTTLTVSSASTKGPSV F PLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLKSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPK S C
91	CH1 de STEAP2 ojal sec. con núm. de ident.: 67, CH2 sec. con núm. de ident.: 69, CH3 sec. con núm. de ident.: 73	ASTKGPSV F PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLKSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK S C DK THTCPPCPA P EFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAS I EKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKN QVSL S CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV M H EALHNHYTQKSLSLSPGK
92	“ojal” HC para TED sec. con núm. de ident.: 39 CD3 VH SN75 + sec. con núm. de ident.: 79 HC de IgG1	EVQLVESGGALVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWM HWVRQAPGKQLEWVAQIKDRSQTYATYYAESVKG RFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCRGVYYA NAPFDYWGGQGLTVTVSSASTKGPSVCPLAPSSKST SGGTADLGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK SNTKVDKRVEPKSVDKTHTCPPCPA P EFEGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAS I EKTISKAKGQPRE PQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSV M HEALHNHYTQKSLSLSPGK

93	HC STEAP2 ojal para TED2: VH de STEAP2 sec. con núm. de ident.: 7 + sec. con núm. de ident.: 88	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMS WVRQAPGKRLEWVATISSGGSYTFYPDIMKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRPYGTIYTF SFDAGWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLKSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKHTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRE EMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFLLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
94	CDR3 de VH humanizado 1 de STEAP2-2	RGYGTIYTFSFDA
95	VH humanizado 1 de STEAP2-2	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMS WVRQAPGKRLEWVATISSGGSYTFYPDIMKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGYGTIY TFSFDAQWGQGTTLTVSS
96	CDR3 de VH de STEAP2-2	RGYGTIYTFSFDS
97	VH de STEAP2-2	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFSFSSYGMS WVRQTPDKRLEWVATISSGGSYTFYPDIMKGRFTIS RDNAMNTLYLQMSSLKSEDSAMYYCARRGYGTIYT FSFDSWGQGTTLTVSS
98	CDR3 de VH humanizado 2 de STEAP2-2	RGYGTIYTFSFDA
99	VH humanizado 2 de STEAP2-2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMS WVRQAPGKRLEWVSTISSGGSYTFYPDIMKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGYGTIY TFSFDAQWGQGTTLTVSS
100	CDR1 de VL de STEAP2-8	RASQSVASNLA
101	CDR2 de VL de STEAP2-8	GASTRAT
102	CDR3 de VL de STEAP2-8	QQYNNWPFT
103	CDR1 de VH de STEAP2-8	RNSAVWN

104	CDR2 de VH de STEAP2-8	RTYYRSKWYNDYAPSVKS
105	CDR3 de VH de STEAP2-8	GLRQNFYFYYMDV
106	VH de STEAP2-8	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSRNSAV WNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAPSVKS RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGLRQ NQFYYFMDVWGKGTTTVTVSS
107	VL de STEAP2-8	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVASNLAW YQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEF TLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPFTFGPGTKVDIK
108	CDR1 de VL 40A3 de STEAP2	RASQSVNSNLA
109	CDR2 de VL 40A3 de STEAP2	GASTRAT
110	CDR3 de VL 40A3 de STEAP2	QQYNNWPFT
111	CDR1 de VH 40A3 de STEAP2-2	RNSAVWN
112	CDR2 de VH 40A3 de STEAP2-2	RTYYRSKWYNDYAVSVKS
113	CDR3 de VH 40A3 de STEAP2-2	GLLQNNFYFYYMDV
114	VH 40A3 de STEAP2-7	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSRNSAV WNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKS RITINPDTSKNQFSLQVNSVTPEDTAVYYCARGLLQ NNFYFYYMDVWGKGTTTVTVSS
115	VL 40A3 de STEAP2	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVNSNLAW YQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEF TLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPFTFGPGTKVDIK
116	STEAP2 LC: Sec. con núm. de ident.: 16 + sec. con núm.	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSVVHSNGN TYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPYTFGG GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVECLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK

	de ident.: 63 [Ck ts c/V133E]	DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGE <u>C</u>
117	STEAP2 LC: Sec. con núm. de ident.: 24 + sec. con núm. de ident.: 63 [Ck ts c/V133E]	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSVVHSNAN TYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPYTFGQ GTKLEIKRTVAAPSVFIFPP <u>S</u> DEQLKSGTASVECLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGE <u>C</u>
118	STEAP2 LC: Sec. con núm. de ident.: 107 + sec. con núm. de ident.: 63 [Ck ts c/V133E]	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVASNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPFTFGPGTKVDIKRTV AAPSVFIFPP <u>S</u> DEQLKSGTASVECLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE <u>C</u>
119	LC de STEAP2: Sec. con núm. de ident.: 115 + sec. con núm. de ident.: 63 [Ck ts c/V133E]	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVNSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPFTFGPGTKVDIKRTV AAPSVFIFPP <u>S</u> DEQLKSGTASVECLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE <u>C</u>
120	HC de STEAP2 “ojal”: VH de STEAP2 sec. con núm. de ident.: 15 + sec. con núm. de ident.: 67 CH1 ts c/S183K + sec. con núm. de ident.: 69 + sec. con núm. de ident.: 73	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFSFSSYGMS WVRQTPDKRLEWVATISSGGSYTFYPDIMKGRFTISR DNAMNTLYLQMSSSLKSEDSAMYYCARRPYGTIYFIS FDSWGQGTTTLTVSSASTKGPSVF <u>E</u> PLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLKSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKS <u>C</u> DKTHTCPPCPAPE <u>F</u> EGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPASIIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRE EMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
121	HC de STEAP2 “ojal”: VH de STEAP2 sec. con núm. de ident.: 23 + sec. con núm. de ident.: 67 CH1 ts c/S183K + sec. con núm. de ident.: 69 +	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMS WVRQAPGKRLEWVSTISSGGSYTFYPDIMKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARRPYGTIYTF SFDWGGQGTTTLTVSSASTKGPSVF <u>E</u> PLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLKSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKS <u>C</u> DKTHTCPPCPAPE <u>F</u> EGGPSVFLFPPKPK KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPASIIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPR

	sec. con núm. de ident.: 73	EEMTKNQVSL SC AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
122	HC de STEAP2 “ojal”: VH de STEAP2 sec. con núm. de ident.: 95 + sec. con núm. de ident.: 67 CH1 ts C/S183K + sec. con núm. de ident.: 69 + sec. con núm. de ident.: 73	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMS WVRQAPGKRLEWVATISSGGSYTFYPDIMKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGYGTIY TFSFDAWGQGTTLTVSSASTKGPSV F EPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLKSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKS C DKTHTCPPCPAPE F EGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPASI E KTISKAKGQPRE PQV C TLPPSREEMTKNQVSL SC AVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
123	HC de STEAP2 “ojal”: VH de STEAP2 sec. con núm. de ident.: 97 + sec. con núm. de ident.: 67 + sec. con núm. de ident.: 69 + sec. con núm. de ident.: 73	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFSFSSYGMS WVRQTPDKRLEWVATISSGGSYTFYPDIMKGRFTIS RDNAMNTLYLQMSSLKSEDSAMYYCARRGYGTIYT FSFDSWGQGTTLTVSSASTKGPSV F EPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLKSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKS C DKTHTCPPCPAPE F EGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPASI E KTISKAKGQPREPQV C TLPPSREEMTKNQVSL SC AVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
124	HC de STEAP2 “ojal”: VH de STEAP2 sec. con núm. de ident.: 99 + sec. con núm. de ident.: 67 + sec. con núm. de ident.: 69 + sec. con núm. de ident.: 73	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMS WVRQAPGKRLEWVSTISSGGSYTFYPDIMKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGYGTIY TFSFDAWGQGTTLTVSSASTKGPSV F EPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLKSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKS C DKTHTCPPCPAPE F EGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPASI E KTISKAKGQPRE PQV C TLPPSREEMTKNQVSL SC AVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
125	HC de STEAP2 “ojal”: VH de STEAP2 sec.	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSRNSAV WNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAPSVKS RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGLRQ

	con núm. de ident.: 106 + sec. con núm. de ident.: 67 + sec. con núm. de ident.: 69 + sec. con núm. de ident.: 73	NQFYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSV F PLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLKSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKS C DKTHTCPPCPAPE F EGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPASI E KTISKAKGQPR EPQV C TLPPSREEMTKNQVSL S CAVKGFYP S DI A V EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
126	HC de STEAP2 “ojal”: VH de STEAP2 sec. con núm. de ident.: 114 + sec. con núm. de ident.: 67 + sec. con núm. de ident.: 69 + sec. con núm. de ident.: 73	QVQLQQSGPGLVKPSQTL S LTCAISGDSVSRNSAV WNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKS RITINPDTSKNQFSLQVNSVTPEDTAVYYCARGLLQ NNFYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSV F PLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLKSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKS C DKTHTCPPCPAPE F EGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPASI E KTISKAKGQPR EPQV C TLPPSREEMTKNQVSL S CAVKGFYP S DI A V EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
127	CDR1 de VH de STEAP2-3	RNSAVWN
128	CDR2 de VH de STEAP2-3	RTYYRSKWYNDYAVSVKS
129	CDR3 de VH de STEAP2-3	GLLQ N QFYYYMDV
130	CDR1 de VL de STEAP2-3 (40A3GL-LO7)	RASQSVSS N LA
131	CDR2 de VL de STEAP2-3	GASTRAT
132	CDR3 de VL de STEAP2-3	QQYNNWP F T
133	VH de STEAP2-3	QVQLQQSGPGLVKPSQTL S LTCAISGDSVSRNSAV WNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKS RITINPDTSKNQFSLQ L NSVTPEDTAVYYCARGLLQ NQFYYYMDVWGKGTTVTVSS

134	VL de STEAP2-3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAW YQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEF TLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPFTFGPGTKVDIK
135	CDR 1 de VH de 40A3GL-LO11	RNSAVWN
136	CDR 2 de VH de 40A3GL-LO11	RTYYRSKWYNDYAPSVKS
137	CDR 3 de VH de 40A3GL-LO11	GLLQNQFYYYMDV
138	CDR 1 de VL de 40A3GL-LO11	RASQSVASNLA
139	CDR 2 de VL de 40A3GL-LO11	GASTRAT
140	CDR 3 de VL de 40A3GL-LO11	QQYNNWPFT
141	VH de 40A3GL-LO11	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSRNSAV WNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAPSVKS RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGLLQ NQFYYYMDVWGKGTTTVTVSS
142	VL de 40A3GL-LO11	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVASNLA YQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEF TLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPFTFGPGTKVDIK
143	CDR1 de VH de 40A3 LO12 de STEAP2	RNSAVWN
144	CDR2 de VH de 40A3 LO12 de STEAP2	RTYYRSKWYNDYAVSVKS
145	CDR3 de VH de 40A3 LO12 de STEAP2	GLRQNQFYYYMDV
146	CDR1 de VL de 40A3 LO12 de STEAP2	RASQSVASNLA

147	STEAP2 ^a 40A3 LO12 VL CDR2	GASTRAT
148	STEAP2 ^a 40A3 LO12 VL CDR3	QQYNNWPFT
149	VH 40A3 LO12 de STEAP2	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSRNSAV WNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKS RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGLRQ NQFYYYMDVWGKGTTTVTVSS
150	VL 40A3 LO12 de STEAP2	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVASNLAW YQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEF TLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPFTFGPGTKVDIK
151	Cadena pesada TED4 LO12 “botón”	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSRNSAV WNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKS RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGLRQ NQFYYYMDVWGKGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLKSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDGGGGSGGGGSEVQLVE SGGALVKPGGSLRLSCAASGFTFTEAWMHVVRQA PGKQLEWVAQIKDRSQTYATYYAESVKGRFTISR DSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCRGVYYANAPFDY WGQGTLLTVSSASTKGPSVCPLAPSSKSTSGGTAD LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVPSLSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSVDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPC REEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
152	Cadena Kappa TED4 LO12	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVASNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPFTFGPGTKVDIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVECLLNNFYPPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
153	Cadena pesada “ojal” TED4 LO12	EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAIGW FRQAPGKEREGVSCIRVSDGSTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGSLYTCVQSI VWPARPYDMDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGS QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSRNSAVW NWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRIT

		INPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGLRQNQF YYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLKSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPS REEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
154	Cadena Lambda TED4 LO12	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHNTGNT YLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRASGVDPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQAPFTFGS GTKVEIKGQPKAAPSVRLFPPCSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSN NKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTEVS
155	Bisagra IgG1	DKTHTCPPCPAPE