

COMPOSICIONES Y MÉTODOS DE UNIÓN A CÉLULAS T

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

5 Esta solicitud reivindica la prioridad y el
beneficio de la solicitud de patente provisional de los EE.
UU. núm. de serie 63/589.297, presentada el 10 de octubre
de 2023 y la solicitud de patente provisional de los EE.
UU. núm. de serie 63/658.583, presentada el 11 de junio de
10 2024. El contenido completo de cada una de estas solicitudes
se incorpora en la presente como referencia.

DECLARACIÓN DEL LISTADO DE SECUENCIAS

15 Una forma legible por computador de la lista de
secuencias se presenta con esta solicitud mediante envío
electrónico y se incorpora a esta solicitud como referencia
en su totalidad. La lista de secuencias se encuentra en el
archivo creado el 22 de septiembre de 2024 que tiene el
20 nombre de archivo “23-1331-WO.xml” y tiene un tamaño de
276.466 bytes.

CAMPO DE LA DESCRIPCIÓN

25 La descripción se relaciona generalmente con
proteínas de unión que comprenden sitios de unión al

antígeno, un sitio de unión al receptor de células T y un sitio de unión a la molécula coestimuladora de células T. La descripción también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden tales proteínas de unión, 5 moléculas de ácido nucleico que codifican tales proteínas de unión y vectores que comprenden tales moléculas de ácido nucleico. La descripción se relaciona además con métodos para tratar un trastorno o afección usando tales proteínas de unión y composiciones farmacéuticas, proteínas de unión 10 y composiciones farmacéuticas para usar en el tratamiento de un trastorno o afección, y el uso de tales proteínas de unión y composiciones farmacéuticas para la elaboración de un medicamento para tratar un trastorno o afección.

15

ANTECEDENTES DE LA DESCRIPCIÓN

El reclutamiento de la actividad citotóxica de las células T para destruir las células tumorales es una estrategia de tratamiento útil pero complicada para el 20 cáncer. El desarrollo de los activadores de células T (TCE, por sus siglas en inglés) biespecíficas basadas en CD3 como terapias contra el cáncer ha estado en curso durante los últimos 30 años. Los TCE se unen simultáneamente a un antígeno asociado a tumores (TAA, por sus siglas en inglés) 25 y a un grupo de diferenciación 3 (CD3, por sus siglas en inglés) en una célula T para formar una sinapsis inmunitaria

artificial independiente del receptor de células T (TCR, por sus siglas en inglés), que elude la restricción del antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en inglés), y que induce la activación de células T y la
5 citólisis de la célula tumoral.

La primera generación de los TCE fueron los activadores biespecíficos de células T (BiTE, por sus siglas en inglés) simples, compuestos por dos fragmentos variables monocatenarios en tándem (scFv, por sus siglas
10 en inglés) que incluyen un brazo de unión a CD3 fuerte y un dominio de unión al TAA. Hasta la fecha, solo existe un BiTE aprobado por la Administración de alimentos y medicamentos, blinatumomab, que se dirige a CD3 (usando el anticuerpo Orthoclone OKT3) y grupo de diferenciación 19
15 (CD19). La fuerte actividad citolítica *in vitro* observada durante el desarrollo de los BiTE generó entusiasmo en torno a su uso potencial para tratar el cáncer. Sin embargo, el imprevisto síndrome de liberación alta de citocinas (CRS, por sus siglas en inglés) observado en la clínica moderó
20 en cierta medida ese entusiasmo. Teachey *et al.*, “Cytokine release syndrome after blinatumomab treatment related to abnormal macrophage activation and ameliorated with cytokine-directed therapy,” *Blood* 121: 5154-57 (2013). Otra desventaja observada de los formatos de BiTE es que exhiben
25 una semivida muy corta y tienen poca capacidad de elaboración. Ellerman, “Bispecific T cell engagers: Towards

understanding variables influencing the *in vitro* potency and tumor selectivity and their modulation to enhance their efficacy and safety,” *Methods* 154: 102-17 (2019).

La segunda generación de los TCE incluye un
5 dominio de fragmento cristalizante (Fc, por sus siglas en inglés) que puede modificarse para conferir extensión de semivida y mutaciones para eliminar la unión al receptor Fc (FcR, por sus siglas en inglés), y presentar una capacidad de elaboración mejorada. Vafa et al.,
10 “Perspective: Designing T cell Engagers With Better Therapeutic Windows,” *Front. Oncol.* 10: 446 (2020). No obstante, esas moléculas aún incluyen dominios de unión a CD3 de alta afinidad, que se vinculan con la inducción de neurotoxicidad y CRS en la clínica. Los esfuerzos más
15 recientes se centraron en desarrollar dominios de unión a CD3 con afinidad reducida con la esperanza de mantener una activación potente de las células T mientras se reduce significativamente la liberación de citocinas asociada. Trinklein et al., “Efficient tumor killing and minimal
20 cytokine release with novel T cell agonist bispecific antibodies,” *MAbs* 11: 639-52 (2019).

Es importante destacar que tanto los BiTE basados en CD3 como los nuevos TCE con formato de inmunoglobulina G (IgG, por sus siglas en inglés) se unen y activan tanto
25 las células T del grupo de diferenciación 4 (CD4) como el

grupo de diferenciación 8 (CD8), involucrando potencialmente células T desfavorables tales como las células T reguladoras (Treg, por sus siglas en inglés), que se ha demostrado que potencialmente disminuyen la actividad
5 citolítica de las células T CD8. Duell et al., “Frequency of regulatory T cells determines the outcome of the T cell-engaging antibody blinatumomab in patients with B-precursor ALL,” *Leukemia* 31: 2181-90 (2017).

Si bien las moléculas activadoras de células T
10 son prometedoras, el enfoque terapéutico se ha enfrentado a desafíos hasta la fecha. Existe una necesidad en la técnica de proteínas de unión a células T mejoradas con mayor actividad y efectos inespecíficos reducidos.

15 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

En un primer aspecto, la descripción proporciona una proteína de unión que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman dos sitios de unión al antígeno
20 asociado a tumores (TAA), un sitio de unión al receptor de células T y un sitio de unión a la molécula coestimuladora de células T, en donde la primera y segunda cadenas polipeptídicas tienen una estructura representada por la fórmula: V_L-C_L y una tercera cadena polipeptídica tienen
25 una estructura representada por la fórmula: $V_{H1}-C_{H1}-V_{HHa}-FC_a$ y una cuarta cadena polipeptídica tiene una estructura

representada por la fórmula: $V_{H1}-C_{H1}-V_{HHb}-Fc_b$, en donde el primer polipéptido y el tercer polipéptido forman el primero de los dos sitios de unión a TAA, y el segundo polipéptido y el cuarto polipéptido forman el segundo de los dos sitios de unión a TAA, y en donde: V_L es un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina y V_{H1} es un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina que juntos forman un dominio de unión a TAA que se une específicamente a un antígeno asociado a un tumor; C_L es un dominio constante de la cadena ligera de inmunoglobulina; C_{H1} es un dominio constante de cadena pesada $CH1$ de inmunoglobulina; V_{HHa} es un dominio variable monocatenario que se une específicamente a un receptor de células T; V_{HHb} es un dominio variable monocatenario que se une específicamente a la molécula coestimuladora de células T; Fc_a es dominios constantes de cadena pesada de la inmunoglobulina C_{H2a} y C_{H3a} ; y Fc_b es dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2b} y C_{H3b} .

En un segundo aspecto, la descripción proporciona proteínas de unión novedosas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las figuras adjuntas se incluyen para proporcionar una comprensión adicional de los métodos y composiciones de la descripción y se incorporan y

constituyen una parte de esta descripción. Las figuras ilustran uno o más aspectos de la descripción y junto con la descripción sirven para explicar los principios y el funcionamiento de la descripción.

5 **Figuras 1A-1D:** La **Figura 1A** muestra la actividad citolítica *in vitro* de los activadores de LM1486 y de CD3 con acoplamiento monovalente o bivalente a CD20. La **Figura 1B** muestra las EC₅₀ correspondientes al ensayo de citólisis *in vitro*. La **Figura 1C** muestra los perfiles de activación de células T CD4 correspondientes como % de células que expresan CD25. La **Figura 1D** muestra los perfiles de activación de células T CD8 correspondientes como % de células que expresan CD25.

Las **Figuras 2A-2D** muestran perfiles de liberación de citocinas para LM1486 para IL-6 (**Figura 2A**), IL-10 (**Figura 2B**), TNF- α (**Figura 2C**) e IL-17A (**Figura 2D**).

La **Figura 3** muestra la actividad citolítica *in vitro* de LM1486 con diferentes líneas celulares B CD20+ incubadas con PBMC a una relación E:T de 5:1.

20 Las **Figuras 4A-4E** ilustran la estructura de LM1486 (**Figura 4A**) y la estructura de proteínas de unión modificadas con un dominio de unión nulo que reemplaza el dominio anti-CD8 (**Figura 4B**), o un dominio de unión nulo que reemplaza al dominio de unión anti-TCR (**Figura 4C**). La **Figura 4D** muestra la actividad citolítica *in vitro* de LM1486 y las proteínas de unión de control TENG0501 y TENG0502.

La **Figura 4E** muestra los perfiles de activación de células T correspondientes como % de células T CD4 y CD8 que expresan CD25.

Las **Figuras 5A-5E** ilustran la estructura de LM1486 (**Figura 5A**) y la estructura de proteínas de unión modificadas con un dominio de unión nulo que reemplaza el dominio anti-CD20 en el brazo anti-CD8 (**Figura 5B**) o con un dominio de unión nulo que reemplaza el dominio de unión anti-CD20 en el brazo anti-TCR (**Figura 5C**). La **Figura 5D** muestra la actividad citolítica *in vitro* de LM1486 y las proteínas de unión de control TENG0499 y TENG0500. La **Figura 5E** muestra los perfiles de activación de células T correspondientes como % de células T CD4 y CD8 que expresan CD25.

Las **Figuras 6A-6D** muestran la carga tumoral, flujo total (p/s), que se presentan para grupos tratados con PBS (**Figura 6A**), LM1486 a 0,8 mg/kg (**Figura 6B**), LM1486 a 0,08 mg/kg (**Figura 6C**), y LM1486 a 0,008 mg/kg (**Figura 6D**).

Las **Figuras 7A-7C** muestran inhibición del crecimiento tumoral (**Figura 7A**), porcentaje de supervivencia (**Figura 7B**), y porcentaje de pérdida de peso corporal (**Figura 7C**) en comparación con los activadores de CD3 convencionales en un modelo *in vivo* completamente humanizado con tumor subcutáneo de células B.

Las **Figuras 8A-8F** muestran la eficacia antitumoral de LM1486 en un modelo *in vivo* DLBCL diseminado: Flujo total (**Figura 8A**), TNF- α (**Figura 8B**), IL-10 (**Figura 8C**), IL-2 (**Figura 8D**), IL-17A (**Figura 8E**), y % de pérdida
5 de peso (**Figura 8F**).

Las **Figuras 9A-9F** muestran la actividad citolítica *in vitro* de los activadores de LM1486 y LM1486-2. Las **Figuras 9A** y **9D** muestran perfiles de citotoxicidad en un rango de concentraciones de activadores de células T
10 para 2 donantes de PBMC diferentes. Las **Figuras 9B, 9C** y las **Figuras 9E, 9F** muestran perfiles de activación de células T CD4 y CD8 asociados como % de la expresión de superficie de CD25 para 2 donantes, respectivamente.

Las **Figuras 10A-10C** muestran la unión de
15 LRC150016 a diversas líneas celulares; líneas celulares LRRC15pos combinadas (**Figura 10A**), Saos-2 (**Figura 10B**) y RPMI (**Figura 10C**).

Las **Figuras 11A-11B** muestran que el activador de LRC150016 media las funciones efectoras de las células T
20 de una manera dependiente del antígeno (LRRC15). La **Figura 11A** muestra la actividad citolítica *in vitro* de LRC150016 contra las líneas celulares diana LRRC15pos (Saos-2 WT) y LRRC15neg (Saos-2 KO y A431-WT). La **Figura 11B** muestra el perfil de citocinas medido en el sobrenadante del
25 experimento de citólisis *in vitro* de células T (como se

describe en la **Figura 11A**) usando un ensayo multiplex de citocinas.

Las **Figuras 12A-12C** muestran los perfiles de citólisis *in vitro* y activación de células T sesgadas por CD8 inducidos por LRC150016, en comparación con un comparador TCE de CD3. La **Figura 12A** muestra la actividad citolítica *in vitro* mediada por LRC150016 o el comparador TCE de CD3. La **Figura 12B** muestra la activación de células T CD8⁺ mediada por LRC150016 o comparador TCE de CD3, medida por % de la expresión de superficie de CD25. La **Figura 12C** muestra la activación de células T CD4⁺ mediada por LRC150016 o comparador TCE de CD3, medida por % de la expresión de superficie de CD25.

Las **Figuras 13A-13D** muestran el perfil de citocinas *in vitro* de LRC150016, en comparación con el comparador TCE de CD3: TNF α (**Figura 13A**), IL-6 (**Figura 13B**), IL-10 (**Figura 13C**) e IL-2 (**Figura 13D**).

Las **Figuras 14A-14B** muestran la actividad citolítica *in vitro* específica de LRC150016 a través de una matriz de líneas celulares que expresan diversos niveles de LRRC15. La **Figura 14A** muestra E_{máx.} y la **Figura 14B** muestra EC₅₀.

La **Figura 15** muestra un diagrama de la proteína de unión LRC150016. La **Figura 15** muestra un diagrama de la proteína de unión LRC150016.

Las **Figuras 16A-16E** muestran citólisis *in vitro* inducida por LM1653 en comparación con un activador de GPC3xCD3 convencional, contra líneas celulares de carcinoma hepatocelular (HCC, por sus siglas en inglés) que expresan diferentes niveles de GPC3. La **Figura 16A** muestra la expresión de GPC3 a través de 4 líneas celulares de HCC. La **Figura 16B-E** muestra la actividad citolítica *in vitro* de LM1653 y de un activador de GPC3xCD3 monovalente contra las líneas celulares HCC HepG2 (**Figura 16B**), Hep3B (**Figura 16C**), Huh-7 (**Figura 16D**), y PLC/PRF/5 (**Figura 16E**).

Las **Figuras 17A-17D** muestran los perfiles de activación de células T CD8+ (paneles superiores) y células T CD4+ (paneles inferiores) inducidos por LM1653 y por un activador de GPC3xCD3 monovalente en el ensayo de citotoxicidad contra líneas celulares HCC HepG2 (**Figura 17A**), Hep3B (**Figura 17B**), Huh-7 (**Figura 17C**) y PLC/PRF/5 (**Figura 17D**).

Las **Figuras 18A-18D** muestran perfiles de liberación de citocinas *in vitro* de LM1653 en comparación con un activador de GPC3xCD3 convencional: TNF- α (**Figura 18A**), IL-10 (**Figura 18B**), IL-2 (**Figura 18C**) e IFN- γ (**Figura 18D**), en un ensayo de citólisis *in vitro*, usando la línea celular HCC Hep3B como células diana a una relación E:T de 10:1.

Las **Figuras 19A-19H** muestran actividad no específica de LM1653 y de un activador de GPC3xCD3

convencional en un ensayo en placa. Los perfiles de activación de células T CD8 y CD4 (definidos como % de células parentales que expresan CD25) se ilustran en la **Figura 19A** y la **Figura 19B**, respectivamente. Los 5 histogramas representan la media $\pm$ SEM; *, $p < 0,05$, ANOVA de 2 vías. La IL-6 liberada (**Figura 19C**), TNF- α (**Figura 19D**), IFN- γ (**Figura 19E**), IL-2 (**Figura 19F**), IL-10 (**Figura 19G**), e IL-17 (**Figura 19H**) se midieron en el sobrenadante a las 48 horas, usando un ensayo multiplex (Luminex). Se 10 muestran los resultados de un donante representativo PBMC.

Las **Figuras 20A-20J** muestran la actividad citolítica *in vitro* (**Figura 20A-B**) y la secreción de citocinas (**Figura 20C-J**) de LM1653 y de un activador de GPC3xCD3 monovalente usando células T CD4 purificadas 15 (paneles superiores) y células T CD8 purificadas (paneles inferiores), en un ensayo Xcelligence.

Las **Figuras 21A-21B** muestran la destrucción dependiente de LM1653 de la línea celular Hep3B GPC3⁺ por linfocitos infiltrantes tumorales derivados de pacientes 20 con HCC en etapa II (**Figura 21A**) y etapa IIIB (**Figura 21B**).

Las **Figuras 22A-22D** muestran la actividad citolítica *in vitro* de LM1653 y de un activador de GPC3xCD3 monovalente contra las líneas de cáncer de pulmón de células no pequeñas NCI-H661 (**Figura 22A**) y NCI-H2172 (**Figura 22B**) 25 y líneas celulares de cáncer de ovario OV-90 (**Figura 22C**) y Kuramochi (**Figura 22D**).

Las **Figuras 23A-23F** muestran un perfil comparable de citólisis *in vitro* y activación de células T inducido por LM1653 y LM1653-2 (misma secuencia que LM1653, pero un lote diferente). **Figuras 23A-B** Se midió la actividad de citólisis en el día 4, usando PBMC a la relación de 10:1 en el sistema XCELLIGENCE (n=1 donante de PBMC). En las tablas se muestra la EC₅₀ correspondiente y la E_{máx} de destrucción para la línea celular Hep3B GPC3+ (**Figura 23A**) y Huh-7 (**Figura 23B**). El perfil de activación de células T se determinó en el ensayo de citotoxicidad, usando la línea celular Hep3B (**Figura 23C-D**) y Huh-7 (**Figura 23E-F**). Se informa el porcentaje de células T CD8 (símbolo relleno) y CD4 (símbolo vacío) que expresan CD25.

Las **Figuras 24A-24B** muestran que LM1653 confiere eficacia antitumoral *in vivo* contra modelos de xenoinjerto de HCC GPC3^{alto} y GPC3^{bajo}. La **Figura 24A** muestra células 5e06 Hep3B, expresando altos niveles de GPC3. El día 21, los animales se humanizaron con 10e06 células panT expandidas *in vitro*. La carga tumoral se midió con el tiempo y se informó como media±SEM. †, 40 % libre de tumores; **, p<0,01 y ***, p<0,001, Anova de 2 vías. La **Figura 24B** muestra células 5e06 PLC/PRF/5, que expresan bajos niveles de GPC3. La carga tumoral se midió con el tiempo y se informó como media±SEM. **, p<0,0001, Anova de 2 vías. Las líneas punteadas representan las administraciones de TCE.

Las **Figuras 25A-25C** muestran que LM1653 (GPC3 TITAN) se une a las células de hepatoma humano Hep3B en EC₅₀: 8 nM (**Figura 25A**) y HepG2 en EC₅₀: 2 nM (**Figura 25B**). GPC3 TITAN se une a PBMC humana en EC₅₀: 6 nM (**Figura 25C**).

5 Las **Figuras 26A y 26B** ilustran el comparador de los activadores de células T de CD3xCD20.

Las **Figuras 27A-27F** ilustran el agotamiento superior de células B (**Figura 27A y Figura 27B**), la actividad ahorradora de células T CD4 (**Figura 27C y Figura 27D**), y la activación selectiva de células T CD8+ (**Figura 27E y Figura 27F**) de LM1486 (CD20 TITAN) en las PBMC derivadas de sangre completa de pacientes con SLE (**Figura 27A, Figura 27C, y Figura 27E**) y miositis (**Figura 27B, Figura 27D y Figura 27F**).

15 Las **Figuras 28A y 28B** comparan la liberación de citocinas a concentraciones variables de mosunetuzumab y LM1486 (CD20 TITAN) en un ensayo de activación no específica de células T de IL-17A (**Figura 28A**) y TNF α (**Figura 28B**).

La **Figura 29** representa el modelo de ratón humanizado de agotamiento de células B.

Las **Figuras 30A-30F** ilustran el agotamiento de células B en un modelo de ratón humanizado después del tratamiento con vehículo, NIP228 (de control) o monodosis variables de LM1486 (CD20 TITAN) en bazo (**Figura 30A**),
25 sangre (**Figura 30B**), médula ósea (**Figura 30C**), riñón

(Figura 30D), timo (Figura 30E) y ganglios linfáticos (Figura 30F).

Las Figuras 31A-31B muestran una potente citólisis *in vitro* por LM1953. La Figura 31A muestra la actividad citolítica *in vitro* de LM1953 sobre células C4-2 y la correspondiente EC₅₀. La Figura 31B muestra la actividad citolítica *in vitro* de LM1953 sobre células 22Rv1 y la EC₅₀ correspondiente. Se indujo un perfil de activación de células T sesgadas por CD8 mediante LM1953.

Las Figuras 32A-32B muestran los perfiles de activación de células T CD4 y CD8 correspondientes como % de células que expresan CD25 en la superficie celular en el ensayo de citólisis C4-2 (Figura 32A) y en el ensayo de citólisis 22Rv1 (Figura 32B).

Las Figuras 33A-33D muestran perfiles de liberación de citocinas *in vitro* de LM1953 sobre células C4-2 para IL-6 (Figura 33A) y TNF- α (Figura 33C), y sobre células 22Rv1 para IL-6 (Figura 33B) y TNF- α (Figura 33D).

La Figura 34 muestra que LM1953 confiere eficacia antitumoral *in vivo* contra el modelo de xenoinjerto de cáncer de próstata STEAP2+ 22Rv1.

Las Figuras 35A-35C muestran que las variantes de LRRC15 activan preferentemente las células T CD8+, tienen actividad funcional (Figura 35A), son citotóxicas (Figura 35B), y están conc. en IL-6 (Figura 35C).

La **Figura 36** muestra la unión de las variantes de TCE LRRC15 a células As293 que expresan EphB6.

Las **Figuras 37A-37C** muestran que los plasmoblastos se redujeron en ratones tres días después de un único tratamiento de TCP-42197 (BCMA TCE) tanto en la médula ósea (**Figura 37A**) como en el bazo (**Figura 37B**). La IgG humana sérica fue significativamente menor en los grupos de tratamiento con TCP-42197 en comparación con el grupo de control tratado con isotipo (**Figura 37C**).

La **Figura 38** muestra que TPP-42197 (BCMA TCE) reduce altamente los plasmoblastos en comparación con el comparador T.

Las **Figuras 39A-39B** muestran que TPP-42197 (BCMA TCE) activa selectivamente las células T CD8+ (**Figura 39A**) sobre las células T CD4+ (**Figura 39B**).

Las **Figuras 40A-40F** muestran que el perfil de citocinas de TPP-42197 (BCMA TCE) es superior al del comparador T con menor secreción de citocinas en general y en particular las implicadas en eventos CRS IL-17A (**Figura 40A**), IL-22 (**Figura 40B**), IL-10 (**Figura 40C**), IL-6 (**Figura 40D**), TNF α (**Figura 40E**), e IFN γ (**Figura 40F**).

Las **Figuras 41A-41E** muestran que LM1653-2 indujo una inhibición significativa del crecimiento tumoral en ratones portadores de tumor Hep3B sin secreción significativa de citocinas asociada, en comparación con un activador de GPC3 $\times$ CD3 convencional. La **Figura 41A** muestra

la carga tumoral, la cual se monitoreó dos veces por semana mediante imágenes de bioluminiscencia (BLI, por sus siglas en inglés) hasta el Día 24, 2 días después del tratamiento. Las concentraciones séricas de citocina se muestran para
5 cada grupo de tratamiento: IFN- γ (**Figura 41B**), TNF α (**Figura 41C**), IL-10 (**Figura 41D**) e IL-2 (**Figura 41E**).

Las **Figuras 42A-42E** muestran que LM1653-3 (misma secuencia que LM1653 pero un lote diferente) indujo una inhibición significativa del crecimiento tumoral en ratones
10 portadores de tumor de pulmón NCI-H661 sin secreción significativa de citocinas asociada, en comparación con animales tratados con vehículo. La **Figura 42A** muestra la carga tumoral, la cual se monitoreó dos veces por semana mediante imágenes de bioluminiscencia (BLI). Las
15 concentraciones séricas de citocina se muestran para cada grupo de tratamiento: IFN γ (**Figura 42B**), TNF α (**Figura 42C**), IL-10 (**Figura 42D**) e IL-2 (**Figura 42E**).

Las **Figuras 43A-43E** muestran que la administración de LM1653 en monos cynomolgus da como
20 resultado una marginación transitoria de células T CD8+ y un aumento limitado en los niveles de citocinas circulantes. La **Figura 43A** muestra el recuento absoluto de células T CD8+ citotóxicas en sangre durante el transcurso del tratamiento, reportado como media $\pm$ SD por grupo. Dosis:
25 1 mg/kg/semana IV (Δ), 6 mg/kg/semana IV ($\square$) o 6 mg/kg/semana SC ($\diamond$) seguido de un periodo de recuperación

de 2 semanas. Como controles se usaron animales que recibieron vehículo únicamente como IV y SC (O). Las Figuras **43B-E** muestran los niveles séricos de IL-10 (**Figura 43B**), IL-6 (**Figura 43C**), MCP-1 (**Figura 43D**) y MIP-1b (**Figura 43E**) a lo largo del tiempo durante el tratamiento determinados usando un ensayo múltiple (MSD) e informado como media por grupo de tratamiento. Las líneas continuas y punteadas representan valores obtenidos en macho y hembra, respectivamente.

La **Figura 44** muestra el esquema del estudio de dosificación de monos cynomolgus para LM1486 (CD20 TITAN).

Las **Figuras 45A-45B** muestran los resultados del agotamiento de células B en sangre y tejidos. La **Figura 45A** muestra los resultados de las células B CD19+ circulantes y la **Figura 45B** muestra células B CD19+ específicas del tejido en bazo, médula ósea y ganglios linfáticos.

Las **Figuras 46A-46C** muestran niveles circulantes absolutos de células T CD8+ (**Figura 46A**) y CD4+ (**Figura 46B**) después de la primera dosis, y CD8/CD4 activadas (CD25+) (**Figura 46C**). LM1486 y CD20 TITAN se usan indistintamente.

Las **Figuras 47A-C** muestran los perfiles de citocinas plasmáticas medias grupales para IL-6 (**Figura 47A**), TNF α (**Figura 47B**) e IFN γ (**Figura 47C**) como evolución temporal del Día -14 al Día 16.

muestran los diagramas y secuencias de aminoácidos para los diversos activadores de células T ilustrados en la presente. LM1486-2 (CD20) (**Figura 48A**), LM1653 (GPC3) (**Figura 48B**), TPP-42197 (BCMA) (**Figura 48C**),
5 LM1953 (STEAP2) (**Figura 48D**), TPP-46956 (LRRC15) (**Figura 48E**), TPP-46957 (LRRC15) (**Figura 48F**), TPP-46958 (LRRC15) (**Figura 48G**), TPP-46959 (LRRC15) (**Figura 48H**), TPP-46960 (LRRC15) (**Figura 48I**), TPP-47826 (LRRC15) (**Figura 48J**), TPP-49058 (LRRC15) (**Figura 48K**) y LM1486 (**Figura 48L**).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DESCRIPCIÓN

La descripción se relaciona generalmente con proteínas de unión que comprenden sitios de unión al antígeno, un sitio de unión al receptor de células T y un sitio de unión a la molécula coestimuladora de células T. La descripción también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden tales proteínas de unión, moléculas de ácido nucleico que codifican tales proteínas de unión y vectores que comprenden tales moléculas de ácido nucleico. La descripción se relaciona además con métodos para tratar un trastorno o afección usando tales proteínas de unión y composiciones farmacéuticas, proteínas de unión y composiciones farmacéuticas para usar en el tratamiento de un trastorno o afección, y el uso de tales proteínas de unión y composiciones farmacéuticas para la elaboración de un medicamento para tratar un trastorno o afección.

Debe entenderse que los aspectos particulares de la descripción que se describen en la presente no se limitan a los aspectos específicos presentados y pueden variar. También se entenderá que la terminología usada en la presente es para el propósito de describir aspectos particulares solamente y, a menos que se defina específicamente en la presente, no pretende ser limitante. Además, los aspectos particulares descritos en la presente

pueden combinarse con otros aspectos descritos en la presente, como lo reconocería un experto, sin limitación.

A menos que se indique de cualquier otra manera o que de cualquier otra manera sea evidente a partir del contexto y la comprensión de un experto en la técnica, los valores en la presente que se expresan como rangos pueden asumir cualquier valor o subrango específico dentro de los rangos indicados en diferentes aspectos de la descripción, hasta la décima de la unidad del límite inferior del rango, a menos que el contexto dicte claramente de cualquier otra manera.

A lo largo de esta descripción, a menos que el contexto indique de cualquier otra manera, los términos “comprende” e “incluye” y variaciones de estos (p. ej., “comprende”, “que comprende”, “incluye” y “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.

Como se usa en la presente, las formas singulares “un”, “uno(a)” y “el (la)”, incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente de cualquier otra manera. A menos que el contexto requiera lo contrario, los

términos en singular incluirán pluralidades y los términos en plural incluirán el singular.

Los porcentajes descritos en la presente pueden variar en cantidad en $\pm 10\%$, 20% o 30% con respecto a los valores descritos y permanecer dentro del alcance de la descripción contemplada.

Como se usa en la presente, los rangos y cantidades pueden expresarse como “aproximadamente” un valor o rango particular. El término “aproximadamente” también incluye la cantidad exacta. Por ejemplo, “aproximadamente 5% ” significa “aproximadamente 5% ” y también “ 5% ”. El término “aproximadamente” también puede referirse a $\pm 10\%$ de un valor o rango de valores determinado. Por lo tanto, aproximadamente 5% también significa $4,5\% - 5,5\%$, por ejemplo.

Como se usa en la presente, los términos “o” e “y/o” se utilizan para describir múltiples componentes en combinación o exclusivos entre sí. Por ejemplo, “x, y, y/o z” puede referirse a “x” solo, “y” solo, “z” solo, “x, y, y z”, “(x y y) o z”, “x o (y y z)” o “x o y o z”.

Como se usa de acuerdo con la presente descripción, a menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos deben entenderse que tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica.

El término “proteína de unión”, como se usa en la presente, se refiere a una molécula de origen no natural (o recombinante) que comprende múltiples cadenas polipeptídicas que forman al menos un sitio de unión al
5 antígeno.

Una molécula “recombinante” es aquella que ha sido preparada, expresada, creada o aislada por medios de tecnología de ADN recombinante.

El término “anticuerpo”, como se usa en la presente, se refiere a una proteína que es capaz de
10 reconocer y unirse específicamente a un antígeno. Los anticuerpos comunes o de mamíferos convencionales comprenden un tetrámero, que típicamente se compone de dos pares idénticos de cadenas de polipéptidos, en donde cada
15 par consiste en una cadena “ligera” (típicamente que tiene un peso molecular de alrededor de 25 kDa) y una cadena “pesada” (típicamente que tiene un peso molecular de alrededor de 50-70 kDa). Los términos “cadena pesada” y “cadena ligera”, como se usan en la presente, se refieren a
20 cualquier polipéptido de inmunoglobulina que tenga suficiente secuencia de dominio variable para conferir especificidad para un antígeno diana. La porción amino terminal de cada cadena ligera y pesada incluye típicamente un dominio variable de aproximadamente 100 a 110 o más
25 aminoácidos que típicamente son responsables del

reconocimiento de antígenos. El dominio variable puede someterse a ingeniería proteica adicional para humanizar las regiones marco si el anticuerpo se derivó de una fuente no humana. La porción carboxilo terminal de cada cadena define típicamente un dominio constante responsable de la función efectora. Por lo tanto, en un anticuerpo de origen natural, un polipéptido de inmunoglobulina de cadena pesada de longitud completa incluye un dominio variable (V_H) y tres dominios constantes (C_{H1} , C_{H2} y C_{H3}) y una región bisagra entre C_{H1} y C_{H2} , en donde el dominio V_H está en el amino-terminal del polipéptido y el dominio C_{H3} está en el carboxilo-terminal y un polipéptido de inmunoglobulina de cadena ligera de longitud completa incluye un dominio variable (V_L) y un dominio constante (C_L), en donde el dominio V_L está en el amino-terminal del polipéptido y el dominio C_L está en el carboxilo-terminal.

Dentro de las cadenas ligeras y pesadas de longitud completa, los dominios variables y constantes típicamente están unidos por una región “J” de aproximadamente 12 o más aminoácidos, con la cadena pesada que también incluye una región “D” de aproximadamente 10 aminoácidos más. Las regiones variables de cada par de cadena ligera/pesada forman típicamente un sitio de unión al antígeno. Los dominios variables de anticuerpos naturales exhiben típicamente la misma estructura general de regiones marco (FR) relativamente conservadas unidas por

tres regiones hipervariables, también denominadas regiones determinantes de la complementariedad o CDR. Las CDR de las dos cadenas de cada par están típicamente alineadas por las regiones marco, lo que puede permitir la unión a un epítopo específico. A partir del amino-terminal al carboxilo-terminal, los dominios variables de la cadena ligera y pesada comprenden típicamente los dominios FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 y FR4.

“Fragmento de unión al antígeno de este” se refieren a al menos la porción mínima de un anticuerpo que es capaz de unirse a un antígeno especificado al cual se dirige el anticuerpo, p. ej., al menos algunas de las regiones determinantes de complementariedad (CDR, por sus siglas en inglés) del dominio variable de una cadena pesada (V_H) y el dominio variable de una cadena ligera (V_L) en el contexto de un anticuerpo típico producido por una célula B. Los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de estos pueden ser o derivarse de anticuerpos policlonales, monoclonales, humanos, humanizados o quiméricos, anticuerpos monocatenarios, fragmentos de unión a epítomos, p. ej., Fab, Fab' y F(ab')₂, Fd, Fv, Fvs monocatenario (scFv), anticuerpos monocatenarios, Fvs enlazados a disulfuro (sdFvs), fragmentos que comprenden cualquiera de un dominio V_L o V_H solo o junto con una porción del dominio opuesto (p. ej., un dominio V_L completo y un dominio V_H parcial con una, dos o tres CDR), y fragmentos producidos

por una biblioteca de expresión de Fab. Las moléculas de scFv se conocen en la técnica y se describen, *p. ej.*, en la patente de los EE. UU. núm. 5.892.019.

El término “Fc nativo”, como se usa en la presente, se refiere a una molécula que comprende la secuencia de un fragmento de unión al antígeno resultante de la digestión de un anticuerpo o producida por otros medios, ya sea en forma monomérica o multimérica, y puede contener la región bisagra. La fuente de inmunoglobulina original del Fc nativo es preferentemente de origen humano y puede ser cualquiera de las inmunoglobulinas. Las moléculas de Fc nativo están compuestas de polipéptidos monoméricos que pueden enlazarse en formas dimericas o multiméricas por asociación covalente (*es decir*, enlaces disulfuro) y no covalente. El número de enlaces disulfuro intermoleculares entre subunidades monoméricas de moléculas de Fc nativo varía de 1 a 4 dependiendo de la clase (*p. ej.*, IgG, IgA e IgE) o subclase (*p. ej.*, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4). Un ejemplo de un Fc nativo es un dímero unido por disulfuro resultante de la digestión con papaína de una IgG. El término “Fc nativo” como se usa en la presente es genérico a las formas monoméricas, dimericas y multiméricas.

El término “variante de Fc”, como se usa en la presente, se refiere a una molécula o secuencia que se modifica de un Fc nativo pero aún comprende un sitio de

unión para el receptor de rescate, FcRn (receptor de Fc neonatal). Las variantes de Fc ilustrativas y su interacción con el receptor de rescate son conocidas en la técnica. Por lo tanto, el término “variante de Fc” puede
5 comprender una molécula o secuencia que se humaniza a partir de un Fc nativo no humano. Además, un Fc nativo comprende regiones que pueden eliminarse o mutarse para producir una variante de Fc para alterar ciertos residuos que proporcionan características estructurales o actividad
10 biológica que no son necesarias para las proteínas de unión de la descripción. Por lo tanto, el término “variante de Fc” comprende una molécula o secuencia que carece de uno o más sitios o residuos de Fc nativo, o en los que uno o más sitios o residuos de Fc han sido modificados, que afectan
15 o están involucrados en: (1) formación de enlaces disulfuro, (2) incompatibilidad con una célula huésped seleccionada, (3) heterogeneidad N-terminal tras la expresión en una célula huésped seleccionada, (4) glicosilación, (5) interacción con el complemento, (6)
20 unión a un receptor Fc distinto de un receptor de rescate, o (7) citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC).

El término “Fc”, como se usa en la presente, abarca Fc nativo y variantes de Fc como se definió anteriormente.
25 Al igual que con las variantes de Fc y las moléculas de Fc nativas, el término “Fc” incluye moléculas en forma monomérica

o multimérica, ya sea digeridas a partir de un anticuerpo completo o producidas por otros medios.

Las proteínas de unión abarcadas en esta descripción pueden ser de o derivarse de cualquier tipo (p. ej., IgG, IgE, IgM, IgD, IgA e IgY), clase (p. ej., IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2), o subclase de molécula de inmunoglobulina.

Los términos “botón”, “ojal” y “botón en ojal”, como se usan en la presente, se refieren a un sistema previamente desarrollado para dirigir el emparejamiento correcto de cadenas pesadas de diferentes anticuerpos. Una “botón” y un “agujero” se diseñan en las dos cadenas pesadas de anticuerpos diferentes para promover el emparejamiento correcto. El enfoque de “botón en agujero” es una forma efectiva de producir anticuerpos biespecíficos al impulsar la heterodimerización con mutaciones en el dominio CH3 de cada medio anticuerpo.

El término “antígeno” o “antígeno diana”, como se usa en la presente, se refiere a una molécula o una porción de una molécula que es capaz de reconocerse y unirse por la porción de unión al antígeno de las proteínas de unión de la descripción. El antígeno diana es capaz de usarse en un animal para producir anticuerpos capaces de unirse a un epítipo de ese antígeno. Un antígeno diana puede tener uno o más epítopos. Con respecto a cada antígeno diana reconocido por la porción de unión al antígeno de la

proteína de unión, es capaz de competir con un anticuerpo intacto que reconoce el antígeno diana.

El término “sitio de unión al antígeno” como se usa en la presente se refiere a un sitio creado en la superficie de una proteína de unión de la descripción donde se une un antígeno o un epítipo en un antígeno.

El término “enlazador”, como se usa en la presente, se refiere a uno o más residuos de aminoácidos insertados entre dominios de la proteína de unión de la descripción. Por ejemplo, puede insertarse un enlazador entre dominios, a nivel de secuencia. La ubicación precisa de una transición de dominio puede determinarse localizando tramos peptídicos que no forman elementos estructurales secundarios tales como láminas beta o hélices alfa como lo demuestran los datos experimentales o como puede suponerse mediante técnicas de modelado o predicción de estructuras secundarias. Los enlazadores pueden o no ser necesarios dependiendo de dónde se elijan los residuos de parada e inicio de las fusiones de proteínas porque a menudo se encuentran enlazadores naturales entre los dominios de inmunoglobulina.

Como se usa en la presente, el término “polinucleótido” incluye un ácido nucleico singular así como ácidos nucleicos múltiples, y se refiere a una molécula o constructo de ácido nucleico aislado, *p. ej.*, ARN mensajero

(ARNm) o ADN plásmido (ADNp). El término “ácido nucleico” incluye cualquier tipo de ácido nucleico, como ADN o ARN.

Como se usa en la presente, el término “vector” puede referirse a una molécula de ácido nucleico tal como se introduce en una célula huésped, produciendo de esta manera una célula huésped transformada. Un vector puede incluir secuencias de ácido nucleico que permiten al vector replicarse en una célula huésped, tal como un origen de replicación. Un vector también puede incluir uno o más genes marcadores seleccionables y otros elementos genéticos conocidos en la técnica. Los tipos específicos de vector contemplados aquí pueden asociarse con o incorporarse a virus para facilitar la transformación celular.

Como se usa en la presente, los términos “tratar”, “tratamiento” o “tratamiento de”, 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 para reducir los síntomas, signos o causas de la enfermedad cuando se administra a un sujeto. Tratar también se 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.

Los términos “administración” o “que administra” como se usa en la presente, se refieren a proporcionar, poner en contacto y/o suministrar una proteína de unión por cualquier vía apropiada para lograr el efecto deseado.

5 La administración puede incluir, pero no se limita a, oral, sublingual, parenteral (p. ej.,., inyección intravenosa, subcutánea, intracutánea, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional o intracraneal), transdérmica, tópica,

10 bucal, rectal, vaginal, nasal, oftálmica, a través de inhalación e implantes.

Como se usa en la presente, los términos “sujeto”, “individuo” o “paciente” se refieren a cualquier sujeto, particularmente un sujeto mamífero, para quien se desea el

15 diagnóstico, pronóstico o terapia. Los sujetos mamíferos incluyen, por ejemplo, seres humanos, primates no humanos, perros, gatos, conejillos de indias, conejos, ratas, ratones, caballos, ganado vacuno, osos, etc.

Como se usa en la presente, el término una

20 “cantidad efectiva” o una “cantidad terapéuticamente efectiva” de una sustancia terapéutica administrada, tal como una proteína de unión, es una cantidad suficiente para llevar a cabo un propósito específicamente indicado o previsto, tal como tratar o el tratamiento del cáncer. Una

“cantidad efectiva” puede determinarse empíricamente de manera rutinaria en relación con el propósito señalado.

El término “composición farmacéutica”, como se usa en la presente, se refiere a un compuesto o composición
5 capaz de inducir un efecto terapéutico deseado cuando se administra adecuadamente a un sujeto. En algunos aspectos, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico y una cantidad terapéuticamente efectiva de
10 proteínas de unión de la descripción. Los términos “portador farmacéuticamente aceptable” o “portador fisiológicamente aceptable”, como se usan en la presente, se refieren a uno o más materiales de formulación adecuados para lograr o mejorar el suministro de una o más proteínas de unión de
15 la descripción.

En algunos aspectos, las proteínas de unión descritas en la presente pueden formularse con un portador, excipiente o estabilizador farmacéuticamente aceptable, como composiciones farmacéuticas. En ciertos aspectos,
20 tales composiciones farmacéuticas son adecuadas para la administración a un animal humano o no humano a través de una o más vías de administración usando métodos conocidos en la técnica. El término “portador farmacéuticamente aceptable” significa uno o más materiales no tóxicos que no
25 interfieren con la eficacia de la actividad biológica de

los ingredientes activos. Tales preparaciones pueden
contener habitualmente sales, agentes amortiguadores,
conservantes, portadores compatibles y opcionalmente otros
agentes terapéuticos. Tales preparaciones
5 farmacéuticamente aceptables también pueden contener
agentes de relleno sólidos o líquidos, diluyentes o
sustancias encapsulantes compatibles que son adecuadas para
su administración en un ser humano. Otros portadores,
excipientes y/o aditivos contemplados, que pueden usarse
10 en las formulaciones descritas en la presente incluyen, por
ejemplo, agentes saborizantes, agentes antimicrobianos,
edulcorantes, antioxidantes, agentes antiestáticos,
lípidos, excipientes de proteínas tales como albúmina
sérica, gelatina, caseína, contraiones formadores de sal
15 tales como sodio y lo similar. Estos y portadores,
excipientes y/o aditivos farmacéuticos conocidos
adicionales adecuados para usar en las formulaciones
descritas en la presente se conocen en la técnica, por
ejemplo, como se enumeran en "Remington: The Science &
20 Practice of Pharmacy," 21st ed., Lippincott Williams &
Wilkins, (2005), y en "Physician's Desk Reference," 60th
ed., Medical Economics, Montvale, N.J. (2005). Los
portadores farmacéuticamente aceptables pueden
seleccionarse que son adecuados para el modo de
25 administración, solubilidad y/o estabilidad deseada o
requerida.

En algunos aspectos se proporciona en la presente una proteína de unión que comprende dos sitios de unión al antígeno asociado a tumores (TAA). En algunos aspectos, el antígeno asociado a tumores (TAA) es el grupo de diferenciación 20 (CD20). CD20 es una proteína transmembrana involucrada en la canalización de Ca^{++} , la activación de células B y la proliferación. CD20 es una molécula de superficie incrustada en membrana que juega un papel en el desarrollo y diferenciación de las células B en células plasmáticas. En algunos aspectos, la proteína de unión comprende un fragmento de rituximab (*ver, p. ej., la patente de los EE. UU. núm. 5.736.137*). Como se usa en la presente, CD20 se usa indistintamente con LM1486.

En algunos aspectos, el antígeno asociado a tumores (TAA) es el glipicano-3 (GPC3, por sus siglas en inglés). GPC3 es un proteoglicano de sulfato de heparano (HSPG, por sus siglas en inglés) que se expresa altamente en el carcinoma hepatocelular, donde puede atraer proteínas Wnt a la superficie celular y promover la proliferación celular. Como se usa en la presente, GPC3 se usa indistintamente con LM1653.

En algunos aspectos, el antígeno asociado a tumores (TAA) es una proteína 15 que contiene repeticiones ricas en leucina (LRRC15, por sus siglas en inglés). Proteína 15 que contiene repeticiones ricas en leucina (LRRC15) es una proteína de membrana celular tipo I de 581

aminoácidos que pertenece a la superfamilia de repeticiones ricas en leucina (LRR, por sus siglas en inglés) con actividad de unión a componentes de la matriz extracelular (ECM, por sus siglas en inglés). LRRC15 está involucrado
5 en interacciones célula-célula/célula-ECM, adhesión celular, cicatrización de heridas y diferenciación osteogénica. La LRRC15 está altamente expresada en fibroblastos asociados al cáncer (CAF, por sus siglas en inglés) dentro del estroma de diversos tumores sólidos
10 epiteliales y en tumores mesenquimatosos tales como sarcomas, glioblastoma y melanoma. Se ha demostrado que la firma de CAF LRRC15 + está asociada con la resistencia a la terapia PDx a través de diversas indicaciones tumorales como carcinoma urotelial metastásico (mUCC, por sus siglas
15 en inglés), cáncer de células renales (CCR), carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) y cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés).

En algunos aspectos, el antígeno asociado a
20 tumores (TAA) es el antígeno de maduración de células B (BCMA, por sus siglas en inglés), también conocido como miembro 17 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFRSF17, por sus siglas en inglés). BCMA es un miembro de la superfamilia de receptores de TNF, que
25 se expresa preferentemente en linfocitos B maduros y es importante para el desarrollo, proliferación y

supervivencia de las células B. El BCMA se asocia con neoplasias malignas hematológicas, que incluyen, pero no se limitan a, mieloma múltiple, y enfermedades autoinmunitarias/inflamatorias, que incluyen, pero no se limitan a, esclerodermia, lupus eritematoso sistémico (SLE, por sus siglas en inglés), miositis, artritis reumatoide (AR), vasculitis asociada a anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA, por sus siglas en inglés) o síndrome de Sjogren.

En algunos aspectos, el antígeno asociado a tumores (TAA) es antígeno epitelial de seis transmembranas de la próstata 2 (STEAP2, por sus siglas en inglés). STEAP2 es una hemoproteína incluida en la membrana con un dominio transmembrana (TMD, por sus siglas en inglés) que quelan un grupo prostético hemo, o metalorreductasa. STEAP2 se asocia con la progresión del cáncer al impulsar la proliferación celular, la migración y la invasión. También influye en el perfil transcripcional de genes que forman parte de la cascada metastásica. STEAP2 se asocia con cánceres, que incluyen, pero no se limitan a, cáncer de próstata y sarcoma de Ewing.

En algunos aspectos se proporciona en la presente una proteína de unión que comprende un sitio de unión al receptor de células T (TCR, por sus siglas en inglés). El TCR comprende un heterodímero que incluye las cadenas alfa (α) y beta (β) altamente variables. El complejo

multicomponente del TCR comprende el correceptor CD3, que juega un papel importante en la activación de las células T. En un aspecto se proporciona una proteína de unión al TCR que comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2) y una CDR3 de cadena pesada (HCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 62, la sec. con núm. de ident.: 40 y la sec. con núm. de ident.: 41 respectivamente. En una modalidad, la proteína de unión al TCR comprende una cadena V_{HH} de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 43 o la sec. con núm. de ident.: 45. En otro aspecto, la proteína de unión al TCR comprende una cadena V_{HH} de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 44, la sec. con núm. de ident.: 46, la sec. con núm. de ident.: 47 o la sec. con núm. de ident.: 48.

En algunos aspectos se proporciona en la presente una proteína de unión que comprende un sitio de unión a la molécula coestimuladora de células T. Una molécula coestimuladora comprende un dominio coestimulador capaz de potenciar o modular la respuesta de las células efectoras inmunitarias. Los dominios coestimuladores pueden incluir secuencias, por ejemplo, de uno o más de CD3zeta (o CD3z), CD28, CD137 (4-1BB), OX-40, ICOS, CD27, GITR, CD2, IL-2R β y MyD88/CD40. En algunos aspectos, la molécula coestimuladora de células T es CD8. En algunos aspectos, la molécula coestimuladora de células T es CD137 (4-1BB).

En una modalidad no limitante, la proteína de unión activa las células T solo cuando se une a un antígeno asociado a tumores en uno o ambos de los sitios de unión al antígeno asociados a tumores.

5 Algunos aspectos descritos en la presente proporcionan una proteína de unión que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman dos sitios de unión al antígeno asociado a tumores (TAA), un sitio de unión al receptor de células T y un sitio de unión a la molécula
10 coestimuladora de células T, en donde la primera y segunda cadenas polipeptídicas tienen una estructura representada por la fórmula: V_L-C_L y una tercera cadena polipeptídica tienen una estructura representada por la fórmula: $V_{H1}-C_{H1}-V_{HHa}-FC_a$ y una cuarta cadena polipeptídica tiene una
15 estructura representada por la fórmula: $V_{H1}-C_{H1}-V_{HHb}-FC_b$, en donde el primer polipéptido y el tercer polipéptido forman el primero de los dos sitios de unión a TAA, y el segundo polipéptido y el cuarto polipéptido forman el segundo de los dos sitios de unión a TAA, y en donde: V_L es un dominio
20 variable de cadena ligera de inmunoglobulina y V_{H1} es un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina que juntos forman un dominio de unión a TAA que se une específicamente a un antígeno asociado a un tumor; C_L es un dominio constante de la cadena ligera de inmunoglobulina;
25 C_{H1} es un dominio constante de cadena pesada $CH1$ de inmunoglobulina; V_{HHa} es un dominio variable monocatenario

que se une específicamente a un receptor de células T; V_{HHb} es un dominio variable monocatenario que se une específicamente a la molécula coestimuladora de células T; FC_a es dominios constantes de cadena pesada de la inmunoglobulina C_{H2a} y C_{H3a} ; y FC_b es dominios constantes de
5 cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2b} y C_{H3b} .

En algunos aspectos, el dominio variable de cadena pesada que se une específicamente a una molécula coestimuladora de células T es un dominio variable de cadena
10 pesada de la inmunoglobulina. En algunos aspectos, el dominio variable de cadena pesada que se une específicamente a una molécula coestimuladora de células T es una secuencia de dominio único. En aspectos particulares, el dominio variable de cadena pesada que se une específicamente a una
15 molécula coestimuladora de células T es un nanocuerpo. En aspectos particulares, el dominio variable de cadena pesada que se une específicamente a una molécula coestimuladora de células T es un camélido. En aspectos particulares, el dominio variable de cadena pesada que se une específicamente
20 a una molécula coestimuladora de células T es un nuevo receptor de antígeno variable de dominio único. En diversas modalidades no limitantes, V_{HHb} comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de cadena pesada (HCDR3) que comprenden la secuencia de
25 aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 49, la sec. con núm. de ident.: 50 y la sec. con núm. de ident.: 51

respectivamente; o la sec. con núm. de ident.: 169, la sec. con núm. de ident.: 170 y la sec. con núm. de ident.: 171, respectivamente. En otras diversas modalidades no limitantes, V_{HHb} comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 52 o 168, o 100 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 52 o 168.

10 En algunos aspectos, el V_{HHb} es la sec. con núm. de ident.: 52 se modifica adicionalmente para mejorar aún más la capacidad de elaboración. En algunos aspectos, el V_{HHb} es la sec. con núm. de ident.: 52 pero comprende además una sustitución D30R. En algunos aspectos, el V_{HHb} es la sec. con
15 núm. de ident.: 52 pero comprende además una sustitución D30P. En algunos aspectos, el V_{HHb} es la sec. con núm. de ident.: 52 pero comprende además una sustitución S75A. En algunos aspectos, el V_{HHb} es la sec. con núm. de ident.: 52 pero comprende además una sustitución Y102I. En algunos
20 aspectos, el V_{HHb} es la sec. con núm. de ident.: 52 pero comprende además una sustitución S100G. En algunos aspectos, el V_{HHb} es la sec. con núm. de ident.: 52 pero comprende además una sustitución L101A. En algunos aspectos, el V_{HHb} es la sec. con núm. de ident.: 52 pero comprende además una sustitución
25 Q106N. En algunos aspectos, el V_{HHb} es la sec. con núm. de ident.: 52 pero comprende además una sustitución D31S. En

algunos aspectos, el V_{HHb} es la sec. con núm. de ident.: 52 pero comprende además una sustitución S100P. En algunos aspectos, el V_{HHb} es la sec. con núm. de ident.: 52 pero comprende además una sustitución R52T. En algunos aspectos, la secuencia comprende una o más sustituciones seleccionadas de D30R, D30P, S75A, Y102I, S100G, L101A, Q106N, D31S, S100P, OR R52T. En algunos aspectos, el V_{HHB} se selecciona de las sec. con núms. de ident.: 81-89.

En algunos aspectos, el dominio variable de cadena pesada que se une específicamente a un sitio de unión al receptor de células T es un dominio variable de cadena pesada de la inmunoglobulina. En algunos aspectos, el dominio variable de cadena pesada que se une específicamente a un sitio de unión al receptor de células T es una secuencia de dominio único. En aspectos particulares, el dominio variable de cadena pesada que se une específicamente a un sitio de unión al receptor de células T es un nanocuerpo. En aspectos particulares, el dominio variable de cadena pesada que se une específicamente a un sitio de unión al receptor de células T es un camélido. En aspectos particulares, el dominio variable de cadena pesada que se une específicamente a un sitio de unión al receptor de células T es un nuevo receptor de antígeno variable de dominio único. En diversas modalidades no limitantes, V_{HHa} comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3

de cadena pesada (HCDR3) que comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 39, la sec. con núm. de ident.: 40 y la sec. con núm. de ident.: 41 respectivamente; la sec. con núm. de ident.: 62, la sec. con núm. de ident.: 40 y la sec. con núm. de ident.: 41, respectivamente; o la sec. con núm. de ident.: 173, la sec. con núm. de ident.: 174 y la sec. con núm. de ident.: 175, respectivamente. En otras diversas modalidades no limitantes, V_{HHa} comprende la secuencia de aminoácidos al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 42-48, y 172, o una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 42-48, y 172.

En algunos aspectos, el Fc_a y/o Fc_b de la proteína de unión es de un anticuerpo IgG, por ejemplo IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. En una modalidad no limitante, Fc_a y/o el Fc_b es de un anticuerpo IgG1.

En algunos aspectos, CH_{3a} y CH_{3b} son ambos dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina CH3. En algunos aspectos, CH_{3a} y CH_{3b} en cada uno de Fc_a y Fc_b comprenden modificaciones para facilitar la heterodimerización de Fc_a y Fc_b . En diversas modalidades no limitantes, las modificaciones son sustituciones para generar un botón en una de Fc_a y Fc_b y un orificio en la otra de Fc_a y Fc_b . En una modalidad no limitante, el botón es una sustitución por

triptófano en la posición 366, y el ojal es una sustitución de uno o más de los siguientes: i) 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 otra modalidad no limitante, el Fc_a o el Fc_b que contiene el botón comprende además una cisteína en la posición 354 y/o el Fc_a o el Fc_b que contiene el ojal comprende una cisteína en la posición 349 y en donde la numeración es de acuerdo con el índice Eu.

En algunos aspectos, C_{H2a} y C_{H2b} son ambos dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina CH2. En algunos aspectos, los dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2a} y C_{H2b} comprenden cada uno las siguientes sustituciones: E233P/L234V/L235A/G236del/S267K y en donde la numeración es de acuerdo con el índice Eu. En otros aspectos, ya sea el dominio constante de cadena pesada de la inmunoglobulina C_{H3a} o el dominio constante de cadena pesada de la inmunoglobulina C_{H3b} comprende una sustitución H435R e Y436F y en donde la numeración es de acuerdo con el índice Eu.

En diversas modalidades no limitantes, Fc_a comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 56 o la sec. con núm. de ident.: 57. En otras diversas modalidades no limitantes, Fc_b comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 58.

En algunos aspectos, la cuarta cadena polipeptídica comprende la sec. con núm. de ident.: 61 y la tercera cadena polipeptídica comprende la sec. con núm. de ident.: 59 o la sec. con núm. de ident.: 60.

5 En algunos aspectos, la proteína de unión comprende un enlazador. La identidad y secuencia de los residuos de aminoácidos en el enlazador pueden variar dependiendo del tipo de elemento estructural secundario que sea necesario lograr. Por ejemplo, la glicina, la serina y
10 la alanina son mejores para los enlazadores que tienen la máxima flexibilidad. Algunas combinaciones de glicina, prolina, treonina y serina son útiles si es necesario un enlazador más rígido y extendido. Cualquier residuo de aminoácidos puede considerarse como enlazador en
15 combinación con uno o más residuos de aminoácidos diferentes, que pueden ser iguales o diferentes que el primer residuo de aminoácido, para construir enlazadores peptídicos más grandes según sea necesario dependiendo de las propiedades deseadas. En algunos aspectos descritos en
20 la presente la proteína de unión puede comprender además L_1 , un enlazador posicionado entre C_{H1} y V_{HHa} en la tercera cadena polipeptídica y L_2 , un enlazador posicionado entre V_{HHa} y el Fc_a en la tercera cadena polipeptídica, en donde L_1 y L_2 son cada uno independientemente un enlazador o están
25 ausentes. En algunos aspectos descritos en la presente la proteína de unión puede comprender además L_3 , un enlazador

posicionado entre C_{H1} y V_{HHb} en la cuarta cadena polipeptídica y L_4 , un enlazador posicionado entre V_{HHb} y Fc_a en la cuarta cadena polipeptídica, en donde L_3 y L_4 son cada uno independientemente un enlazador o están ausentes.

- 5 En diversas modalidades no limitantes L_1 , L_2 , L_3 y/o L_4 comprenden una o más repeticiones de la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 37 y/o la sec. con núm. de ident.: 38.

En algunos aspectos descritos en la presente la
10 proteína de unión comprende H_1 , una región bisagra de inmunoglobulina posicionada entre C_{H1} y V_{HHa} en la tercera cadena polipeptídica, y H_2 , una región bisagra de inmunoglobulina posicionada entre V_{HHa} y el Fc_a en la tercera cadena polipeptídica, en donde H_1 y H_2 son cada uno
15 independientemente una región bisagra de inmunoglobulina o están ausentes. En diversas modalidades no limitantes, H_1 comprende la sec. con núm. de ident.: 53, DK (sec. con núm. de ident.: 54), la sec. con núm. de ident.: 90 o está ausente, y en donde H_2 comprende la sec. con núm. de ident.:
20 53, la sec. con núm. de ident.: 55, la sec. con núm. de ident.: 90 o está ausente.

En algunos aspectos descritos en la presente la
proteína de unión comprende H_3 , una región bisagra de inmunoglobulina posicionada entre C_{H1} y V_{HHb} en la cuarta
25 cadena polipeptídica, y H_4 , una región bisagra de inmunoglobulina posicionada entre V_{HHb} y el Fc_b en la cuarta

cadena polipeptídica, en donde H_3 y H_4 son cada uno independientemente una región bisagra de inmunoglobulina o están ausentes. En diversas modalidades no limitantes, H_3 comprende la sec. con núm. de ident.: 53, DK (sec. con núm. de ident.: 54), la sec. con núm. de ident.: 90 o está ausente, y en donde H_4 comprende la sec. con núm. de ident.: 53, la sec. con núm. de ident.: 55, la sec. con núm. de ident.: 90 o está ausente. En diversas modalidades no limitantes, H_3 comprende la sec. con núm. de ident.: 53, DK (sec. con núm. de ident.: 54), la sec. con núm. de ident.: 90 o está ausente, y en donde H_4 comprende la sec. con núm. de ident.: 53, la sec. con núm. de ident.: 55, la sec. con núm. de ident.: 91 o está ausente.

Algunos aspectos descritos en la presente proporcionan una proteína de unión que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman dos sitios de unión al antígeno asociado a tumores, un sitio de unión al receptor de células T y un sitio de unión a la molécula coestimuladora de células T, en donde la primera y segunda cadenas polipeptídicas tienen una estructura representada por la fórmula: V_L-C_L , una tercera cadena polipeptídica tiene una estructura representada por la fórmula: $V_{H1}-C_{H1}-H_1-L_1-V_{HHa}-H_2-L_2-FC_a$ o $V_{H1}-C_{H1}-H_1-L_1-V_{HHa}-L_2-H_2-FC_a$, y una cuarta cadena polipeptídica tiene una estructura representada por la fórmula: $V_{H1}-C_{H1}-H_3-L_3-V_{HHb}-H_4-L_4-FC_b$ o $V_{H1}-C_{H1}-H_3-L_3-V_{HHb}-L_4-H_4-FC_b$, en donde L_1 es un enlazador posicionado entre C_{H1}

y V_{HHa} en la tercera cadena polipeptídica, y L_2 es un enlazador posicionado entre V_{HHa} y el Fc_a en la tercera cadena polipeptídica, en donde L_1 y L_2 son cada uno independientemente un enlazador o están ausentes, y L_3 es
5 un enlazador posicionado entre C_{H1} y V_{HHb} en la cuarta cadena polipeptídica, y L_4 es un enlazador posicionado entre V_{HHb} y Fc_b en la cuarta cadena polipeptídica, en donde L_3 y L_4 son cada uno independientemente un enlazador o están ausentes; en donde H_1 es una región bisagra de
10 inmunoglobulina posicionada entre C_{H1} y V_{HH} en la tercera cadena polipeptídica, y H_2 una región bisagra de inmunoglobulina posicionada entre V_{HHa} y el Fc_a en la tercera cadena polipeptídica, en donde H_1 y H_2 son cada uno independientemente una región bisagra de inmunoglobulina o
15 están ausentes; en donde H_3 es una región bisagra de inmunoglobulina posicionada entre C_{H1} y V_{HHb} en la cuarta cadena polipeptídica, y H_4 una región bisagra de inmunoglobulina posicionada entre V_{HHb} y el Fc_b en la cuarta cadena polipeptídica, en donde H_3 y H_4 son cada uno
20 independientemente una región bisagra de inmunoglobulina o están ausentes.

En algunos aspectos, la proteína de unión comprende un antígeno asociado a tumores (TAA) que es CD20, glipicano-3 (GPC3) o proteína 15 que contiene repeticiones
25 ricas en leucina (LRRC15).

al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntico a la
sec. con núm. de ident.: 7 y la sec. con núm. de ident.: 8,
respectivamente; o comprende una V_H de acuerdo con la sec.
con núm. de ident.: 7 y una V_L de acuerdo con la sec. con
5 núm. de ident.: 8.

En algunos aspectos, el dominio de unión al TAA
se une al GPC3 y comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1),
una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de cadena pesada
(HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de
10 cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3)
que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con.
núm. de ident.: 13, la sec. con. núm. de ident.: 14, la sec.
con. núm. de ident.: 15, la sec. con. núm. de ident.: 16,
la sec. con. núm. de ident.: 17, y la sec. con. núm. de
15 ident.: 18, respectivamente. En diversas modalidades no
limitantes, el dominio de unión al TAA comprende un dominio
V_{H1} y un dominio V_L que es al menos 90 %, al menos 91 % al
menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al
menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 %
20 idéntico a la sec. con núm. de ident.: 19 y la sec. con núm.
de ident.: 20, respectivamente; o comprende una V_H de acuerdo
con la sec. con núm. de ident.: 19 y una V_L de acuerdo con
la sec. con núm. de ident.: 20.

En algunos aspectos, el dominio de unión al TAA se
25 une al LRRC15 y comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1),
una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de cadena pesada

(HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con. núm. de ident.: 25, la sec. con. núm. de ident.: 26, la sec. con. núm. de ident.: 27, la sec. con. núm. de ident.: 28, la sec. con. núm. de ident.: 29, y la sec. con. núm. de ident.: 30, respectivamente. En diversas modalidades no limitantes, el dominio de unión al TAA comprende un dominio V_{H1} y un dominio V_L que es al menos 90 %, al menos 91 % al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntico a la sec. con. núm. de ident.: 31 y la sec. con. núm. de ident.: 32, respectivamente; o comprende una V_H de acuerdo con la sec. con. núm. de ident.: 31 y una V_L de acuerdo con la sec. con. núm. de ident.: 32.

En algunos aspectos, el dominio de unión al TAA se une al LRRC15 y comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con. núm. de ident.: 135, la sec. con. núm. de ident.: 136, la sec. con. núm. de ident.: 137, la sec. con. núm. de ident.: 138, la sec. con. núm. de ident.: 139, y la sec. con. núm. de ident.: 140, respectivamente. En diversas modalidades no limitantes, el dominio de unión al

TAA comprende un dominio V_{H1} y un dominio V_L que es al menos 90 %, al menos 91 % al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntico a la sec. con núm. de ident.: 141 y la sec. con núm. de ident.: 142, respectivamente; o comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 141 y una V_L de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 142.

En algunos aspectos, el dominio de unión al TAA se une al LRRC15 y comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con. núm. de ident.: 135, la sec. con. núm. de ident.: 147, la sec. con. núm. de ident.: 137, la sec. con. núm. de ident.: 138, la sec. con. núm. de ident.: 139, y la sec. con. núm. de ident.: 140, respectivamente. En diversas modalidades no limitantes, el dominio de unión al TAA comprende un dominio V_{H1} y un dominio V_L que es al menos 90 %, al menos 91 % al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntico a la sec. con núm. de ident.: 148 y la sec. con núm. de ident.: 142, respectivamente; o comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con núm. de

ident.: 148 y una V_L de acuerdo con la sec. con núm. de
ident.: 142.

En algunos aspectos, el dominio de unión al TAA
se une al LRRC15 y comprende una CDR1 de cadena pesada
5 (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de
cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1),
una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena
ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos
de la sec. con. núm. de ident.: 135, la sec. con. núm. de
10 ident.: 152, la sec. con. núm. de ident.: 137, la sec. con.
núm. de ident.: 138, la sec. con. núm. de ident.: 139, y
la sec. con. núm. de ident.: 140, respectivamente. En
diversas modalidades no limitantes, el dominio de unión al
TAA comprende un dominio V_{H1} y un dominio V_L que es al menos
15 90 %, al menos 91 % al menos 92 %, al menos 93 %, al menos
94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos
98 %, o al menos 99 % idéntico a la sec. con núm. de ident.:
153 y la sec. con núm. de ident.: 142, respectivamente; o
comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con núm. de
20 ident.: 153 y una V_L de acuerdo con la sec. con núm. de
ident.: 142.

En algunos aspectos, el dominio de unión al TAA
se une al LRRC15 y comprende una CDR1 de cadena pesada
(HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de
25 cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1),
una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena

ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con. núm. de ident.: 135, la sec. con. núm. de ident.: 157, la sec. con. núm. de ident.: 137, la sec. con. núm. de ident.: 138, la sec. con. núm. de ident.: 158, y la
5 sec. con. núm. de ident.: 140, respectivamente. En diversas modalidades no limitantes, el dominio de unión al TAA comprende un dominio V_{H1} y un dominio V_L que es al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos
10 98 %, o al menos 99 % idéntico a la sec. con. núm. de ident.: 159 y la sec. con. núm. de ident.: 160, respectivamente; o comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con. núm. de ident.: 159 y una V_L de acuerdo con la sec. con. núm. de ident.: 160.

15 En algunos aspectos, el dominio de unión al TAA se une al LRRC15 y comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena
20 ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con. núm. de ident.: 135, la sec. con. núm. de ident.: 157, la sec. con. núm. de ident.: 137, la sec. con. núm. de ident.: 138, la sec. con. núm. de ident.: 165, y la sec. con. núm. de ident.: 140, respectivamente. En diversas
25 modalidades no limitantes, el dominio de unión al TAA comprende un dominio V_{H1} y un dominio V_L que es al menos

90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntico a la sec. con núm. de ident.: 159 y la sec. con núm. de ident.: 166, respectivamente; o
5 comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 159 y una V_L de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 166.

En algunos aspectos, el dominio de unión al TAA se une al BCMA y comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1),
10 una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 111, la sec. con núm. de ident.: 112, la sec.
15 con núm. de ident.: 113, la sec. con núm. de ident.: 114, la sec. con núm. de ident.: 115, y la sec. con núm. de ident.: 116, respectivamente. En diversas modalidades no limitantes, el dominio de unión al TAA comprende un dominio V_{H1} y un dominio V_L que es al menos 90 %, al menos 91 %, al
20 menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntico a la sec. con núm. de ident.: 117 y la sec. con núm. de ident.: 118, respectivamente; o comprende una V_H de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 117 y una V_L de acuerdo con
25 la sec. con núm. de ident.: 118.

En algunos aspectos, el dominio de unión al TAA se une al STEAP-2 y comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1),
5 una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con. núm. de ident.: 123, la sec. con. núm. de ident.: 124, la sec. con. núm. de ident.: 125, la sec. con. núm. de ident.: 126, la sec. con. núm. de ident.: 127, y la
10 sec. con. núm. de ident.: 128, respectivamente. En diversas modalidades no limitantes, el dominio de unión al TAA comprende un dominio V_{H1} y un dominio V_L que es al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos
15 98 %, o al menos 99 % idéntico a la sec. con. núm. de ident.: 129 y la sec. con. núm. de ident.: 130, respectivamente; o comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con. núm. de ident.: 129 y una V_L de acuerdo con la sec. con. núm. de ident.: 130.

20 Algunos aspectos descritos en la presente proporcionan una proteína de unión que comprende el aminoácido de secuencias de la sec. con. núm. de ident.: 9, la sec. con. núm. de ident.: 11 y la sec. con. núm. de ident.: 12.

25 Algunos aspectos descritos en la presente proporcionan una proteína de unión que comprende el

aminoácido de secuencias de la sec. con núm. de ident.: 21,
la sec. con núm. de ident.: 23 y la sec. con núm. de ident.:
24.

Algunos aspectos descritos en la presente
5 proporcionan una proteína de unión que comprende el
aminoácido de secuencias de la sec. con núm. de ident.: 33,
la sec. con núm. de ident.: 35 y la sec. con núm. de ident.:
36.

Algunos aspectos descritos en la presente
10 proporcionan una proteína de unión que comprende el
aminoácido de secuencias de la sec. con núm. de ident.:
119, la sec. con núm. de ident.: 121 y la sec. con núm. de
ident.: 122.

Algunos aspectos descritos en la presente
15 proporcionan una proteína de unión que comprende el
aminoácido de secuencias de la sec. con núm. de ident.:
131, la sec. con núm. de ident.: 134 y la sec. con núm. de
ident.: 133.

Algunos aspectos descritos en la presente
20 proporcionan una proteína de unión que comprende el
aminoácido de secuencias de la sec. con núm. de ident.:
143, la sec. con núm. de ident.: 145 y la sec. con núm. de
ident.: 146.

Algunos aspectos descritos en la presente
25 proporcionan una proteína de unión que comprende el
aminoácido de secuencias de la sec. con núm. de ident.:

143, la sec. con núm. de ident.: 150 y la sec. con núm. de ident.: 151.

Algunos aspectos descritos en la presente proporcionan una proteína de unión que comprende el
5 aminoácido de secuencias de la sec. con núm. de ident.: 143, la sec. con núm. de ident.: 155 y la sec. con núm. de ident.: 156.

Algunos aspectos descritos en la presente proporcionan una proteína de unión que comprende el
10 aminoácido de secuencias de la sec. con núm. de ident.: 161, la sec. con núm. de ident.: 163 y la sec. con núm. de ident.: 164.

Algunos aspectos descritos en la presente proporcionan una proteína de unión que comprende el
15 aminoácido de secuencias de la sec. con núm. de ident.: 167, la sec. con núm. de ident.: 163 y la sec. con núm. de ident.: 164.

Algunos aspectos descritos en la presente proporcionan una proteína de unión que comprende el
20 aminoácido de secuencias de la sec. con núm. de ident.: 161, la sec. con núm. de ident.: 177 y la sec. con núm. de ident.: 164.

Algunos aspectos descritos en la presente proporcionan una proteína de unión que comprende el
25 aminoácido de secuencias de la sec. con núm. de ident.:

143, la sec. con núm. de ident.: 176 y la sec. con núm. de ident.: 156.

En algunos aspectos la primera y segunda cadenas polipeptídicas comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 9, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 11, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 12.

En algunos aspectos la primera y segunda cadenas polipeptídicas comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 21, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 24.

En algunos aspectos la primera y segunda cadenas polipeptídicas comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 33, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 35, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 36.

En algunos aspectos la primera y segunda cadenas polipeptídicas comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 119, la tercera cadena

polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 121, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 122.

5 En algunos aspectos la primera y segunda cadenas polipeptídicas comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 131, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 134, y la cuarta cadena
10 polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 133.

 En algunos aspectos la primera y segunda cadenas polipeptídicas comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 143, la tercera cadena
15 polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 145, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 146.

 En algunos aspectos la primera y segunda cadenas
20 polipeptídicas comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 143, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 150, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la
25 sec. con núm. de ident.: 151.

En algunos aspectos la primera y segunda cadenas polipeptídicas comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 143, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la
5 sec. con núm. de ident.: 155, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 156.

En algunos aspectos la primera y segunda cadenas polipeptídicas comprenden la secuencia de aminoácidos de
10 la sec. con núm. de ident.: 161, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 163, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 164.

15 En algunos aspectos la primera y segunda cadenas polipeptídicas comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 167, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 163, y la cuarta cadena
20 polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 164.

En algunos aspectos la primera y segunda cadenas polipeptídicas comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 161, la tercera cadena
25 polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 177, y la cuarta cadena

polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 164.

En algunos aspectos la primera y segunda cadenas polipeptídicas comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 143, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 176, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 156.

Algunos aspectos descritos en la presente proporcionan una proteína de unión que comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 25, la sec. con núm. de ident.: 26, la sec. con núm. de ident.: 27, la sec. con núm. de ident.: 28, la sec. con núm. de ident.: 29, y la sec. con núm. de ident.: 30, respectivamente. En diversas modalidades no limitantes, la proteína de unión comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 31 y una V_L de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 32. En otras diversas modalidades no limitantes, la proteína de unión comprende una cadena LC de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 33 y una V_H-CH_1 a la sec. con núm. de ident.: 34. En otras diversas modalidades no limitantes,

la proteína de unión comprende una cadena polipeptídica de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 36 y/o la sec. con núm. de ident.: 35.

Algunos aspectos descritos en la presente

5 proporcionan una proteína de unión que comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de

10 aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 135, la sec. con núm. de ident.: 136, la sec. con núm. de ident.: 137, la sec. con núm. de ident.: 138, la sec. con núm. de ident.: 139, y la sec. con núm. de ident.: 140, respectivamente. En diversas modalidades no limitantes, la proteína de unión

15 comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 141 y una V_L de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 142. En otras diversas modalidades no limitantes, la proteína de unión comprende una LC de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 143 y una V_H-CH_1 a la sec. con núm. de

20 ident.: 144. En otras diversas modalidades no limitantes, la proteína de unión comprende una cadena polipeptídica de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 146 y/o la sec. con núm. de ident.: 145.

Algunos aspectos descritos en la presente

25 proporcionan una proteína de unión que comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2),

una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con. núm. de ident.: 135, la sec. con. núm. de ident.: 147, la sec. con. núm. de ident.: 137, la sec. con. núm. de ident.: 138, la sec. con. núm. de ident.: 139, y la sec. con. núm. de ident.: 140, respectivamente. En diversas modalidades no limitantes, la proteína de unión comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 148 y una V_L de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 142. En otras diversas modalidades no limitantes, la proteína de unión comprende una LC de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 143 y una V_H-CH₁ a la sec. con núm. de ident.: 149. En otras diversas modalidades no limitantes, la proteína de unión comprende una cadena polipeptídica de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 151 y/o la sec. con núm. de ident.: 150.

Algunos aspectos descritos en la presente proporcionan una proteína de unión que comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con. núm. de ident.: 135, la sec. con. núm. de ident.: 152, la sec. con. núm. de ident.: 137, la sec. con. núm. de ident.: 138, la sec. con. núm. de

ident.: 139, y la sec. con. núm. de ident.: 140, respectivamente. En diversas modalidades no limitantes, la proteína de unión comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 153 y una V_L de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 142. En otras diversas modalidades no limitantes, la proteína de unión comprende una LC de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 143 y una V_H-CH_1 a la sec. con núm. de ident.: 154. En otras diversas modalidades no limitantes, la proteína de unión comprende una cadena polipeptídica de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 156 y/o la sec. con núm. de ident.: 155. En otras diversas modalidades no limitantes, la proteína de unión comprende una cadena polipeptídica de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 156 y/o la sec. con núm. de ident.: 176.

Algunos aspectos descritos en la presente proporcionan una proteína de unión que comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con. núm. de ident.: 135, la sec. con. núm. de ident.: 157, la sec. con. núm. de ident.: 137, la sec. con. núm. de ident.: 138, la sec. con. núm. de ident.: 158, y la sec. con. núm. de ident.: 140, respectivamente. En diversas modalidades no limitantes, la proteína de unión

comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 159 y una V_L de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 160. En otras diversas modalidades no limitantes, la proteína de unión comprende una LC de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 161 y una V_H-CH_1 a la sec. con núm. de ident.: 162. En otras diversas modalidades no limitantes, la proteína de unión comprende una cadena polipeptídica de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 164 y/o la sec. con núm. de ident.: 163.

Algunos aspectos descritos en la presente proporcionan una proteína de unión que comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 135, la sec. con núm. de ident.: 157, la sec. con núm. de ident.: 137, la sec. con núm. de ident.: 138, la sec. con núm. de ident.: 165, y la sec. con núm. de ident.: 140, respectivamente. En diversas modalidades no limitantes, la proteína de unión comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 159 y una V_L de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 166. En otras diversas modalidades no limitantes, la proteína de unión comprende una LC de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 167 y una V_H-CH_1 a la sec. con núm. de ident.: 162. En otras diversas modalidades no limitantes, la

proteína de unión comprende una cadena polipeptídica de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 164 y/o la sec. con núm. de ident.: 163.

En aspectos particulares se proporcionan en la presente secuencias de aminoácidos con una sustitución conservadora en la que hay hasta 10, hasta 8, hasta 5, o hasta 3 aminoácidos sustituidos por aminoácidos que tienen propiedades analógicas o similares, en comparación con la secuencia de aminoácidos de las secuencias descritas en la presente.

En algunos aspectos, la cadena ligera (V_L - C_L) se asocia con la V_H y C_{H1} de una 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 “sitio de unión al antígeno”. Como se describe en la presente, “sitio de unión al antígeno” y “dominio de unión al antígeno” se usan indistintamente.

Pares de carga lambda

Los términos “par(es) de carga” y “mutación(es) de carga” se usan indistintamente en toda la memoria descriptiva y se refieren a 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., región constante de cadena ligera)

y el otro en una región de cadena pesada (p. ej., región constante de cadena pesada 1 (C_{H1})) de un brazo de unión al antígeno 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. Por “par de carga kappa”, se entiende un par de carga donde un residuo de aminoácido cargado positiva o negativamente en la cadena ligera se ubica en una cadena ligera kappa.

Sin desear estar limitado por la teoría, se cree que los residuos de aminoácidos cargados de manera contraria en el par de carga aumentan la atracción de la cadena pesada hacia la cadena ligera en un brazo de unión al antígeno, promoviendo de esta manera la formación del brazo de unión al antígeno con la cadena pesada y ligera correcta.

Al menos uno de los residuos de aminoácidos del par de carga se ha diseñado por ingeniería genética en el brazo de unión al antígeno (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 por ingeniería genética en el brazo de unión al antígeno (es decir, ambos residuos de aminoácidos en el par no son residuos de aminoácidos silvestres).

Los residuos de aminoácidos del par de carga son típicamente naturales. Los residuos de aminoácidos naturales cargados positivamente de acuerdo con la presente descripción incluyen arginina, lisina e histidina. Los residuos de aminoácidos naturales cargados negativamente de acuerdo con la presente descripción incluyen ácido glutámico, serina, treonina y ácido aspártico. Aunque la serina y la treonina a menudo 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).

Por lo tanto, un par de carga puede comprender 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 uno cualquiera de los siguientes pares de residuos de aminoácidos:

arginina y ácido aspártico; arginina y ácido glutámico; arginina y serina; arginina y treonina; lisina y ácido aspártico; lisina y ácido glutámico; lisina y serina; lisina y treonina; histidina y ácido aspártico;

histidina y ácido glutámico; histidina y serina; e histidina y treonina.

En algunos aspectos, 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. En otros aspectos, 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.

Las proteínas de unión descritas en la presente pueden comprender un par de carga lambda en uno de los brazos de unión al antígeno. Como se ilustra en la presente, los pares de carga lambda pueden introducirse en diversas posiciones para mejorar el emparejamiento de las cadenas ligeras y pesadas correctas en el brazo de unión al antígeno.

En algunos aspectos, el par de carga lambda comprende un residuo de aminoácido cargado positiva o negativamente en la posición 117, 119, 134, 136 o 178 de la región constante de cadena ligera lambda (CL λ). En algunos aspectos, el 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 de la C_{H1}. Como se señaló en otra parte, la numeración es de acuerdo con la numeración Eu. Las posiciones 117, 119, 134,

136, y 178 de la CL λ de acuerdo con la numeración Eu corresponden a las posiciones de aminoácidos 10, 12, 27, 29, y 71 de las sec. con núms. de ident.: 98 y 99. Las posiciones 141, 185, 128, 145, 183, 185, 173, y 187 de la
5 CH₁ de acuerdo con la numeración Eu corresponden a las posiciones de aminoácidos 24, 68, 11, 28, 66, 68, 56, y 70 de las sec. con núms. de ident.: 95-99.

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

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

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

25 la posición 141 de la CH₁; arginina en la posición 117 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 141 de la CH₁; arginina en la posición 117 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 141 de la CH₁;

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

10 En algunos aspectos, el par de carga lambda se ubica en el par de carga que se ubica en la posición 117 en la CL λ y la posición 185 en la CH1. Por ejemplo, el par de carga lambda puede seleccionarse de la siguiente lista: arginina en la posición 117 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 185 de la CH1; arginina en la posición 117 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 185 de la CH1; arginina en la posición 117 de la CL λ y serina en la posición 185 de la CH1; arginina en la posición 117 de la CL λ y treonina en la posición 185 de la CH1; lisina en la posición 117 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 185 de la CH1; lisina en la posición 117 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 185 de la CH1; lisina en la posición 117 de la CL λ y serina en la posición 185 de la CH1; y lisina en la posición 117 de la CL λ y treonina en la posición 185 de la CH1.

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

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

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

15 la posición 119 de la CL λ y treonina en la posición 128 de la CH1.

En algunos aspectos, el par de carga lambda se ubica en el par de carga que se ubica en la posición 134 en la CL λ y la posición 128 en la CH1. Por ejemplo, el par de

20 carga lambda puede seleccionarse de la siguiente lista: arginina en la posición 134 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 128 de la CH1; arginina en la posición 134 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 128 de la CH1; arginina en la posición 134 de la CL λ y serina en la posición 128 de

25 la CH1; arginina en la posición 134 de la CL λ y treonina en la posición 128 de la CH1; lisina en la posición 134 de la

CL λ y ácido aspártico en la posición 128 de la CH1; lisina en la posición 134 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 128 de la CH1; lisina en la posición 134 de la CL λ y serina en la posición 128 de la CH1; y lisina en la posición 134 de la CL λ y treonina en la posición 128 de la CH1.

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

arginina en la posición 134 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 145 de la CH1; arginina en la posición 134 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 145 de la CH1; arginina en la posición 134 de la CL λ y serina en la posición 145 de la CH1; arginina en la posición 134 de la CL λ y treonina en la posición 145 de la CH1; lisina en la posición 134 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 145 de la CH1; lisina en la posición 134 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 145 de la CH1; lisina en la posición 134 de la CL λ y serina en la posición 145 de la CH1; y lisina en la posición 134 de la CL λ y treonina en la posición 145 de la CH1.

En algunos aspectos, el par de carga lambda se ubica en el par de carga que se ubica en la posición 134 en la CL λ y la posición 183 en la CH1. Por ejemplo, el par de carga lambda puede seleccionarse de la siguiente lista:

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

la CL λ y ácido glutámico en la posición 183 de la CH1; arginina en la posición 134 de la CL λ y serina en la posición 183 de la CH1; arginina en la posición 134 de la CL λ y treonina en la posición 183 de la CH1; lisina en la posición 134 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 183 de la CH1; lisina en la posición 134 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 183 de la CH1; lisina en la posición 134 de la CL λ y serina en la posición 183 de la CH1; y lisina en la posición 134 de la CL λ y treonina en la posición 183 de la CH1.

En algunos aspectos, el 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 de la CH1. En las secuencias de CH1 proporcionadas como la sec. con núm. de ident.: 97 o la sec. con núm. de ident.: 98, la posición 183 de EU es una serina y por lo tanto no es necesario introducir una modificación en la CH1 de la sec. con núm. de ident.: 100 para producir un par de carga con un aminoácido cargado positivamente en la posición 134 de la CL λ .

En algunos aspectos, el par de carga lambda se ubica en el par de carga que se ubica en la posición 136 en la CL λ y la posición 185 en la CH1. Por ejemplo, el par de carga lambda puede seleccionarse de la siguiente lista: arginina en la posición 136 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 185 de la CH1; arginina en la posición 136 de

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

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

arginina en la posición 178 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 173 de la CH1; 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; 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 de la CH1.

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

En diversos aspectos, la CL λ de la primera cadena polipeptídica y/o CL λ de la segunda cadena polipeptídica cada una comprende una secuencia de aminoácidos que tiene
10 al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con las sec. con núms. de ident.: 98-99.

En otros diversos aspectos, CL λ comprende una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la sec. con núm.
15 de ident.: 105, y la C_{H1} correspondiente comprende una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 104. En otros diversos aspectos, CL λ comprende una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 105, y la C_{H1} correspondiente comprende una
20 secuencia de aminoácidos de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 220.

En otros diversos aspectos, CL λ comprende una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 107, y la C_{H1} correspondiente comprende una
25 secuencia de aminoácidos de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 106.

Disulfuros diseñados por ingeniería genética

En algunos aspectos, las proteínas de unión contienen disulfuros diseñados por ingeniería genética además de o en lugar de los pares de carga lambda. Por 5 “disulfuros diseñados por ingeniería genética” se entiende que un enlace disulfuro intercadena nativo en la interfaz $C_{H1}-C_L$ (p. ej., en 220 de la C_{H1} y 212 de la C_L) de uno de los brazos de unión al antígeno ha sido reemplazado por un disulfuro intercadena diseñado por ingeniería genética (no 10 nativo), mientras que el otro brazo de unión al antígeno contiene el enlace disulfuro intercadena nativo en la interfaz $C_{H1}-C_L$. Un disulfuro diseñado por ingeniería genética se forma típicamente diseñando por ingeniería genética cisteínas en la C_L de una cadena ligera y la C_{H1} 15 de la cadena pesada correspondiente y reemplazando las cisteínas que normalmente forman el disulfuro intercadena. La descripción relacionada con la introducción del disulfuro diseñado por ingeniería genética en proteínas de unión con el fin de promover la heterodimerización puede 20 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 25 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 “disulfuro enlazado” 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. Sin embargo, 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 “disulfuro enlazado” (ya sea nativo o diseñado por ingeniería genética), 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 o no realmente enlazados en ese punto individual en el tiempo.

En algunos aspectos de la presente, “V12 DS” o “V12” como se usa en la presente se refiere a la eliminación del enlace disulfuro intercadena nativo en la interfaz C_{H1}/CL λ y la posterior introducción del enlace disulfuro alternativo que comprende cuatro mutaciones: F126C/C220V en el dominio C_{H1}, y mutaciones S122C/C212V en el dominio constante lambda.

De esta manera, en algunos aspectos: (i) la CL de la primera cadena polipeptídica y la CH1 de la tercera cadena polipeptídica, en donde la CL de la primera cadena polipeptídica es una CL λ y en donde el par de cisteínas diseñadas por ingeniería genética se ubican en la posición 122 de la CL λ de la primera cadena polipeptídica y en la posición 126 de la CH1 de la tercera cadena polipeptídica, y en donde la CL λ de la primera cadena polipeptídica comprende un residuo distinto de la cisteína en la posición 212 y la CH1 de la tercera cadena polipeptídica comprende un residuo distinto de la cisteína en la posición 220, opcionalmente en donde los residuos distintos de la cisteína son valinas; o (ii) la CL de la segunda cadena polipeptídica y la CH1 de la cuarta cadena polipeptídica, en donde la CL de la primera cadena polipeptídica es una CL λ y en donde el par de cisteínas diseñadas por ingeniería genética se ubican en la posición 122 de la CL λ de la segunda cadena polipeptídica y en la posición 126 de la CH1 de la cuarta cadena polipeptídica, y en donde la CL λ de la segunda cadena polipeptídica comprende un residuo distinto de la cisteína en la posición 212 y la CH1 de la cuarta cadena polipeptídica comprende un residuo distinto de la cisteína en la posición 220, opcionalmente en donde los residuos distintos de la cisteína son valinas.

En algunos aspectos, el par de cisteínas se diseñan por ingeniería genética en: (i) la CL de la primera

cadena polipeptídica y la CH1 de la tercera cadena polipeptídica, en donde la CL de la primera cadena polipeptídica es una CLk y en donde el par de cisteínas diseñadas por ingeniería genética se ubican en la posición 121 de la CLk de la primera cadena polipeptídica y en la posición 126 de la CH1 de la tercera cadena polipeptídica, y en donde la CLk de la primera cadena polipeptídica comprende un residuo distinto de la cisteína en la posición 214 y la CH1 de la tercera cadena polipeptídica comprende un residuo distinto de la cisteína en la posición 220, opcionalmente en donde los residuos distintos de la cisteína son valinas; o (ii) la CL de la segunda cadena polipeptídica y la CH1 de la cuarta cadena polipeptídica, en donde la CL de la primera cadena polipeptídica es una CLk y en donde el par de cisteínas diseñadas por ingeniería genética se ubican en la posición 121 de la CLk de la segunda cadena polipeptídica y en la posición 126 de la CH1 de la cuarta cadena polipeptídica, y en donde la CLk de la segunda cadena polipeptídica comprende un residuo distinto de la cisteína en la posición 214 y la CH1 de la cuarta cadena polipeptídica comprende un residuo distinto de la cisteína en la posición 220, opcionalmente en donde los residuos distintos de la cisteína son valinas.

Una secuencia de aminoácidos ilustrativa de una CL λ que comprende una cisteína diseñada por ingeniería genética se proporciona como la sec. con. núm. de ident.:

97 y una secuencia de aminoácidos ilustrativa de la CH1 que comprende la cisteína diseñada por ingeniería genética correspondiente para formar el disulfuro diseñado por ingeniería genética se proporciona como la sec. con. núm. 5 de ident.: 99.

En los anticuerpos de proteínas de unión ilustrados en la presente, el disulfuro diseñado por ingeniería genética puede estar presente en el “primer” brazo de unión al antígeno que contiene los pares de carga 10 lambda y el disulfuro nativo está presente en el “segundo” brazo de unión al antígeno que no contiene los pares de carga lambda. Sin embargo, también se contempla específicamente la disposición opuesta, es decir, donde el disulfuro nativo está presente en el primer brazo de unión 15 al antígeno y el disulfuro diseñado por ingeniería genética está presente en el segundo brazo de unión al antígeno.

En algunos aspectos, el par de cisteínas se diseñan por ingeniería genética en la región constante de cadena ligera kappa (CLk) y CH1 se ubican en la posición 20 121 de la CLk y la posición 126 de la CH1, y en donde la misma CLk comprende un residuo distinto de la cisteína en la posición 214 y la misma CH1 comprende un residuo distinto de la cisteína en la posición 220. En algunos aspectos, los residuos no cisteína son valinas.

25

Pares de carga kappa

En algunos aspectos, el brazo de unión al antígeno comprende una región constante de cadena ligera kappa (CLk). Como se describe en la presente, pueden usarse técnicas tales como cromatografía de afinidad de cadena ligera que utiliza resinas de afinidad específicas para CLk o CLλ para purificar selectivamente anticuerpos basados en su cadena ligera. Los ejemplos de tales resinas de afinidad incluyen las resinas LambdaFabSelect y KappaSelect disponibles en GE Healthcare. Tales métodos pueden usarse para purificar selectivamente proteínas de unión que contienen tanto CLk como CLλ y, por lo tanto, pueden usarse para mejorar la producción de anticuerpos biespecíficos en este formato.

Un ejemplo de una secuencia de aminoácidos de CLk se proporciona como la sec. con. núm. de ident.: 100.

En algunos aspectos, uno de los brazos de unión comprende un par de carga kappa. Como se describió anteriormente, los pares de carga kappa se refieren a un residuo de aminoácido cargado positivamente y un residuo de aminoácido cargado negativamente, uno de los cuales se ubica en la cadena ligera kappa (p. ej., CLk) y el otro en la cadena pesada (p. ej., CH1) de un brazo de unión al antígeno, ubicado en posiciones destinadas a promover la asociación de la cadena ligera y CH1 del segundo brazo de unión al antígeno.

En algunos aspectos, el segundo brazo de unión al antígeno comprende un par de carga kappa ubicado en la posición 133 en la CLk y la posición 183 en la CH1. En algunos aspectos, el residuo de aminoácido cargado negativamente en el par de carga kappa está en la posición 133 de la CLk y el residuo de aminoácido cargado positivamente en el par de carga kappa 183 de la CH1. En otros aspectos, el residuo de aminoácido cargado positivamente en el par de carga kappa está en la posición 133 de la CLk y el residuo de aminoácido cargado negativamente en el par de carga kappa 183 de la CH1. En algunos aspectos, el residuo de aminoácido cargado negativamente (p. ej., en la posición 133 de la CLk) es un ácido glutámico, y en donde el residuo de aminoácido cargado positivamente (p. ej., en la posición 183 de la CH1) es una lisina. Como se señaló en otra parte, esta numeración es de acuerdo con la numeración Eu.

La posición 133 de la CLk de acuerdo con la numeración Eu corresponde a la posición de aminoácido 26 de la sec. con núm. de ident.: 100. La posición 183 de la CH1 de acuerdo con la numeración Eu corresponde a la posición de aminoácido 66 de las sec. con núms. de ident.: 95 y 97.

En ciertos aspectos, la proteína de unión comprende un primer brazo de unión al antígeno con un par de carga lambda como se describió anteriormente y un segundo brazo de unión al antígeno con un par de carga kappa como se describió

92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 100.

En diversos aspectos, la C_{H1} correspondiente en cada uno de los uno o más pares de carga lambda comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % a la sec. con núm. de ident.: 95-97, y/o la C_{H1} correspondiente en el par de carga kappa comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % a la sec. con núm. de ident.: 100.

Composiciones y métodos de tratamiento

Las proteínas de unión de la descripción pueden prepararse usando dominios o secuencias obtenidas o derivadas de cualquier anticuerpo humano o no humano, que incluye, por ejemplo, anticuerpos humanos, murinos o humanizados. Algunos aspectos de la presente descripción se relacionan con una molécula de ácido nucleico aislado que codifica una proteína de unión como se describe en la presente. En diversos aspectos, las moléculas de ácido nucleico aislado comprenden una secuencia de nucleótidos de acuerdo con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 184-219. En un aspecto, la molécula de ácido nucleico aislado comprende la secuencia de nucleótidos de acuerdo con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 184-186. En un aspecto, la molécula de ácido nucleico aislado comprende la secuencia de nucleótidos de

acuerdo con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 187-189. En un aspecto, la molécula de ácido nucleico aislado comprende la secuencia de nucleótidos de acuerdo con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 190-192. En un
5 aspecto, la molécula de ácido nucleico aislado comprende la secuencia de nucleótidos de acuerdo con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 193-196. En un aspecto, la molécula de ácido nucleico aislado comprende la secuencia de nucleótidos de acuerdo con una cualquiera de las sec. con
10 núms. de ident.: 196-198.

En un aspecto, la molécula de ácido nucleico aislado comprende la secuencia de nucleótidos de acuerdo con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 199-201. En un aspecto, la molécula de ácido nucleico aislado
15 comprende la secuencia de nucleótidos de acuerdo con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 202-204. En un aspecto, la molécula de ácido nucleico aislado comprende la secuencia de nucleótidos de acuerdo con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 205-207. En un aspecto,
20 la molécula de ácido nucleico aislado comprende la secuencia de nucleótidos de acuerdo con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 208-210. En un aspecto, la molécula de ácido nucleico aislado comprende la secuencia de nucleótidos de acuerdo con una cualquiera de las sec.
25 con núms. de ident.: 211-213. En un aspecto, la molécula de ácido nucleico aislado comprende la secuencia de

nucleótidos de acuerdo con una cualquiera de las sec. con
núms. de ident.: 214-216. En un aspecto, la molécula de
ácido nucleico aislado comprende la secuencia de
nucleótidos de acuerdo con una cualquiera de las sec. con
5 núms. de ident.: 217-219.

La molécula de ácido nucleico aislada puede
incluirse en un vector. En un aspecto, el vector comprende
la molécula de ácido nucleico aislada de una cualquiera de
las sec. con núms. de ident.: 184-219.

10 En algunos aspectos, los métodos descritos en la
presente se relacionan con el tratamiento de un sujeto con
cáncer mediante la administración de una cantidad efectiva
de una proteína de unión. La descripción también
proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva de una
15 proteína de unión para usar en el tratamiento del cáncer
en un sujeto. La descripción también proporciona el uso de
una proteína de unión y/o composición farmacéutica para la
elaboración de un medicamento. La descripción también
proporciona el uso de una proteína de unión y/o composición
20 farmacéutica para la elaboración de un medicamento para
tratar el cáncer.

En el método de tratamiento de la presente
descripción, las proteínas de unión pueden activar
preferentemente un subconjunto de células T en el sujeto.
25 El subconjunto de células T puede ser células T CD8+. Las
células T CD8+ pueden activarse preferentemente en

comparación con las células T CD4. La activación preferencial de las células T CD8+ reduce el compromiso con las células T promotoras de tumores y las células T CD4+ que producen la mayoría de las citocinas que provocan el
5 síndrome de liberación (CRS). Adicionalmente, el acoplamiento preferencial de las células T CD8+ induce piroptosis.

La activación de las células T a través de métodos de la presente descripción puede determinarse midiendo el
10 porcentaje de células T positivas (CD25+) para la cadena alfa del receptor de interleucina-2 de superficie. El porcentaje de células T CD25+ de superficie que son células T CD8 puede ser mayor que el porcentaje de células T CD25+ de superficie que son células T CD4. En aspectos
15 particulares, la activación de las células T puede determinarse por el porcentaje de células T CD69+/ CD25+. En aspectos particulares, la activación de las células T puede determinarse midiendo los niveles de citocinas liberadas por las células T activadas.

20 El método de tratamiento de la presente descripción puede dar como resultado una reducción del compromiso de las células T reguladoras (Treg), un aumento de la actividad citolítica y/o una menor incidencia del síndrome de liberación de citocinas (CRS) en relación con
25 el resultante del activador biespecífico de células T (BiTE) previamente conocido en la técnica. La descripción

también proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva de una proteína de unión para usar en la reducción del compromiso de las células T reguladoras (Treg), el aumento de la actividad citolítica y/o la reducción de la incidencia del síndrome de liberación de citocinas (CRS) en relación con el resultante del activador biespecífico de células T (BiTE) previamente conocido en la técnica.

En algunos aspectos, el cáncer es una neoplasia maligna de células B, cáncer de hígado, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas (sqNSCLC, por sus siglas en inglés), cáncer de ovario, cáncer de ovario de células claras, carcinoma, carcinoma de células de Merkel, cáncer de estómago, hepatoblastoma, nefroblastoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de células renales, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma de células uroteliales, osteosarcoma, glioblastoma, cáncer de tiroides, mieloma múltiple, cáncer de próstata o sarcoma de Ewing.

En algunos aspectos, el cáncer incluye neoplasias malignas de células B, cáncer de hígado, carcinoma hepatocelular (HCC), melanoma, sarcoma, carcinoma de células renales, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma de células uroteliales, osteosarcoma, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células

no pequeñas, y/o cáncer de tiroides. En algunos aspectos, el cáncer incluye neoplasias malignas de células B, cáncer de hígado, carcinoma hepatocelular (HCC), melanoma, sarcoma, carcinoma de células renales, carcinoma de células
5 escamosas de cabeza y cuello, carcinoma de células uroteliales, osteosarcoma, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, mieloma múltiple, cáncer de próstata, sarcoma de Ewing, cáncer de ovario y/o cáncer de tiroides.

10 En algunos aspectos, la neoplasia maligna de células B, que incluye la neoplasia maligna crónica, es linfoma no hodgkiniano (NHL, por sus siglas en inglés), leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés), linfoma de células del manto (MCL, por sus siglas
15 en inglés), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés), *linfoma folicular* (FL, por sus siglas en inglés), linfoma de Burkitt, o linfoma mediastínico primario de células B grandes (PMBCL, por sus siglas en inglés).

20 En algunos aspectos, la neoplasia maligna de células B, que incluye la neoplasia maligna crónica, es linfoma no hodgkiniano (NHL), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), *linfoma folicular* (FL),
25 linfoma de Burkitt, linfoma mediastínico primario de

células B grandes (PMBCL) o leucemia linfocítica de células pequeñas (SLL, por sus siglas en inglés).

En diversas modalidades no limitantes, la CLL, MCL, FL y/o DLBCL es positiva para la amiloidosis AA. En
5 otras diversas modalidades no limitantes, la CLL, MCL, FL y/o DLBCL está asociado a fibrina (FA, por sus siglas en inglés).

En algunas modalidades, el cáncer es una neoplasia maligna de células B. En otra modalidad, el cáncer
10 es carcinoma hepatocelular. En otra modalidad, el cáncer es mieloma múltiple. En una modalidad adicional, el cáncer es osteosarcoma.

En algunos aspectos el antígeno asociado a tumores es CD20 y el cáncer es una neoplasia maligna de
15 células B. En diversas modalidades no limitadas, la neoplasia maligna de células B es linfoma no hodgkiniano (NHL), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), *linfoma folicular* (FL), linfoma de Burkitt, o
20 linfoma mediastínico primario de células B grandes (PMBCL). En otra modalidad, la neoplasia maligna de células B es leucemia linfocítica de células pequeñas (SLL).

En algunos aspectos, el antígeno asociado a tumores es glipicano-3 (GPC3) y el cáncer es cáncer de
25 hígado o carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón de células

no pequeñas escamosas (sqNSCLC), cáncer de ovario, cáncer de ovario de células claras, carcinoma, carcinoma de células de Merkel, cáncer de estómago, hepatoblastoma o nefroblastoma.

5 En algunos aspectos, el antígeno asociado a tumores es la proteína 15 que contiene repeticiones ricas en leucina (LRRC15) y el cáncer es melanoma, sarcoma, carcinoma de células renales, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma de células
10 uroteliales, osteosarcoma, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas o cáncer de tiroides.

 En algunos aspectos, el antígeno asociado a tumores es antígeno de maduración de células B (BCMA) y el
15 cáncer es mieloma múltiple.

 En algunos aspectos, el antígeno asociado a tumores es STEAP2 y el cáncer es cáncer de próstata o sarcoma de Ewing.

 En algunos aspectos, los métodos descritos en la
20 presente se relacionan con el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un sujeto que lo necesita mediante la administración de una cantidad efectiva de una proteína de unión. La descripción también proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva de una proteína de unión para usar
25 en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un sujeto. La descripción también proporciona el uso de una

proteína de unión y/o composición farmacéutica para la elaboración de un medicamento. La descripción también proporciona el uso de una proteína de unión y/o composición farmacéutica para la elaboración de un medicamento para
5 tratar una enfermedad inflamatoria.

En algunos aspectos, los métodos descritos en la presente se relacionan con el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/o trastorno autoinmunitario en un sujeto que lo necesita mediante la administración de una cantidad
10 efectiva de una proteína de unión. La descripción también proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva de una proteína de unión para usar en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/o trastorno autoinmunitario en un sujeto. La descripción también proporciona el uso de una
15 proteína de unión y/o composición farmacéutica para la elaboración de un medicamento. La descripción también proporciona el uso de una proteína de unión y/o composición farmacéutica para la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad inflamatoria y/o trastorno
20 autoinmunitario.

En algunos aspectos, la enfermedad inflamatoria y/o trastorno autoinmunitario es, pero no se limita a, lupus eritematoso sistémico (SLE), miositis, artritis reumatoide (AR), síndrome de Sjogren, o vasculitis asociada a
25 anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA). En una modalidad, la enfermedad inflamatoria y/o trastorno

autoinmunitario es lupus eritematoso sistémico (SLE). En otra modalidad, la enfermedad inflamatoria y/o trastorno autoinmune es miositis. En otra modalidad, la enfermedad inflamatoria y/o el trastorno autoinmunitario es la
5 artritis reumatoide (AR). En otra modalidad, la enfermedad inflamatoria y/o el trastorno autoinmune es el síndrome de Sjogren. En una modalidad adicional, la enfermedad inflamatoria y/o trastorno autoinmunitario es vasculitis asociada a anticuerpos frente al citoplasma de los
10 neutrófilos (ANCA).

En algunos aspectos, los métodos descritos en la presente se relacionan con el tratamiento de un sujeto para una enfermedad inflamatoria y/o trastorno autoinmunitario donde las células B están implicadas administrando una
15 cantidad efectiva de una proteína de unión. La descripción también proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva de una proteína de unión para usar en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en donde las células B están implicadas en un sujeto.

20 En algunos aspectos, el antígeno asociado a tumores es CD20 y la enfermedad inflamatoria o trastorno autoinmunitario involucra las células B.

En algunos aspectos, el antígeno asociado a tumores es el antígeno de maduración de células B (BCMA) y
25 el trastorno autoinmunitario es esclerodermia, lupus

eritematoso sistémico (SLE), miositis, artritis reumatoide (AR) o síndrome de Sjogren.

En diversos aspectos, las proteínas de unión, composiciones, composiciones farmacéuticas y/o medicamentos pueden administrarse usando cualquier vía de administración adecuada, que incluye, pero no se limita a, oral, sublingual, parenteral (p. ej., inyección intravenosa, subcutánea, intracutánea, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional o intracraneal), transdérmica, tópica, bucal, rectal, vaginal, nasal, oftálmica, vía inhalación, e implantes.

Las reivindicaciones o descripciones que incluyen “o” entre uno o más elementos de un grupo se consideran satisfechas si uno, más de uno, o todos los elementos del grupo están presentes en, se emplean en, o de cualquier otra manera son relevantes para un producto o proceso determinado, a menos que se indique lo contrario o de cualquier otra manera sea evidente por el contexto. La descripción incluye aspectos en los que exactamente un elemento del grupo está presente, se emplea en, o de cualquier otra manera es relevante para un producto o proceso determinado. La descripción incluye aspectos en los que más de uno o todos los elementos del grupo están presentes, se emplean en, o de cualquier otra manera son relevantes para un producto o proceso determinado.

Además, la descripción abarca todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en las que una o más limitaciones, elementos, cláusulas y términos descriptivos de una o más de las reivindicaciones enumeradas se introducen en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier reivindicación que dependa de otra reivindicación puede modificarse para incluir una o más limitaciones encontradas en cualquier otra reivindicación que dependa de la misma reivindicación base. Cuando los elementos se presentan como listas, *p. ej.*, en formato de grupo Markush, también se describe cada subgrupo de los elementos, y cualquier elemento puede eliminarse del grupo.

Debe entenderse que, generalmente, cuando se hace referencia a que la descripción, o aspectos de la descripción, comprenden elementos y/o características particulares, ciertos aspectos de la descripción o aspectos de la descripción consisten, o consisten esencialmente en, tales elementos y/o características. Para fines de simplicidad, esos aspectos no se han expuesto específicamente con las mismas palabras en la presente.

En vista de la presente descripción, las proteínas de unión, composiciones farmacéuticas, moléculas de ácido nucleico, vectores, métodos, composiciones para usar y medicamentos descritos en la presente pueden configurarse por el experto en la técnica para satisfacer la necesidad deseada.

Sin limitar la descripción, se describen en la presente un número de modalidades de la descripción con fines ilustrativos.

Modalidad 1. Una proteína de unión que comprende
5 cuatro cadenas polipeptídicas que forman dos sitios de unión al antígeno asociado a tumores (TAA), un sitio de unión al receptor de células T y un sitio de unión a la molécula coestimuladora de células T, en donde la primera y segunda cadenas polipeptídicas tienen una estructura
10 representada por la fórmula: V_L-C_L una tercera cadena polipeptídica tiene una estructura representada por la fórmula: $V_{H1}-C_{H1}-V_{HHa}-Fc_a$ y una cuarta cadena polipeptídica tiene una estructura representada por la fórmula: $V_{H1}-C_{H1}-V_{HHb}-Fc_b$, en donde el primer polipéptido y el tercer
15 polipéptido forman el primero de los dos sitios de unión al TAA, y el segundo polipéptido y el cuarto polipéptido forman el segundo de los dos sitios de unión al TAA, y en donde: V_L es un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina y V_{H1} es un dominio variable de cadena
20 pesada de inmunoglobulina que juntos forman un dominio de unión a TAA que se une específicamente a un antígeno asociado a un tumor; C_L es un dominio constante de la cadena ligera de inmunoglobulina; C_{H1} es un dominio constante de cadena pesada $CH1$ de inmunoglobulina; V_{HHa} es un dominio
25 variable monocatenario que se une específicamente a un receptor de células T; V_{HHb} es un dominio variable

monocatenario que se une específicamente a la molécula coestimuladora de células T; Fc_a es dominios constantes de cadena pesada de la inmunoglobulina C_{H2a} y C_{H3a} ; y Fc_b es dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina C_{H2b} y C_{H3b} .

Modalidad 2. La proteína de unión de la modalidad 1, que comprende además L_1 , un enlazador posicionado entre C_{H1} y V_{HHa} en la tercera cadena polipeptídica, y L_2 , un enlazador posicionado entre V_{HHa} y el Fc_a en la tercera cadena polipeptídica, en donde L_1 y L_2 son cada uno independientemente un enlazador o están ausentes.

Modalidad 3. La proteína de unión de cualquiera de la modalidad 1 o la modalidad 2, que comprende además L_3 , un enlazador posicionado entre C_{H1} y V_{HHb} en la cuarta cadena polipeptídica, y L_4 , un enlazador posicionado entre V_{HHb} y Fc_b en la cuarta cadena polipeptídica, en donde L_3 y L_4 son cada uno independientemente un enlazador o están ausentes.

Modalidad 4. La proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-3 que comprende además H_1 , una región bisagra de inmunoglobulina posicionada entre C_{H1} y V_{HHa} en la tercera cadena polipeptídica, y H_2 , una región bisagra de inmunoglobulina posicionada entre V_{HHa} y el Fc_a en la tercera cadena polipeptídica, en donde H_1 y H_2 son cada uno independientemente una región bisagra de inmunoglobulina o están ausentes.

Modalidad 5. La proteína de unión de la modalidad 4, en donde H_1 comprende la sec. con núm. de ident.: 53 o DK (sec. con núm. de ident.: 54) o la sec. con núm. de ident.: 90 o está ausente, y en donde H_2 comprende la sec. con núm. de ident.: 53 o la sec. con núm. de ident.: 55 o la sec. con núm. de ident.: 90 o está ausente.

Modalidad 6. La proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-5 que comprende además H_3 , una región bisagra de inmunoglobulina posicionada entre C_{H1} y V_{HHb} en la cuarta cadena polipeptídica, y H_4 , una región bisagra de inmunoglobulina posicionada entre V_{HHb} y el FC_b en la cuarta cadena polipeptídica, en donde H_3 y H_4 son cada uno independientemente una región bisagra de inmunoglobulina o están ausentes.

Modalidad 7. La proteína de unión de la modalidad 6, en donde H_3 comprende la sec. con núm. de ident.: 53 o DK (sec. con núm. de ident.: 54) o la sec. con núm. de ident.: 90 o está ausente, y en donde H_4 comprende la sec. con núm. de ident.: 53 o la sec. con núm. de ident.: 55 o la sec. con núm. de ident.: 90 o está ausente.

Modalidad 8. La proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-7, en donde la primera y segunda cadenas polipeptídicas tienen una estructura representada por la fórmula: V_L-C_L una tercera cadena polipeptídica tiene una estructura representada por la fórmula: $V_{H1}-C_{H1}-H_1-L_1-V_{HHa}-H_2-L_2-FC_a$ o $V_{H1}-C_{H1}-H_1-L_1-V_{HHa}-L_2-H_2-$

Fc_a y una cuarta cadena polipeptídica tiene una estructura representada por la fórmula: V_{H1}-C_{H1}- H₃-L₃-V_{HHb}- H₄-L₄-Fc_b o V_{H1}-C_{H1}- H₃-L₃-V_{HHb}-L₄-H₄-Fc_b.

Modalidad 9. La proteína de unión de una
5 cualquiera de las modalidades 1-8, en donde Fc_a y/o Fc_b es de un anticuerpo IgG.

Modalidad 10. La proteína de unión de la modalidad 9, en donde el Fc_a y/o el Fc_b son de un anticuerpo IgG1.

Modalidad 11. La proteína de unión de una
10 cualquiera de las modalidades 1-10, en donde la proteína de unión activa las células T solo cuando se unen a un antígeno asociado a tumores en uno o ambos de los sitios de unión al antígeno.

Modalidad 12. La proteína de unión de una
15 cualquiera de las modalidades 2-11, en donde L₁, L₂, L₃, y/o L₄ comprenden una o más repeticiones de la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 37, la sec. con núm. de ident.: 38 y/o la sec. con núm. de ident.: 111.

20 Modalidad 13. La proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-12, en donde la V_{HHa} comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2) y una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con
25 núm. de ident.: 39, la sec. con núm. de ident.: 40 y la sec. con núm. de ident.: 41, respectivamente.

Modalidad 14. La proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-12, en donde la V_{HHa} comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2) y una CDR3 de cadena pesada (HCDR3),
5 que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 62, la sec. con núm. de ident.: 40 y la sec. con núm. de ident.: 41, respectivamente.

Modalidad 15. La proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-14, en donde la V_{HHa}
10 comprende la secuencia de aminoácidos al menos 90 %, al menos 91 % al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 42-48, o una cualquiera de las sec. con
15 núms. de ident.: 42-48.

Modalidad 16. La proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-15, en donde la molécula coestimuladora de células T es CD8.

Modalidad 17. La proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-16, en donde la V_{HHb}
20 comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2) y una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 49, la sec. con núm. de ident.: 50 y la
25 sec. con núm. de ident.: 51, respectivamente.

Modalidad 18. La proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-17, en donde la V_{HHb} comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 %, al menos 91 % al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al
5 menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 52, o la sec. con núm. de ident.: 52.

Modalidad 19. La proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-18, en donde C_{H3a} y C_{H3b} en
10 cada uno de Fc_a y Fc_b comprenden modificaciones para facilitar la heterodimerización de Fc_a y Fc_b .

Modalidad 20. La proteína de unión de la modalidad 19, en donde las modificaciones son sustituciones para generar un botón en uno de Fc_a y Fc_b y
15 un ojal en el otro de Fc_a y Fc_b , en donde el botón es una sustitución por triptófano en la posición 366, y en donde el botón es una sustitución de uno o más de los siguientes:
(i) una sustitución por valina en la posición 407; (ii) una sustitución por serina en la posición 366; y (iii) una
20 sustitución por alanina en la posición 368.

Modalidad 21. La proteína de unión de la modalidad 20, en donde la Fc_a o la Fc_b que contiene el botón comprende además una cisteína en la posición 354 y/o la Fc_a o la Fc_b que contiene el orificio comprende una cisteína en la
25 posición 349.

Modalidad 22. La proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-21 en donde los dominios constantes de cadena pesada de la inmunoglobulina C_{H2a} y C_{H2b} comprenden cada uno las siguientes sustituciones:
5 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K.

Modalidad 23. La proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-22, en donde el dominio constante de cadena pesada de la inmunoglobulina C_{H3a} o el dominio constante de cadena pesada de la inmunoglobulina
10 C_{H3b} comprende una sustitución H435R e Y436F.

Modalidad 24. La proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-23, en donde Fc_a comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 56 o la sec. con núm. de ident.: 57.

15 Modalidad 25. La proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-24, en donde Fc_b comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 58.

Modalidad 26. La proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-25, en donde la tercera cadena polipeptídica comprende cualquiera de la sec. con núm. de ident.: 59 o la sec. con núm. de ident.: 60 y la cuarta cadena polipeptídica comprende la sec. con núm. de ident.: 61.

25 Modalidad 27. La proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-25, en donde la C_L de la

primera cadena polipeptídica y/o la C_L de la segunda cadena polipeptídica comprende una región constante de cadena ligera lambda ($CL\lambda$); y la proteína de unión comprende al menos un par de carga lambda en donde el par de carga lambda está entre la $CL\lambda$ de la primera cadena polipeptídica y una C_{H1} correspondiente que es la C_{H1} de la tercera cadena polipeptídica, o el par de carga lambda está entre la $CL\lambda$ del segundo polipéptido y una C_{H1} correspondiente que es la C_{H1} de la cuarta cadena polipeptídica, y donde el par de carga lambda se ubica en uno o más de los siguientes pares de posiciones: (i) la posición 117 en la $CL\lambda$ y la posición 141 en la C_{H1} correspondiente; (ii) la posición 117 en la $CL\lambda$ y la posición 185 en la C_{H1} correspondiente; (iii) la posición 119 en la $CL\lambda$ y la posición 128 en la C_{H1} correspondiente; (iv) la posición 134 en la $CL\lambda$ y la posición 128 en la C_{H1} correspondiente; (v) la posición 134 en la $CL\lambda$ y la posición 145 en la C_{H1} correspondiente; (vi) la posición 134 en la $CL\lambda$ y la posición 183 en la C_{H1} correspondiente; (vii) la posición 136 en la $CL\lambda$ y la posición 185 en la C_{H1} correspondiente; (viii) la posición 178 en la $CL\lambda$ y la posición 173 en la C_{H1} correspondiente; y (ix) la posición 117 en la $CL\lambda$ y la posición 187 en la C_{H1} correspondiente; en donde el par de carga lambda comprende un residuo de aminoácido cargado positivamente seleccionado de arginina, lisina e histidina ubicado en una de las posiciones en el par de carga lambda y un residuo

de aminoácido cargado negativamente seleccionado de ácido aspártico, ácido glutámico, serina y treonina ubicado en la otra posición en el par de carga lambda; y en donde la numeración es de acuerdo con el índice EU.

5 Modalidad 28. La proteína de unión de la modalidad 27, en donde el par de carga lambda se selecciona de la siguiente lista: (a) arginina en la posición 117 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 141 en la C_{H1} correspondiente; (b) arginina en la posición 117 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 141 en la C_{H1} correspondiente; (c) arginina en la posición 117 de la CL λ y serina en la posición 141 en la C_{H1} correspondiente; (d) arginina en la posición 117 de la CL λ y treonina en la posición 141 en la C_{H1} correspondiente; (e) lisina en la posición 117 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 141 en la C_{H1} correspondiente; (f) lisina en la posición 117 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 141 en la C_{H1} correspondiente; (g) lisina en la posición 117 de la CL λ y serina en la posición 141 en la C_{H1} correspondiente; y (h) lisina en la posición 117 de la CL λ y treonina en la posición 141 en la C_{H1} correspondiente.

 Modalidad 29. La proteína de unión de cualquiera de la modalidad 27 o la modalidad 28, en donde la CL λ de la primera cadena polipeptídica y/o la CL λ de la segunda cadena polipeptídica cada una comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de la secuencia de aminoácidos de la modalidad 27 o la modalidad 28.

95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con las sec. con núms. de ident.: 98-99.

Modalidad 30. La proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-29, en donde la C_L de la primera cadena polipeptídica y/o la C_L de la segunda cadena polipeptídica comprende una región constante de cadena ligera kappa (CLk); y un par de carga kappa en donde el par de carga kappa está entre la CLk de la primera cadena polipeptídica y una C_{H1} correspondiente que es la C_{H1} de la tercera cadena polipeptídica, o el par de carga kappa está entre la CLk del segundo polipéptido y una C_{H1} correspondiente que es la C_{H1} de la cuarta cadena polipeptídica; en donde el par de carga kappa se ubica en la posición 117 en la CLk y en la posición 141 en la C_{H1} correspondiente y comprende un residuo de aminoácido cargado positivamente seleccionado de arginina, lisina, e histidina ubicado en una de las posiciones en el par de carga kappa, y un residuo de aminoácido cargado negativamente seleccionado de ácido aspártico, ácido glutámico, serina y treonina ubicado en la otra posición en el par de carga kappa.

Modalidad 31. La proteína de unión de la modalidad 30, en donde el residuo de aminoácido cargado negativamente en el par de carga kappa se ubica en la posición 133 de la CLk, y el residuo de aminoácido cargado positivamente se ubica en la posición 183 de la C_{H1} correspondiente,

opcionalmente en donde el residuo de aminoácido cargado negativamente en la posición 133 de la CL_k es un ácido glutámico, y opcionalmente en donde el residuo de aminoácido cargado positivamente en la posición 183 de la C_{H1} correspondiente es una lisina.

Modalidad 32. La proteína de unión de cualquiera de la modalidad 30 o la modalidad 31, en donde la CL_k de la primera cadena polipeptídica o la segunda cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 100.

Modalidad 33. La proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 30-32, en donde la C_{H1} correspondiente en cada uno de los uno o más pares de carga lambda comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % a la sec. con núm. de ident.: 95-97, y/o la C_{H1} correspondiente en el par de carga kappa comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % a la sec. con núm. de ident.: 100.

Modalidad 34. La proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 27-33, en donde la CL_λ comprende una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 105 y la C_{H1} correspondiente

comprende una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 104.

Modalidad 35. La proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-34, en donde: (i) se forma un enlace disulfuro entre la C_L de la primera cadena polipeptídica y la C_{H1} de la tercera cadena polipeptídica entre un par de cisteínas diseñadas por ingeniería genética en la C_L de la primera cadena polipeptídica y la C_{H1} de la tercera cadena polipeptídica, y se forma un enlace disulfuro entre la C_L de la segunda cadena polipeptídica y la C_{H1} de la cuarta cadena polipeptídica entre un par de cisteínas nativas; o (ii) se forma un enlace disulfuro entre la C_L de la segunda cadena polipeptídica y la C_{H1} de la cuarta cadena polipeptídica entre un par de cisteínas diseñadas por ingeniería genética en la C_L de la segunda cadena polipeptídica y la C_{H1} de la cuarta cadena polipeptídica, y se forma un enlace disulfuro entre la C_L de la primera cadena polipeptídica y la C_{H1} de la tercera cadena polipeptídica entre un par de cisteínas nativas.

Modalidad 36. La proteína de unión de la modalidad 35, en donde el par de cisteínas se diseñan por ingeniería genética en: (i) la C_L de la primera cadena polipeptídica y la C_{H1} de la tercera cadena polipeptídica, en donde la C_L de la primera cadena polipeptídica es una $CL\lambda$ y en donde el par de cisteínas diseñadas por ingeniería genética se ubican en la posición 122 de la $CL\lambda$ de la primera cadena

polipeptídica y en la posición 126 de la C_{H1} de la tercera
cadena polipeptídica, y en donde la $CL\lambda$ de la primera cadena
polipeptídica comprende un residuo distinto de la cisteína
en la posición 212 y la C_{H1} de la tercera cadena
5 polipeptídica comprende un residuo distinto de la cisteína
en la posición 220, opcionalmente en donde los residuos
distintos de la cisteína son valinas; o (ii) la C_L de la
segunda cadena polipeptídica y la C_{H1} de la cuarta cadena
polipeptídica, en donde la C_L de la primera cadena
10 polipeptídica es una $CL\lambda$ y en donde el par de cisteínas
diseñadas por ingeniería genética se ubican en la posición
122 de la $CL\lambda$ de la segunda cadena polipeptídica y en la
posición 126 de la C_{H1} de la cuarta cadena polipeptídica, y
en donde la $CL\lambda$ de la segunda cadena polipeptídica comprende
15 un residuo distinto de la cisteína en la posición 212 y la
 C_{H1} de la cuarta cadena polipeptídica comprende un residuo
distinto de la cisteína en la posición 220, opcionalmente
en donde los residuos distintos de la cisteína son valinas.

Modalidad 37. La proteína de unión de la modalidad
20 35, en donde el par de cisteínas se diseñan por ingeniería
genética en: (i) la C_L de la primera cadena polipeptídica
y la C_{H1} de la tercera cadena polipeptídica, en donde la C_L
de la primera cadena polipeptídica es una CLk y en donde
el par de cisteínas diseñadas por ingeniería genética se
25 ubican en la posición 121 de la CLk de la primera cadena
polipeptídica y en la posición 126 de la C_{H1} de la tercera

cadena polipeptídica, y en donde la CL_k de la primera cadena polipeptídica comprende un residuo distinto de la cisteína en la posición 214 y la C_{H1} de la tercera cadena polipeptídica comprende un residuo distinto de la cisteína en la posición 220, opcionalmente en donde los residuos distintos de la cisteína son valinas; o (ii) la C_L de la segunda cadena polipeptídica y la C_{H1} de la cuarta cadena polipeptídica, en donde la C_L de la primera cadena polipeptídica es una CL_k y en donde el par de cisteínas diseñadas por ingeniería genética se ubican en la posición 121 de la CL_k de la segunda cadena polipeptídica y en la posición 126 de la C_{H1} de la cuarta cadena polipeptídica, y en donde la CL_k de la segunda cadena polipeptídica comprende un residuo distinto de la cisteína en la posición 214 y la C_{H1} de la cuarta cadena polipeptídica comprende un residuo distinto de la cisteína en la posición 220, opcionalmente en donde los residuos distintos de la cisteína son valinas.

Modalidad 38. La proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 35-37, en donde la CL_λ comprende una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 107 y la C_{H1} correspondiente comprende una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 106.

Modalidad 39. La proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-38, en donde el antígeno asociado a tumores (TAA) es CD20, glipicano-3 (GPC3), o

proteína 15 que contiene repeticiones ricas en leucina (LRRC15).

Modalidad 40. La proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-39, en donde el dominio de unión al TAA se une a CD20 y comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con. núm. de ident.: 1, la sec. con. núm. de ident.: 2, la sec. con. núm. de ident.: 3, la sec. con. núm. de ident.: 4, la sec. con. núm. de ident.: 5, y la sec. con. núm. de ident.: 6, respectivamente.

Modalidad 41. La proteína de unión de la modalidad 40, en donde el dominio de unión al TAA comprende un dominio V_{H1} y un dominio V_L que es al menos 90 %, al menos 91 % al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntico a la sec. con núm. de ident.: 7 y la sec. con núm. de ident.: 8, respectivamente; o comprende una cadena VH de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 7 y una cadena ligera de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 8.

Modalidad 42. La proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-35, en donde el dominio de unión al TAA se une al GPC3 y comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3

de cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con. núm. de ident.: 13, la sec. con. núm. de ident.: 14, la sec. con. núm. de ident.: 15, la sec. con. núm. de ident.: 16, la sec. con. núm. de ident.: 17, y la sec. con. núm. de ident.: 18, respectivamente.

Modalidad 43. La proteína de unión de la modalidad 36, en donde el dominio de unión al TAA comprende un dominio V_{H1} y un dominio V_L que es al menos 90 %, al menos 91 % al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntico a la sec. con. núm. de ident.: 19 y la sec. con. núm. de ident.: 20, respectivamente; o comprende una cadena VH de acuerdo con la sec. con. núm. de ident.: 19 y una cadena ligera de acuerdo con la sec. con. núm. de ident.: 20.

Modalidad 44. La proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-39, en donde el dominio de unión al TAA se une al LRRC15 y comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con. núm. de ident.: 25, la sec. con. núm. de ident.: 26, la sec. con. núm. de ident.: 27, la sec. con.

núm. de ident.: 28, la sec. con. núm. de ident.: 29, y la sec. con. núm. de ident.: 30, respectivamente.

Modalidad 45. La proteína de unión de la modalidad 44, en donde el dominio de unión al TAA comprende un dominio V_{H1} y un dominio V_L que es al menos 90 %, al menos 91 % al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntico a la sec. con núm. de ident.: 31 y la sec. con núm. de ident.: 32, respectivamente; o comprende una cadena VH de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 31 y una cadena ligera de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 32.

Modalidad 46. La proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-45, que comprende: (a) el aminoácido de las secuencias de la sec. con núm. de ident.: 9, la sec. con núm. de ident.: 11, y la sec. con núm. de ident.: 12; (b) el aminoácido de las secuencias de la sec. con núm. de ident.: 21, la sec. con núm. de ident.: 23, y la sec. con núm. de ident.: 24; o (c) el aminoácido de las secuencias de la sec. con núm. de ident.: 33, la sec. con núm. de ident.: 35, y la sec. con núm. de ident.: 36.

Modalidad 47. La proteína de unión de la modalidad 46, en donde la primera y segunda cadenas polipeptídicas comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 9, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 11,

y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 12.

Modalidad 48. La proteína de unión de la modalidad 46, en donde la primera y segunda cadenas polipeptídicas comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 21, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 24.

Modalidad 49. La proteína de unión de la modalidad 46, en donde la primera y segunda cadenas polipeptídicas comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 33, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 35, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 36.

Modalidad 50. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-49 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 51. Una molécula de ácido nucleico aislado que codifica la proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-49.

Modalidad 52. Un vector que comprende la molécula de ácido nucleico aislado de la modalidad 51.

Modalidad 53. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una

cantidad terapéuticamente efectiva de la proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-49, o la composición farmacéutica de la modalidad 50 al sujeto.

Modalidad 54. Un método para tratar una
5 enfermedad inflamatoria y/o trastorno autoinmunitario en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-49, o la composición farmacéutica de la modalidad 50 al sujeto.

10 Modalidad 55. El método de cualquiera de la modalidad 53, o la modalidad 54, en donde la proteína de unión activa preferentemente un subconjunto de células T en el sujeto.

Modalidad 56. El método de la modalidad 55, en
15 donde el subconjunto de células T son células T CD8+.

Modalidad 57. El método de la modalidad 56, en donde las células T CD8+ se activan preferentemente en comparación con las células T CD4+.

Modalidad 58. El método de una cualquiera de las
20 modalidades 53-57, en donde la activación de las células T se determina midiendo el porcentaje de células T CD25+ de superficie.

Modalidad 59. El método de la modalidad 58, en donde el porcentaje de células T CD25+ de superficie que
25 son células T CD8+ es mayor que el porcentaje de células T CD25+ de superficie que son células T CD4+.

Modalidad 60. Un método para tratar una enfermedad inflamatoria y/o trastorno autoinmunitario en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la proteína de unión
5 de una cualquiera de las modalidades 1-49, o la composición farmacéutica de la modalidad 50 al sujeto.

Modalidad 61. El método de la modalidad 53, en donde el antígeno asociado a tumores de la proteína de unión es CD20 y el cáncer es una neoplasia maligna de células B.

10 Modalidad 62. El método de la modalidad 61, en donde la neoplasia maligna de células B es linfoma no hodgkiniano (NHL), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de *células* del manto (MCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), *linfoma folicular* (FL), linfoma
15 de Burkitt, o linfoma mediastínico primario de células B grandes (PMBCL).

Modalidad 63. El método de la modalidad 53, en donde el antígeno asociado a tumores de la proteína de unión es glipicano-3 (GPC3), y el cáncer es cáncer de hígado, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de pulmón de células
20 no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas (sqNSCLC), cáncer de ovario, cáncer de ovario de células claras, carcinoma, carcinoma de células de Merkel, cáncer de estómago, hepatoblastoma, o nefroblastoma.

25 Modalidad 64. El método de la modalidad 53, en donde el antígeno asociado a tumores de la proteína de unión

es proteína 15 que contiene repeticiones ricas en leucina (LRRC15), y el cáncer es melanoma, sarcoma, carcinoma de células renales, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma de células uroteliales, osteosarcoma, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, o cáncer de tiroides.

Modalidad 65. El método de la modalidad 54, en donde la enfermedad inflamatoria y/o trastorno autoinmunitario es lupus eritematoso sistémico (SLE), miositis, artritis reumatoide (AR), síndrome de Sjogren, o vasculitis asociada a anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA).

Modalidad 66. Un método para tratar el lupus eritematoso sistémico (SLE) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-49 o la composición farmacéutica de la modalidad 50 al sujeto.

Modalidad 67. Un método para tratar la miositis en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-49 o la composición farmacéutica de la modalidad 50 al sujeto.

Modalidad 68. Un método para tratar la artritis reumatoide (AR) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la

proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-49 o la composición farmacéutica de la modalidad 50 al sujeto.

Modalidad 69. Un método para tratar el síndrome
5 de Sjogren en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-49 o la composición farmacéutica de la modalidad 50 al sujeto.

10 Modalidad 70. El método de una cualquiera de las modalidades 53-69, en donde la proteína de unión se administra mediante administración subcutánea.

Modalidad 71. Una proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-49, o la composición
15 farmacéutica de la modalidad 50, para usar como medicamento.

Modalidad 72. Una proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-49, o la composición farmacéutica de la modalidad 50, para usar en el tratamiento
20 del cáncer.

Modalidad 73. Una proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-49, o la composición farmacéutica de la modalidad 50, para usar en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/o trastorno
25 autoinmunitario.

Modalidad 74. La proteína de unión o composición farmacéutica para uso de la modalidad 72, en donde el antígeno asociado a tumores es CD20, y el cáncer es una neoplasia maligna de células B.

5 Modalidad 75. La proteína de unión o composición farmacéutica para uso de la modalidad 74, en donde la neoplasia maligna de células B es linfoma no hodgkiniano (NHL), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma difuso de células B grandes
10 (DLBCL), *linfoma folicular* (FL), linfoma de Burkitt, o linfoma mediastínico primario de células B grandes (PMBCL).

Modalidad 76. La proteína de unión o composición farmacéutica para uso de la modalidad 72, en donde el antígeno asociado a tumores es glipicano-3 (GPC3), y el
15 cáncer es cáncer de hígado o carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas (sqNSCLC), cáncer de ovario, cáncer de ovario de células claras, carcinoma, carcinoma de células de Merkel, cáncer de estómago,
20 hepatoblastoma, o nefroblastoma.

Modalidad 77. La proteína de unión o composición farmacéutica para uso de la modalidad 72, en donde el antígeno asociado a tumores es proteína de unión es proteína
15 que contiene repeticiones ricas en leucina (LRRC15), y
25 el cáncer es melanoma, sarcoma, carcinoma de células renales, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello,

carcinoma de células uroteliales, osteosarcoma, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, o cáncer de tiroides.

Modalidad 78. La proteína de unión o composición
5 farmacéutica para uso de la modalidad 73, en donde la enfermedad inflamatoria y/o trastorno autoinmunitario es lupus eritematoso sistémico (SLE), miositis, artritis reumatoide (AR), síndrome de Sjogren, o vasculitis ANCA.

Modalidad 79. Una proteína de unión de una
10 cualquiera de las modalidades 1-49, o la composición farmacéutica de la modalidad 50, para usar en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (SLE).

Modalidad 80. Una proteína de unión de una
cualquiera de las modalidades 1-49, o la composición
15 farmacéutica de la modalidad 50, para usar en el tratamiento de la miositis.

Modalidad 81. Una proteína de unión de una
cualquiera de las modalidades 1-49, o la composición
farmacéutica de la modalidad 50, para usar en el tratamiento
20 de la artritis reumatoide (AR).

Modalidad 82. Una proteína de unión de una
cualquiera de las modalidades 1-49, o la composición
farmacéutica de la modalidad 50, para usar en el tratamiento
del síndrome de Sjogren.

25 Modalidad 83. Uso de una proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-49, o la composición

farmacéutica de la modalidad 50, para la elaboración de un medicamento para tratar el cáncer.

Modalidad 84. Uso de una proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-49, o la composición
5 farmacéutica de la modalidad 50, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno inflamatorio y/o autoinmunitario.

Modalidad 85. El uso de la modalidad 83, en donde el cáncer es una neoplasia maligna de células B, cáncer de
10 hígado o HCC.

Modalidad 86. El uso de la modalidad 85, en donde la neoplasia maligna de células B es linfoma no hodgkiniano (NHL), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma difuso de células B grandes
15 (DLBCL), *linfoma folicular* (FL), linfoma de Burkitt, o linfoma mediastínico primario de células B grandes (PMBCL).

Modalidad 87. El uso de la modalidad 83, en donde el cáncer es melanoma, sarcoma, carcinoma de células renales, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello,
20 carcinoma de células uroteliales, osteosarcoma, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, o cáncer de tiroides.

Modalidad 88. El uso de la modalidad 84, en donde el trastorno inflamatorio y/o autoinmunitario es lupus
25 eritematoso sistémico (SLE), miositis, artritis reumatoide (AR), síndrome de Sjogren, o vasculitis ANCA.

Modalidad 89. Uso de una proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-49, o la composición farmacéutica de la modalidad 50, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (SLE).

Modalidad 90. Uso de una proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-49, o la composición farmacéutica de la modalidad 50, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la miositis.

Modalidad 91. Uso de una proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-49, o la composición farmacéutica de la modalidad 50, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR).

Modalidad 92. Uso de una proteína de unión de una cualquiera de las modalidades 1-49, o la composición farmacéutica de la modalidad 50, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del síndrome de Sjogren.

Ejemplos

Los ejemplos a continuación son ilustrativos de aspectos específicos de la descripción, y varios usos de estos. Se exponen solo a fines explicativos y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la descripción de ninguna manera.

Ejemplo 1: Estructuras y secuencias de la proteína de unión

Se describe en la presente una nueva clase de proteínas de unión diseñadas por ingeniería genética para mejorar la seguridad y aumentar la eficacia. Se probó una multitud de formatos de proteínas de unión para determinar la colocación del dominio de unión al TCR, la colocación del dominio coestimulador de células T, el tamaño y escisión del enlazador y la porción de Fc que se usará.

10

Tabla 1: Secuencias de aminoácidos y ácidos nucleicos para LM1486 (CD20), LM1653 (GPC3), LRC150016 (LRRC15), TPP-46956-TPP-46960 (LRRC15), TPP-42197 (BCMA) y LM1953 (STEAP-2)

15

Sec. con número de ident.:	Descripción	Secuencia
1	LM1486/LM1486-2 CD20 VH CDR1	GYTFTSYNMH
2	LM1486/ LM1486- 2 CD20 VH CDR2	AIYPGSGDTSYNQKFKG
3	LM1486/ LM1486- 2 CD20 VH CDR3	VVYYSNSYWYFDV
4	LM1486/ LM1486- 2 CD20 VL CDR1	RASSSVSYM
5	LM1486/ LM1486- 2 CD20 VL CDR2	APSNLAS
6	LM1486/ LM1486- 2 CD20 VL CDR3	QQWSFNPPT
7	LM1486/ LM1486- 2 CD20 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYNMHWVRQAPGKGLEWVG AIYPGSGDTSYNQKFKGRFTISVDKSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR VVYYSNSYWYFDVWGQGTLLTVSS
8	LM1486/ LM1486- 2 CD20 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASSSVSYMHWYQQKPKAPKPLIYA PSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCQQWSFNPPTFG QGTVKVEIK

9	LM1486/ LM1486-2 cadena ligera CD20	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASSSVSYMHYQQKPGKAPKPLIYA PSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSIQPEDFATYYCQQWSFNPTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNIFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
10	LM1486/ LM1486-2 CD20 VH-CH1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYNMHWVRQAPGKGLEWVG AIYPGSGDTSYNQKFKGRFTISVDKSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR VYYYSNSYWFYFDVWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
11	LM1486-2-ojal (TCR) CD20 HC TCR (ojal de FC)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYNMHWVRQAPGKGLEWVG AIYPGSGDTSYNQKFKGRFTISVDKSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR VYYYSNSYWFYFDVWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCVASGDVHKINFLGWYRQAPGKEREKVAHISIGDQTDYADSA KGRFTISRDESKNMVYLQMNSLKPEDTAVYFCRAFSRIYPDYWGQGTLL VTVSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPFSREEMTK NQVLSLCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
12	LM1486/ LM1486-2-botón (CD8) CD20 HC CD8 (botón de FC)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYNMHWVRQAPGKGLEWVG AIYPGSGDTSYNQKFKGRFTISVDKSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR VYYYSNSYWFYFDVWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFDDYAIGWFRQAPGKEREGVSCIRVSDGSTYYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGSLYTCVQSIWVPA RPYYDMDYWGQGTLLVTVSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
13	LM1653 GPC3 VH CDR1	DYEMH
14	LM1653 GPC3 VH CDR2	ALDPKTGDTAYSQKFKG
15	LM1653 GPC3 VH CDR3	FYSYTY
16	LM1653 GPC3 VL CDR1	RSSQSLVHSNRNTYLH
17	LM1653 GPC3 VL CDR2	KVSNRFS
18	LM1653 GPC3 VL CDR3	SQNTHPPT
19	LM1653 GPC3 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYEMHWVRQAPGQGLEWMG ALDPKTGDTAYSQKFKGRVTLTADKSTSTAYMELSSLTSEDYAVYYCTR FYSYTYWGQGTLLVTVSS
20	LM1653 GPC3 VL	DVVMTQSPFLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLVHSNRNTYLHWYLQKPGQSP QLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQNTH VPPTFGQGKLEIK
21	LM1653 GPC3 Cadena ligera	DVVMTQSPFLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLVHSNRNTYLHWYLQKPGQSP QLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQNTH

		VPPTFGQGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
22	LM1653 GPC3 VH- CH1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYEMHWVRQAPGQGLEWMG ALDPKTDGTAYSQKFKGRVTLTADKSTSTAYMELSSLTSEDVAVYYCTR FYSTYWGQGTLLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSC
23	LM1653 GPC3- ojal (TCR) HC TCR (ojal de FC)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYEMHWVRQAPGQGLEWMG ALDPKTDGTAYSQKFKGRVTLTADKSTSTAYMELSSLTSEDVAVYYCTR FYSTYWGQGTLLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CVASGDVHKINFLGWYRQAPGKEREKVAHISIGDQTDYADSAKGRFTIS RDESKNMVYLQMNSLKPEDTAVYFCRAFSRIYPYDWGQGTLLTVTVSSGG GGSTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSC AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
24	LM1653 GPC3- botón (CD8) HC CD8 (botón de FC)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYEMHWVRQAPGQGLEWMG ALDPKTDGTAYSQKFKGRVTLTADKSTSTAYMELSSLTSEDVAVYYCTR FYSTYWGQGTLLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTGGSEVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFDYAIGWFRQAPGKEREGVSCIRVSDGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGSLYTCVQSIWPARPYDMD YWGQGTLLTVTVSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPP CREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
25	LRC150016 VH CDR1	SYWIE
26	LRC150016 VH CDR2	EILPGSDTTNYNEKFKD
27	LRC150016 VH CDR3	DRGNYRAWFGY
28	LRC150016 VL CDR1	RASQDISNYLN
29	LRC150016 VL CDR2	YTSRLHS
30	LRC150016 VL CDR3	QQGEALPWT
31	LRC150016 VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYIEWVKQAPGQGLEWIG EILPGSDTTNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGTLLTVTVSS
32	LRC150016 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIY YTSRLHSGVPSRFSGSGSDTYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTF GGGKVEIK
33	LRC150016 cadena ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIY YTSRLHSGVPSRFSGSGSDTYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTF GGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ

		WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNREGEC
34	LRC150016 VH- CH1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSYWIEWVKQAPGQGLEWIG EILPGSDTTNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRRLSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSC
35	LRC150016 -ojal (TCR) HC (ojal de FC)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSYWIEWVKQAPGQGLEWIG EILPGSDTTNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRRLSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCVASGDVHKINFLGWYRQAPGKEREKVAHISIGDQTDYADSAK RFTISRDESKNMVYLQMNSLKPEDTAVYFCRAFSRIYPYDYWGQGTLLV VSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGK
36	LRC150016 - botón (CD8) HC CD8 (botón de FC)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSYWIEWVKQAPGQGLEWIG EILPGSDTTNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRRLSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTGGSEVQLLES GGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFDDYAIGWFRQAPGKEREGVSCIRVSDGSTYYADSVK GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGSLYTCVQSIVWPAP YYDMDYWGQGTLLVTVSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
37	enlazador	TGGS
38	enlazador	GGGS
39	TCR V _{HHa} CDR1	INFLG
40	TCR V _{HHa} CDR2	HISIGDQTDYADSAK
41	TCR V _{HHa} CDR3	FSRIYPYDY
42	TCR V _{HHa}	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVASGDVHKINFLGWYRQAPGKEREKVA HISIGDQTDYADSAKGRFTISRDESKNMVYLQMNSLKPEDTAVYFCRAF SRIYPYDYWGQGTLLVTVSS
43	TCR hu2.1 V _{HHa}	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGDVHKINFLSWYRQAPGKEREKVA HISIGDQTDYADSAKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRAF SRIYPYDYWGQGTLLVTVSS
44	TCR hu2.2 V _{HHa}	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGDVHKINFLGWYRQAPGKEREKVA HISIGDQTDYADSAKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRAF SRIYPYDYWGQGTLLVTVSS
45	TCR hu2.3 V _{HHa}	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGDVHKINFLSWYRQAPGKGLEKVA HISIGDQTDYADSAKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRAF SRIYPYDYWGQGTLLVTVSS
46	TCR hu2.4 V _{HHa}	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGDVHKINFLGWYRQAPGKGLEKVA HISIGDQTDYADSAKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRAF SRIYPYDYWGQGTLLVTVSS
47	TCR hu2.5 V _{HHa}	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGDVHKINFLGWYRQAPGKEREKVA HISIGDQTDYADSAKGRFTISRDESKNTVYLQMNSLRAEDTAVYFCRAF SRIYPYDYWGQGTLLVTVSS

48	TCR hu2.6 V _{HHa}	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDVHKINFLGWYRQAPGKGLEKVA HISIGDQTDYADSAKGRFTISRDESKNTVYLQMNSLRAEDTAVYFCRAF SRIYPYDYWGQGLTVTVSS
49	CD8 V _{HHb} CDR1	DYAIG
50	CD8 V _{HHb} CDR2	IRVSDGSTYYADSVKG
51	CD8 V _{HHb} CDR3	GSLYTCVQSIVWPARPYDMDY
52	CD8 V _{HHb} LM1486 (CD 20 CD8) BCMA CD8 LM1953 (STEAP2 CD8) LRC150016 (LRRC15)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTDDYAIGWFRQAPGKEREVS CIRVSDGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAA GSLYTCVQSIVWPARPYDMDYWGQGLTVTVSS
53	Secuencia de bisagra IgG1	DKTHTCPPCPAP
54	Bisagra dividida 1 de IgG1	DK
55	Bisagra dividida 2 de IgG1	THTCPPCPAP
56	Fc _a (ojal)	PVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTIKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
57	Fc _a (ojal) (RF)	PVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTIKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNRTQKSLSLSPGK
58	Fc _b (un botón)	PVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTIKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
59	Cadena principal (TCR/ojal)	ASTKGPSVFFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVASGDVHKINFLGWYR QAPGKEREKVAHISIGDQTDYADSAKGRFTISRDESKNMVYLQMNSLKP EDTAVYFCRAFSRIYPYDYWGQGLTVTVSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
60	Cadena principal (TCR/ojal/RF)	ASTKGPSVFFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVASGDVHKINFLGWYR QAPGKEREKVAHISIGDQTDYADSAKGRFTISRDESKNMVYLQMNSLKP EDTAVYFCRAFSRIYPYDYWGQGLTVTVSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NRFTQKSLSLSPGK

61	Cadena principal (CD8/botón)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTGGSEVQLLESGLGGLVQPGGSLRLSCAASGFTDDYAIGWFR QAPGKEREGVSCIRVSDGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAAGSLYTCVQSIWPARPYDMDYWGQGLTVTVSSGGGGS THTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
62	TCR V _H α hu 2.1, 2.3 CDR1	INFLS
63	LRC150016 -ojal (TCR) HC TCR (ojal de FC) hu2.1 V _H α	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYKFSYWIEWVKQAPGQGLEWIG EILPGSDTTNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTGGSEVQLLESGLGGLVQPGG SLRLSCAASGDVHKINFLSWYRQAPGKEREKVAHISIGDQTDYADSAK RFTISRDESKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRAFSRIYPDYWGQGLTVT VSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV DVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYCKKVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNRTQKSLSLSPGK
64	LRC150016 -ojal (TCR) HC TCR (ojal de FC) hu2.2 V _H α	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYKFSYWIEWVKQAPGQGLEWIG EILPGSDTTNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTGGSEVQLLESGLGGLVQPGG SLRLSCAASGDVHKINFLGWYRQAPGKEREKVAHISIGDQTDYADSAK RFTISRDESKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRAFSRIYPDYWGQGLTVT VSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV DVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYCKKVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNRTQKSLSLSPGK
65	LRC150016 -ojal (TCR) HC TCR (ojal de FC) hu2.3 V _H α	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYKFSYWIEWVKQAPGQGLEWIG EILPGSDTTNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTGGSEVQLLESGLGGLVQPGG SLRLSCAASGDVHKINFLSWYRQAPGKLEKVAHISIGDQTDYADSAK RFTISRDESKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRAFSRIYPDYWGQGLTVT VSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV DVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYCKKVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNRTQKSLSLSPGK
66	LRC150016 -ojal (TCR) HC TCR (ojal de FC) hu2.4 V _H α	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYKFSYWIEWVKQAPGQGLEWIG EILPGSDTTNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTGGSEVQLLESGLGGLVQPGG SLRLSCAASGDVHKINFLGWYRQAPGKLEKVAHISIGDQTDYADSAK RFTISRDESKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRAFSRIYPDYWGQGLTVT VSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV DVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYCKKVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNRTQKSLSLSPGK
67	LRC150016 -ojal (TCR) HC TCR (ojal de FC) hu2.5 V _H α	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYKFSYWIEWVKQAPGQGLEWIG EILPGSDTTNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL

		GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDVHKINFLGWYRQAPGKEREKVAHISIGDQTDYADSAKG RFTISRDESKNTVYLQMNSLRAEDTAVYFCRAFSRIYPYDYGQGTTLVT VSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGK
68	LRC150016 -ojal (TCR) HC TCR (ojal de FC) hu2.6 V _H H _A	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSYWIEWVKQAPGQGLEWIG EILPGSDTTNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSLRLSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTGGSEVQLLESGGGLVQPGG SLRLSCAASGDVHKINFLGWYRQAPGKLEKVAHISIGDQTDYADSAKG RFTISRDESKNTVYLQMNSLRAEDTAVYFCRAFSRIYPYDYGQGTTLVT VSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGK
69	Cadena principal (TCR/ojal) TCR hu2.1 V _H H _A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDVHKINFLSWYR QAPGKEREKVAHISIGDQTDYADSAKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCRAFSRIYPYDYGQGTTLVTVSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
70	Cadena principal (TCR/ojal) TCR hu2.2 V _H H _A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDVHKINFLGWYR QAPGKEREKVAHISIGDQTDYADSAKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCRAFSRIYPYDYGQGTTLVTVSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
71	Cadena principal (TCR/ojal) TCR hu2.3 V _H H _A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDVHKINFLSWYR QAPGKLEKVAHISIGDQTDYADSAKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCRAFSRIYPYDYGQGTTLVTVSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
72	Cadena principal (TCR/ojal) TCR hu2.4 V _H H _A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDVHKINFLGWYR QAPGKLEKVAHISIGDQTDYADSAKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCRAFSRIYPYDYGQGTTLVTVSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
73	Cadena principal (TCR/ojal) TCR hu2.5 V _H H _A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDVHKINFLGWYR QAPGKEREKVAHISIGDQTDYADSAKGRFTISRDESKNTVYLQMNSLRA

		EDTAVYFCRAFSRIYPYDYGQGTLLTVTVSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPDSIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
74	Cadena principal (TCR/ojal) TCR hu2.6 V _{HHA}	ASTKGPSVFFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTGGSEVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGDVHKINFLGWYR QAPGKGLEKVAHISIGDQTDYADSAKGRFTISRDESKNTVYLQMNSLRA EDTAVYFCRAFSRIYPYDYGQGTLLTVTVSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPDSIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
75	Cadena principal (TCR/ojal/RF) TCR hu2.1 V _{HHA}	ASTKGPSVFFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTGGSEVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGDVHKINFLSWYR QAPGKEREKVAHISIGDQTDYADSAKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCRAFSRIYPYDYGQGTLLTVTVSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPDSIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NRFTQKSLSLSPGK
76	Cadena principal (TCR/ojal/RF) TCR hu2.2 V _{HHA}	ASTKGPSVFFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTGGSEVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGDVHKINFLGWYR QAPGKEREKVAHISIGDQTDYADSAKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCRAFSRIYPYDYGQGTLLTVTVSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPDSIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NRFTQKSLSLSPGK
77	Cadena principal (TCR/ojal/RF) TCR hu2.3 V _{HHA}	ASTKGPSVFFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTGGSEVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGDVHKINFLSWYR QAPGKGLEKVAHISIGDQTDYADSAKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCRAFSRIYPYDYGQGTLLTVTVSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPDSIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NRFTQKSLSLSPGK
78	Cadena principal (TCR/ojal/RF) TCR hu2.4 V _{HHA}	ASTKGPSVFFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTGGSEVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGDVHKINFLGWYR QAPGKGLEKVAHISIGDQTDYADSAKGRFTISRDESKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCRAFSRIYPYDYGQGTLLTVTVSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPDSIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NRFTQKSLSLSPGK
79	Cadena principal (TCR/ojal/RF) TCR hu2.5 V _{HHA}	ASTKGPSVFFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTGGSEVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGDVHKINFLGWYR QAPGKEREKVAHISIGDQTDYADSAKGRFTISRDESKNTVYLQMNSLRA EDTAVYFCRAFSRIYPYDYGQGTLLTVTVSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPDSIAVEWESN

		GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALH NRFTQKSLSLSPGK
80	Cadena principal (TCR/ojal/RF) TCR hu2.6 V _{HHa}	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTGGSEVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGDVHKINFLGWYR QAPGKGLEKVAHISIGDQTDYADSAKGRFTISRDESKNTVYLQMNSLRA EDTAVYFCRAFSRIYPDYWGQGLTVTVSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALH NRFTQKSLSLSPGK
81	CD8 V _{HHb} D30P/S75A/Q106N	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPDYAIGWFRQAPGKEREVS CIRVSDGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAA GSLYTCVNSIVWPARPYDMDYWGQGLTVTVSS
82	CD8 V _{HHb} D30P/S75A/L101A	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPDYAIGWFRQAPGKEREVS CIRVSDGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAA GSAYTCVQSIVWPARPYDMDYWGQGLTVTVSS
83	CD8 V _{HHb} S75A/D30R	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYAIGWFRQAPGKEREVS CIRVSDGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAA GSLYTCVQSIVWPARPYDMDYWGQGLTVTVSS
84	CD8 V _{HHb} D30P/S75A/S100G	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPDYAIGWFRQAPGKEREVS CIRVSDGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAA GGLYTCVQSIVWPARPYDMDYWGQGLTVTVSS
85	CD8 V _{HHb} D30P/S75A/Y102I	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPDYAIGWFRQAPGKEREVS CIRVSDGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAA GSLITCVQSIVWPARPYDMDYWGQGLTVTVSS
86	CD8 V _{HHb} D30P/S75A/S100P	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPDYAIGWFRQAPGKEREVS CIRVSDGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAA GPLYTCVQSIVWPARPYDMDYWGQGLTVTVSS
87	CD8 V _{HHb} S75A/D31S	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSYAIGWFRQAPGKEREVS CIRVSDGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAA GSLYTCVQSIVWPARPYDMDYWGQGLTVTVSS
88	CD8 V _{HHb} D30P/S75A/R52T	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPDYAIGWFRQAPGKEREVS CITVSDGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAA GSLYTCVQSIVWPARPYDMDYWGQGLTVTVSS
89	CD8 V _{HHb} D30P/S75A	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPDYAIGWFRQAPGKEREVS CIRVSDGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAA GSLYTCVQSIVWPARPYDMDYWGQGLTVTVSS
90	Región de bisagra superior IgG1 IMGT	EPKSCDK
91	Región de bisagra inferior IMGT	THTCPPCP
92	LM1486 CD20 VH-CH1 (IMGT)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFSTSYNMHWVRQAPGKGLEWVG AIYPGSGDTSYNQKFKGRFTISVDKSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR VYYYSNSYWFYFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV
93	LM1653 GPC3 VH-CH1 (IMGT)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDYEIMHWVRQAPGQGLEWMG ALDPKGTDTAYSQKFKGRVTLTADKSTSTAYMELSSLTSEDVAVYYCTR FYSYTYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRV
94	LRC150016 VH-CH1 (IMGT)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYIEWVKQAPGQGLEWIG EILPGSDTTNNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRRLSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC

		LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV
95	C _{H1} WT	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSC
96	C _{H1} WT (IMGT)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV
97	V12 C _{H1} (F126C/C220V)	ASTKGPSVCPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSV
98	CL λ WT	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEK TVAPTECS
99	V12 LC constante lambda (CL λ)	GQPKAAPSVTLFPPCSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEK TVAPTEVS
100	Región constante kappa (C κ) de LC WT	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
101	IgG1 CH2 silvestre	ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTIS
102	IgG1 CH2 Fc- nulo	PVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTIS
103	IgG1 CH3 silvestre	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGSEFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQ KSLSLSPGK
104	C _{H1} con A141S	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA SL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSC
105	CL λ con T117R	GQPKAAPSVRLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEK TVAPTECS
106	V12 C _{H1} con A141S	ASTKGPSVCPLAPSSKSTSGGTA SL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSV
107	CL λ V12 con T117R	GQPKAAPSVRLFPPCSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEK TVAPTEVS
108	IgG1 CH2 WT (IMGT)	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTIS
109	IgG1 CH2 Fc- nulo (IMGT)	APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTIS
110	LM1486 CD20 VH- CH-TCR-CH2CH3 (agujero/RF)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYNMHWVRQAPGKGLEWVG AIYPGSGDTSYNQKFKGRFTISVDKSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR VYYYSNSYWFYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCVASGDVHKINFLGWYRQAPGKEREKVAHISIGDQTDYADSA KGRFTISRDESKNMVYLQMNSLKPEDTAVYFCRAFSRIYPDYWGQGT

		VTVSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPFSREEMTK NQVLSLCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
111	TPP-42197 BCMA VH CDR1	SYSMN
112	TPP-42197 BCMA VH CDR2	SISGQSNYIYYADSVKG
113	TPP-42197 BCMA VH CDR3	GGNYFVEYFQY
114	TPP-42197 BCMA VL CDR1	RASQYISSNNLA
115	TPP-42197 BCMA VL CDR2	GASNRAT
116	TPP-42197 BCMA VL CDR3	QQYADSPIT
117	TPP-42197 BCMA VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVS SISGQSNYIYYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GGNYFVEYFQYWGQGTLLVTVSS
118	TPP-42197 BCMA VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQYISSNNLAWYQQKPGQAPRLLI YGASNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSPIT FGQGTKLEIK
119	Cadena ligera de TPP-42197 BCMA	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQYISSNNLAWYQQKPGQAPRLLI YGASNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSPIT FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC
120	TPP-42197 BCMA VH-CH1	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVS SISGQSNYIYYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GGNYFVEYFQYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK
121	TPP-42197 ojal (TCR) BCMA HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVS SISGQSNYIYYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GGNYFVEYFQYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCVASGDVHKINFLGWYRQAPGKEREKVAHISIGDQTDYADSAKG RFTISRDESKNMVYLQMNSLKPEDTAVYFCRAFSRIYPDYWGQGTLLV VSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPFSREEMTKNQ VLSLCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
122	TPP-42197 - botón (CD8) BCMA HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVS SISGQSNYIYYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GGNYFVEYFQYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFDDYAIGWFRQAPGKEREGVSCIRVSDGSTYYADSVK GRFTISRDNANKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGSLYTCVQSIWV PARPYDMDYWGQGTLLVTVSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV

		YTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPG K
123	LM1953 STEAP2 HC CDR1	RNSAVWN
124	LM1953 STEAP2 HC CDR2	RTYYRSKWYNDYAVSVKS
125	LM1953 STEAP2 HC CDR3	GLRQNFYYYMDV
126	LM1953 STEAP2 LC CDR1	RASQSVASNLA
127	LM1953 STEAP2 LC CDR2	GASTRAT
128	LM1953 STEAP2 LC CDR3	QQYNNWPFT
129	LM1953 STEAP2 VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSRNSAVVNWIRQSPSRGLEW LGRYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYY CARGLRQNFYYYMDVWGKGTITVTVSS
130	LM1953 STEAP2 VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVASNLAWYQQKPGQAPRLLIY GASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPFTF GPGTKVDIK
131	LM1953 STEAP2 LC	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVASNLAWYQQKPGQAPRLLIY GASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPFTF GPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
132	LM1953 STEAP2 VH-CH1	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSRNSAVVNWIRQSPSRGLEW LGRYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYY CARGLRQNFYYYMDVWGKGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDK
133	LM1953 STEAP2 botón (CD8)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSRNSAVVNWIRQSPSRGLEW LGRYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYY CARGLRQNFYYYMDVWGKGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTGGSEVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAIGWFRQAPGKEREGVSCIRVSDG STYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGSLYTCVQ SIVWPARPYDMDYWGQGLVTVSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFP PKPDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVHLQDNLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKS LSLSPGK
134	LM1953 STEAP2 ojal (TCR)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSRNSAVVNWIRQSPSRGLEW LGRYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYY CARGLRQNFYYYMDVWGKGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCVASGDVHKINFLGWYRQAPGKEREKVAHISIGDQ TDYADSAKGRFTISRDESKNMVYLQMNSLKPEDTAVYFCRAFSRIYPYD YWGQGLTVTVSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPETCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVHLQDNLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLP PSREE

		MTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFQKSLSLSPGK
135	TPP-46956 TPP-46957 TPP-46958 TPP-46959 TPP-46960 TPP-47826 TPP-49058 LRRC15 VH CDR1	SYWIE
136	TPP-46956 LRRC15 VH CDR2	EILPGSDTTNYAQNFQD
137	TPP-46956 TPP-46957 TPP-46958 TPP-46959 TPP-46960 TPP-47826 TPP-49058 LRRC15 VH CDR3	DRGNYRAWFGY
138	TPP-46956 TPP-46957 TPP-46958 TPP-46959 TPP-46960 TPP-47826 TPP-49058 LRRC15 VL CDR1	RASQDISNYLN
139	TPP-46956 TPP-46957 TPP-46958 TPP-47826 LRRC15 VL CDR2	YTSRLHS
140	TPP-46956 TPP-46957 TPP-46958 TPP-46959 TPP-46960 TPP-47826 TPP-49058 LRRC15 VL CDR3	QQGNALPWT
141	TPP-46956 LRRC15 VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIG EILPGSDTTNYAQNFQDRVFTFTSDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGTLLVTVSS
142	TPP-46956 TPP-46957 TPP-46958 TPP-47826 LRRC15 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPKAPKFLIY YTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNALPWT GGGTKVEIK
143	TPP-46956 TPP-46957 TPP-46958 TPP-47826 LRRC15 Cadena ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPKAPKFLIY YTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNALPWT GGGTKVEIKRTVAAPSFIFFPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSPVTKSFNRGEC
144	TPP-46956 LRRC15 VH-CH1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIG EILPGSDTTNYAQNFQDRVFTFTSDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDK
145	TPP-46956 LRRC15 ojal (TCR)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIG EILPGSDTTNYAQNFQDRVFTFTSDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCVASGDVHKINFLGWYRQAPGKEREKVAHISIGDQTDYADSAKG RFTISRDESKNMVYLQMNSLKPEDTAVYFCRAFSRIYPDYWGQGTLLV

		VSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNRTQKSLSLSPGK
146	TPP-46956 LRRC15 botón (CD8)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSYWIEWVKQAPGQGLEWIG EILPGSDTTNYAQNFQDRVTFTSDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTGGSEVQLLESGLLQVPGG SLRLSCAASGFTFTDYAIGWFRQAPGKEREGVSCIRVSDGSTYYADSVK GRFTISRDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGSLYTCVQSIVWPARP YYDMDYWGQGTLLVTVSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHYTQKSLSLSPG K
147	TPP-46957 LRRC15 VH CDR2	EILPGSDTTNYAQQFQD
148	TPP-46957 LRRC15 VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSYWIEWVKQAPGQGLEWIG EILPGSDTTNYAQQFQDRVTFTSDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGTLLVTVSS
149	TPP-46957 LRRC15 VH-CH1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSYWIEWVKQAPGQGLEWIG EILPGSDTTNYAQQFQDRVTFTSDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK
150	TPP-46957 LRRC15 ojal (TCR)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSYWIEWVKQAPGQGLEWIG EILPGSDTTNYAQQFQDRVTFTSDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCVASGDVHKINFLGWYRQAPGKEREKVAHISIGDQTDYADSAK RFTISRDESKNMVYLQMNSLKPEDTAVYFCRAFSRIYPYDYWGQGTLLV VSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNRTQKSLSLSPGK
151	TPP-46957 LRRC15 botón (CD8)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSYWIEWVKQAPGQGLEWIG EILPGSDTTNYAQQFQDRVTFTSDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTGGSEVQLLESGLLQVPGG SLRLSCAASGFTFTDYAIGWFRQAPGKEREGVSCIRVSDGSTYYADSVK GRFTISRDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGSLYTCVQSIVWPARP YYDMDYWGQGTLLVTVSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHYTQKSLSLSPG K

152	TPP-46958 TPP-47826 LRRC15 VH CDR2	EILPGSDATNYAQKFQD
153	TPP-46958 TPP-47826 LRRC15 VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIG EILPGSDATNYAQKFQDRVTFTSDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGTLLTVTVSS
154	TPP-46958 TPP-47826 LRRC15 VH-CH1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIG EILPGSDATNYAQKFQDRVTFTSDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGTLLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDK
155	TPP-46958 LRRC15 ojal (TCR)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIG EILPGSDATNYAQKFQDRVTFTSDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGTLLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCVASGDVHKINFLGWYRQAPGKEREKVAHISIGDQTDYADSAKG RFTISRDESKNMVYLMNSLKPEDTAVYFCRAFSRIYPDYWGQGTLLTV VSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVTV DVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYCKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGK
156	TPP-46958 TPP-47826 LRRC15 botón (CD8)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIG EILPGSDATNYAQKFQDRVTFTSDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGTLLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTGGSEVQLLESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFTDYAIGWFRQAPGKEREGVSCIRVSDGSTYYADSVK GRFTISRDSKNTLYLMNSLRAEDTAVYYCAAGSLYTCVQSIVWPARP YYDMDYWGQGTLLTVTVSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVTVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
157	TPP-46959 TPP-46960 TPP-49058 LRRC15 VH CDR2	EILPGSDTTNYAQKFQD
158	TPP-46959 TPP-49058 LRRC15 VL CDR2	YTSRLES
159	TPP-46959 TPP-46960 TPP-49058 LRRC15 VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIG EILPGSDTTNYAQKFQDRVTFTSDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGTLLTVTVSS
160	TPP-46959 TPP-49058 LRRC15 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPKGAPKFLIY YTSRLESGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNALPWT GGGTKVEIK
161	TPP-46959 TPP-49058 LRRC15 Cadena ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPKGAPKFLIY YTSRLESGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNALPWT GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
162	TPP-46959 TPP-46960 TPP-49058 LRRC15 VH-CH1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIG EILPGSDTTNYAQKFQDRVTFTSDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGTLLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDK

163	TPP-46959 TPP-46960 LRRC15 ojal (TCR)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYKFSYWIEWVKQAPGGLEWIG EILPGSDTTNYAQKFQDRVFTSDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCVASGDVHKINFLGWYRQAPGKEREKVAHISIGDQTDYADSAKG RFTISRDESKNMVYLQMNSLKPEDTAVYFCRAFSRIYPYDYWGQGTLLV VSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGK
164	TPP-46959 TPP-46960 TPP-49058 LRRC15 botón (CD8)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYKFSYWIEWVKQAPGGLEWIG EILPGSDTTNYAQKFQDRVFTSDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTGGSEVQLLES GGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFTDYAIGWFRQAPGKEREGVSCIRVSDGSTYYADSVK GRFTISRDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGSLYTCVQSIVWPARP YYDMDYWGQGTLLVTVSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
165	TPP-46960 LRRC15 VL CDR2	YTSRLNS
166	TPP-46960 LRRC15 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKFLIY YTSRLNSGVPSRFSGSGSDYTLTISSLPEDFATYYCQQGNALPWT GGGTKEIK
167	TPP-46960 LRRC15 cadena ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKFLIY YTSRLNSGVPSRFSGSGSDYTLTISSLPEDFATYYCQQGNALPWT GGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
168	CD8 V _{HHb} D30T/N74S	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYAIGWFRQAPGKEREGVS CIRVSDGSTYYADSVKGRFTISRDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAA GSLYTCVQSIVWPARPYDMYWGQGTLLVTVSS
169	CD8 V _{HHb} D30T/N74S CDR1 IMGT	GFTFTDYA
170	CD8 V _{HHb} D30T/N74S CDR2 IMGT	IRVSDGST
171	CD8 V _{HHb} D30T/N74S CDR3 IMGT	AAGSLYTCVQSIVWPARPYDMY
172	TCR V _{HHa} alternativa	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCVASGYVHKINFGYRQAPGKEREKVA HISIGDQTDYADSAKGRFTISRDESKNTVYLQMNSLRPEDTAAYYCRAL SRIWPDYWGQGTLLVTVSS
173	TCR V _{HHa} CDR1 alternativa	INFGY
174	TCR V _{HHa} CDR2 alternativa	HISIGDQTDYADSAK

175	TCR V _H α CDR3 alternativa	LSRIWPYDY
176	TPP-47826 LRRC15 ojal (TCR)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYKFSYWIEWVKQAPGGGLEWIG EILPGSDATNYAQKFQDRVTFSTSDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTGGSDVQLVESGGGVVQPGG SLRLSCVASGYVHKINIFYGWYRQAPGKEREKVAHISIGDQTDYADSAKG RFTISRDESKNTVYLMNSLRPEDTAAYYCRALSRIWPYDYWGQGTLLV VSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVTV DVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGK
177	TPP-49058 LRRC15 ojal (TCR)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYKFSYWIEWVKQAPGGGLEWIG EILPGSDITNYAQKFQDRVTFSTSDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCAR DRGNYRAWFGYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTGGSDVQLVESGGGVVQPGG SLRLSCVASGYVHKINIFYGWYRQAPGKEREKVAHISIGDQTDYADSAKG RFTISRDESKNTVYLMNSLRPEDTAAYYCRALSRIWPYDYWGQGTLLV VSSGGGGSTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVTV DVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGK
178	Comparador THC (CD3)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTNYAMNWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYAASVKGRFTISRDDSKNSLYLMNSLKTEDTAVYYC ARHGNGFGNSYVSWFAYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGKTYTCNVNHDHPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVTVVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSLGK
179	Comparador TLC (CD3)	QTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGL IGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLW VFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSRSYSCQ VTHEGSTVEKTVAPTECS
180	Comparador THC (BCMA)	QLOLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSGSYFWGWIRQPPGKGLEW IGSIYYSGITYYNPISLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSTAAADTAVYYCA RHDGAVAGLFDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL LGKTYTCNVNHDHPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVTVVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSLGK
181	Comparador TLC (BCMA)	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQPPGQAPVVVVYD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEAVYYCQVWDSSSDHV VFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKGDSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSRSYSCQ VTHEGSTVEKTVAPTECS
182	LM1486/LM1486-2 CD20 VH CDR1 Kabat	SYNMH
183	CD8 V _H β CDR2 (alternativa)	CIRVSDGSTYYADSVKG

184	LM1653 GPC3 ojal de cadena pesada (TCR)	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCT CTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACCGACTACGA GATGCACTGGGTCCGACAGGCTCCAGGACAAGGCTTGGATGGATGGGC GCCCTGGATCCTAAGACCGGCGATACCGCTTACTCCCAGAAATTC AAGG GCAGAGTGACCCTGACCGCCGACAAGTCTACCTCCACCGCTACATGGA ACTGTCCAGCCTGACCTCTGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCGG TTCTACTCCTACACCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTTACAGTGTCT CTGCTTCCACCAAGGGACCCAGCGTTTTCCCTCTGGCTCCATCCTCCAA GTCCACCTCTGGTGGAAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTTCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACATCTG GCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCCGGCCTGTACTCTCT GTCTCTGTGCTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTAC ATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCAATACCAAGGTGACACAAGAGAG TGGAACCCAAGTCTCTGCGACAAGACAGGCGGATCTGAGGTCCAGCTGGT CGAATCTGGCGGAGGATTGGTTCAGCCTGGCGGCTCTCTGAGACTGTCT TGTGTGGCTAGCGGCGACGTGCACAAGATCAACTTTCTCGGCTGGTACA GACAGGCCCCCTGGCAAAGAGAGAGAGAAGGTCGCCCACATCTCCATCGG CGACCAGACCGATTACGCCGACTCTGCTAAGGGCAGATTACCATCTCT CGGGACAGTCCAAGAACATGGTGTACCTGCAGATGAACCTCCCTGAAGC CAGAGGATACCGCTGTGTATTTCTGCCGGGCTTCAGCCGGATCTACCC TTACGATTATTGGGGACAGGGAACACTCGTGACAGTGTCTAGCGGAGGC GGAGGCTCTACCCATACCTGTCTCCATGTCTCTCTCCAGTGGCTG GCCCTTCCGTGTTTCTGTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCCTGATGAT CTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAAGCACGAG GACCCAGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACA ACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACCTACAGAGT GGTGTCCGTGCTGACCGTGTGTCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAG TACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAAAAGA CCATCTCCAAGGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCTCAAGTCTGTACCCT GCCTCCTAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTCTGT GCCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCTGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCA ATGGCCAGCCTGAGAACAACACTACAAGACCACACCTCTGTCTGAGACTC CGACGGCTCATTCTTCTTGGTGTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGA TGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGC ACAATCACTACACACAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAA
185	LM1653 GPC3 botón de cadena pesada (CD8)	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCT CTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACCGACTACGA GATGCACTGGGTCCGACAGGCTCCAGGACAAGGCTTGGATGGATGGGC GCCCTGGATCCTAAGACCGGCGATACCGCTTACTCCCAGAAATTC AAGG GCAGAGTGACCCTGACCGCCGACAAGTCTACCTCCACCGCTACATGGA ACTGTCCAGCCTGACCTCTGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCGG TTCTACTCCTACACCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTTACAGTGTCT CTGCTTCCACCAAGGGACCCAGCGTTTTCCCTCTGGCTCCATCCTCCAA GTCCACCTCTGGTGGAAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTTCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACATCTG GCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCCGGCCTGTACTCTCT GTCTCTGTGCTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTAC ATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGACACAAGAGAG TGGAACCCAAGTCTCTGCGACAAGACAGGCGGATCTGAGGTGCAGCTGCT CGAATCTGGCGGAGGATTGGTTCAGCCTGGCGGCTCTCTGAGACTGTCT TGTGCTGCCTCCGGCTTACCTTCGACGATTACGCCATCGGCTGGTTCA GACAGGCCCTGGCAAAGAGAGAGAGGGCGTCAGCTGCATCAGAGTGTCT TGACGGCTCTACCTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCAGATTACCATC TCTCGGGACAACCTCCAAGAACACCCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGA GAGCCGAGGATACCGCTGTGTATTATTGCGCCGCTGGCTCCCTGTATAC CTGCGTGCAGTCTATCGTGTGGCCCCCAGACCTTACTACGACATGGAC TATTGGGGACAGGGAACACTCGTGACAGTGTCTAGCGGAGGCGGCGGAT CTACCCATACCTGTCTCCATGTCTGCTCTCCAGTGGCTGGCCCTTC CGTGTCTGTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCCTGATGATCTCTCGG ACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAAGCACGAGGACCCAG AAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAA GACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACCTACAGAGTGGTGTCC GTGCTGACCGTGTGTCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAAAAGACCATCTC CAAGGCCAAGGGACAGCCAGGGAACCCAGGTTTACACCTGCCTCCA TGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGTTA AGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCTAATGGCCA

		GCCTGAGAACAACCTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGC TCATTCTTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGC AGGGCAACGTGTTCTCCTGTCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCA CTACACACAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAA
186	LM1653 GPC3 cadena ligera	GACGTCGTGATGACCCAGTCTCCTCTGTCTCTGCCTGTGACACCTGGCG AGCCTGCCTCCATCTCTTGCAGATCTTCTCAGTCCCTGGTGCACCTCCAA CCGGAACACCTACCTGCACTGGTATCTGCAGAAGCCCGGACAGTCTCCC CAGCTGCTGATCTACAAGGTGTCCAACAGATTCTCTGGCGTGGCCGACA GATTTCAGCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTCTAG AGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGCTCTCAGAATACCCAC GTGCCACCTACCTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGAGAACCG TGGCCGCTCCTTCCGTGTTTCATCTTCCCACCATCTGACGAGCAGCTGAA GTCCGGCACAGCTTCTGTCTGTGCTGTGAACAACCTTCTACCCTCGG GAAGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGTCCGGCAACT CCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACTCTACCTACGACCT GTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTG TACGCTGTGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCTGTGACCAAGT CTTTCAACCGGGGCGAGTGC
187	LM1486-2 CD20 ojal de cadena pesada (TCR)	GAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGATTGGTTTCAGCCTGGCGGCT CTCTGAGACTGTCTTGTGCTGCCTCTGGCTACACCTTACCAGCTACAA CATGCACTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGATTGGAATGGGTCCGA GCTATCTACCCTGGCTCCGGCGATACCTCCTACAACCAGAAGTTCAAGG GCAGATTCACCATCTCCGTGGACAAGTCCAAGAACACCCTGTACCTGCA GATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCAGA GTGGTGTAATACTCCAACCTCTACTGGTACTTCGACGTGTGGGGCCAGG GAACACTGGTCACAGTGTCTCTGCTTCCACCAAGGGACCCTCTGTGTT CCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGTGAACCGCTGTCTGTG GGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTCTGGA ATTCTGGTGCTCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCA GTCCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCTCTGTGCTGACCGTGCCCTCTAGC TCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCTTCCCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGAACCCAAGTCTGCGATAAGACCGG CGGATCTGAAGTCCAGTTGGTGGAAAGCGGAGGTGGACTTGTGCAGCCA GGTGGAAAGCCTGAGACTGAGTTGTGTGGCTTCTGGCGACGTGCACAAGA TCAACTTTCTCGGCTGGTACAGGCAGGCTCCCGGCAAAGAAAGGAAAA AGTGGCCCATCTCCATCGGCGACACGACCGATTACGCCGACTCTGCC AAAGGCCGTTTACCATCTCTCGGGACGAGAGCAAGAACATGGTGTATC TCCAGATGAACAGTCTGAAGCCCGAGGATACAGCTGTGTACTTCTGCCG GGCCTTCAGCCGATCTACCCTTACGATTATTGGGGACAGGGCACCCCTG GTTACCCTTTCTAGTGGCGGAGGCGGCTCTACCCATACCTGTCTCCAT GTCCTGTCTCCACCTGTGGCCGGCCCTTCCGTGTTTCTGTCTCCAAA GCCTAAGGACACCCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTG GTGGTGGATGTGAAACACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACG TGGACGGCGTGGAAGTGCAACGCCAAGACCAAGCTAGAGAGGAACA GTACAACCTCCACCTACCGCGTGGTGTCTGTGCTGACCGTCTGCAACAG GACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCC TGCTTGGCCCCATCGAAAAGACCATCTTAAGGCTAAGGGCCAGCCTCG CGAGCCTCAAGTCTGTACACTGCCTCCTAGCCGGGAAGAGATGACCAAG AATCAGGTGTCCCTGTCTGCGCCGTGAAGGGCTTCTACCCTTCTGATA TCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGAC CACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCTGGTGTCCAAG CTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCT CTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTATACCCAGAAATCCCTGTC TCTGAGCCCTGGCAAG
188	LM1486/ LM1486- 2 CD20 botón de cadena pesada (CD8)	GAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGAGGATTGGTTTCAGCCTGGCGGCT CTCTGAGACTGTCTTGTGCTGCCTCCGGCTACACCTTACCAGCTACAA CATGCACTGGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGATTGGAATGGGTCCGA GCTATCTACCCCGGCTCTGGCGACACCTCCTACAACCAGAAGTTCAAGG GCAGATTCACCATCTCCGTGGACAAGTCCAAGAACACCCTGTACCTGCA GATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGA GTGGTGTAATACTACAGCAACTCCTACTGGTACTTCGACGTGTGGGGCCAGG GCACACTGGTCACAGTTTCTTCCGCCCTCCACCAAGGGACCCAGCGTTTT CCCTCTGGCTCCATCCTCCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGTCTGTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTCTGGA ACTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCA GTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCTCTGTGCTGACCGTGCCCTTCCAGC

		TCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGAACCCAAGTCTGCATAAGACCGG CGGAAGCGAAGTGCAGCTGCTTGAAAGCGGAGGTGGACTTGTGCAGCCA GGCGGAAGCCTGAGATTGCTCTGTGCCGCTTCTGGCTTTACCTTGCAGC ACTACGCCATCGGCTGGTTCAGACAGGCTCCCCGAAAAAGAGAGAGGG CGTCAGCTGCATCAGAGTGTCTGACGGCTCTACCTACTACGCCGACTCC GTGAAAGGCCGGTTTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAATACTCTGT ATCTCCAAATGAACAGCCTGCGCGCTGAGGATACCGCTGTGTATTATTG CGCCGCTGGCTCCCTGTATACCTGCGTGCAGTCTATCGTGTGGCCCGCC AGACCTTACTACGACATGGATTACTGGGGACAGGGAACCTTGGTTACCG TGTCTAGCGGCGGAGGCGGATCTACCCATACCTGTCTCCATGTCTCTGC TCCACCTGTGGCCGGCCCTTCCGTGTTCTGTCTTCTCCAAAGCCTAAG GACACCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGG ATGTGAAACACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGG CGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGGAACAGTACAAC TCCACCTACCGCGTGGTGTCCGTGCTGACCGTTCTGCATCAGGATTGGC TGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGC CCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCTAGGGGAACCC CAGGTTTACACCCTGCCACCTTGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGG TGTCCCTGTGGTGCCTCGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGT GGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAATAAGACCAACACCT CCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTTCTTCTGTACTCCAAGCTGACCG TGGATAAGTCTCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTGCTCTGTGAT GCACGAGGCCCTGCACAACCACTATACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGC CCCGGCAAG
189	LM1486/ LM1486- 2 CD20 cadena ligera	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCTCTGTGGGCG ACAGAGTGACAATCACCTGTAGAGCCTCCAGCTCCGTGTCTTACATGCA CTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCTAAGCCTCTGATCTACGCT CCTTCTAATCTGGCCTCCGGCGTGCCCTCTAGATTTTCTGGCTCTGGAT CTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGTTCTCTGCAGCCTGAGGACTT CGCCACCTACTACTGCCAGCAGTGGTCTTTCAACCCTCCTACCTTTGGC CAGGGCACCAAGGTGGAATCAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGT TCATCTTCCCACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGT CGTGTGCCCTGTGAACAACCTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAATGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCG AGCAGGACTCCAAGGACTCTACCTACAGCCTGTCTCCACACTGACCCCT GTCTAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTGTGAAGTGACC CACCAGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTCAACAGAGGCGAGT GT
190	LM1953 STEAP2 ojal de cadena pesada (TCR)	CAAGTGCAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGA CCCTCTCACTCACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCCAGAAACAG TGCTGTTTGGAAATTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGG CTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGATTATGCAGTAT CTGTGAAAAGTCAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAAGAACAGTT CTCCCTGCAACTGAACCTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTAC TGTGCAAGGGGGTTACGACAGAACCAGTTCTACTACTACATGGACGTCT GGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCCGCTAGTACCAAGGGACC CAGCGTGTCCCTCTGGCACCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACA GCCGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCTGTGACCG TGTCTTGAATTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCATACCTTTCCAGC TGTGCTGCAGTCTCCGGCTGTACTCTCTGTCTCTGTCTGTGACCGTG CCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACA AGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGAACCCAAGTCTTGCGA CAAGACCGCGGATCTGAAGTGCAGCTGGTTCGAGTCTGGCGGAGGATTG GTTCAACCTGGCGGCTCCCTGAGACTGTCTTGTGTGGCTAGCGGAGATG TGCATAAGATCAATTTCTCGGCTGGTACAGACAGGCCCTTGGCAAAGA GAGAGAAAGGTGCCCCACATCTCCATCGGCGACGACCGGATTACGCC GACTCTGCCAAGGGCAGATTACCATCTCTCGGGACGAGTCCAAGAACA TGGTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAAGCCTGAGGATACCGCCGTGTA CTTCTGCCGGGCCCTTCTCTCGGATCTACCCCTACGATTATTTGGGGCCAG GGCACCTGGTTCACAGTGCATCTGGAGGCGGCGGATCTACTCACACGT GCCACCGTGCCAGCACCTCCGGTGGCCGGACCGTCAGTCTTCCCTCTT CCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCGCGAACCCCTGAGGTCT ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAAACACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTGCAGCTCCTCACCGTC CTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCA

		ACAAAGCCCTCCCAGCCCCAATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG GCAGCCCCGAGAACACAGGTCTGCACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAG ATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGCGCGGTCAAAGGCTTCTATC CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA CTACAAGACCACGCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTC GTTAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCGCTTCACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
191	LM1953 STEAP2 botón de cadena pesada (CD8)	CAAGTGCAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGA CCCTCTCACTACCTGTGCCATCTCCGGGACAGTGTCTCCAGAAACAG TGCTGTTTGAATTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGG CTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGATTATGCAGTAT CTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAGAACCAGTT CTCCCTGCAACTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTAC TGTGCAAGGGGGTTACGACAGAACCAGTTCTACTACTACATGGACGTCT GGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCCGCTAGCACCAAGGGACC CAGCGTGTTCCTCTGGCACCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACA GCCGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCTGTGACCG TGTCTTGAATTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCATACCTTTCCAGC TGTGCTGCAGTCTCCGGCTGTACTCTCTGTCTCTGTCTGACCGTG CCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACA AGCCTTCCAACACCAGGTGGACAAGAGGGTGGAAACCCAGTCTCGCA CAAGACCGGCGGATCTGAGGTCCAATTGTTGAATCTGGAGGGGGGCTC GTGCAGCCGGGGGAAGTTTGCGCCTTTTCATGCGCTGCATCAGGGTTTA CTTTGACGACTACGCTATTGGCTGGTTCAGGCAAGCGCCGGGCAAGGA ACGCGAAGGCGTGTCTGCATAAGAGTTTCAGATGGCAGTACCTATTAC GCCGATAGCGTCAAGGGACGATTACGATCAGCCGGGATAATAGCAAAA ATACACTTTATTTGCAAATGAACTCTCTTAGGGCAGAAGATACTGCGGT CTATTATTGTGCGCGCGGTCCCTTTTATACCTGCGTGCAGTCTATCGTA TGGCCTGCTAGGCCCTATTACGATATGGATTACTGGGGACAGGGTACAC TCGTGACGGTATCCAGTGGAGGCGGCGGATCTACTCACACGTGCCACC GTGCCCAGCACCTCCGGTGGCCGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCA AAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGTACCCCTGAGGTACATGCG TGGTGGTGGACGTGAAACACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTA CGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG CAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCTGCACC AGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGC CCTCCCAGCCCCAATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAACACAGGTCTACACCCTGCCCCATGCCGGGAGGAGATGACCA AGAACCAGGTGAGCCTGTGGTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGA CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCA AGCTCACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCTTA AGCCTGTCTCCGGGTAAA
192	LM1953 STEAP2 cadena ligera	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCCGGG AAAGAGCCACCCTCTCTGCCGAGCCAGTCAGAGTGTGCCAGCAACTT AGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT GGTGATCCACCAGAGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTAGTGGCAGTG GGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGA TTTTGCAGTTTATTACTGTCAACAGTATAATAACTGGCCATTCACTTTC GGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTG TCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTC TGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGAC GCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAG AGTGT

193	TPP-42197-BCMA botón de cadena pesada (CD8)	GAGGTGCAGCTGGTGGAAAGTGGAGGTGGCCTGGTTAAGCCTGGCGGGA GCCTGCGCCTGAGCTGCGCTGCCAGCGGCTTCACTTTCTCATCTTACAG CATGAACTGGGTGCGCCAGGCCCCCTGGCAAAGGCCTTGAGTGGGTAGT AGCATCAGCGGCCAGTCAAACCTACATTTATTACGCCGATTCCGTC AAGG GCAGGTTTACAATCTCCCGTGATAATGCGAAGAATAGCCTCTATCTCCA GATGAATTCCCTGCGCGCCGAAGATACAGCCGTGTATTACTGCGCGAGG GGCGGGAATTACTTTGTTGAATACTTCCAGTACTGGGGCCAGGGTACCC TCGTACCCGTTTCCAGTGCAAGCACCAAGGGCCCATCCGTCCTCCCCCT GGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCTGGGCTGC CTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAG GCGCCCTGACCAGCGCGTGACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCTCTC AGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTTGAACCAAAAAGCTGCGACAAGACCGGAGGATC TGAGGTCCAGCTGCTAGAGTCTGGCGGAGGATTGGTTACAGCTGGCGGA TCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCTGGCTTACCTTCGACGATTACG CCATCGGCTGGTTACAGACAGGCCCCCTGGCAAAGAGAGAGAGGGCGTCAG CTGCATCAGAGTGTCTGACGGCTCCACCTACTACGCCGATTCTGTGAAG GGCAGATTACCATCTCCCGCGACAACCTCAAGAACACCCGTGTACCTGC AGATGAACTCCCTGCGGGCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGTCTGC CGGCTCTCTGTACACCTGTGTGCAGTCTATCGTGTGGCCCGCCAGACCT TACTACGACATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCCCTAGTGACCGTCTCAA GCGGTGGCGGAGGATCTACCCACACCTGTCTCCATGCCCTGCTCCACC CGTGGCCCGCCCATCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACC CTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGA AGCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGA AGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACC TACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTCTGCACCAGGATTGGCTGAACG GCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCTTGCCCCCAT CGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAAACCCAGGTT TACACCTGCCACCTTGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCC TGTGGTGCCTCGTGAAGGGCTTCTACCTTCCGATATCGCCGTGGAATG GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACAACCCCTCCTGTG CTGGACTCCGACGGCTCATCTTCTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACA AGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGCCCCCTGGA AAA
194	TPP-42197 - BCMA ojal de cadena pesada (TCR)	GAGGTGCAGCTGGTGGAAAGTGGAGGTGGCCTGGTTAAGCCTGGCGGGA GCCTGCGCCTGAGCTGCGCTGCCAGCGGCTTCACTTTCTCATCTTACAG CATGAACTGGGTGCGCCAGGCCCCCTGGCAAAGGCCTTGAGTGGGTAGT AGCATCAGCGGCCAGTCAAACCTACATTTATTACGCCGATTCCGTC AAGG GCAGGTTTACAATCTCCCGTGATAATGCGAAGAATAGCCTCTATCTCCA GATGAATTCCCTGCGCGCCGAAGATACAGCCGTGTATTACTGCGCGAGG GGCGGGAATTACTTTGTTGAATACTTCCAGTACTGGGGCCAGGGTACCC TCGTACCCGTTTCCAGTGCAAGCACCAAGGGCCCATCCGTCCTCCCCCT GGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCTGGGCTGC CTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAG GCGCCCTGACCAGCGCGTGACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCTCTC AGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTTGAACCAAAAAGCTGCGACAAGACCGGAGGATC TGAAGTGACAGTGGTTCGAGTCTGGCGGAGGATTGGTTCAACCTGGCGGC TCCCTGAGACTGTCTTGTGTGGCTAGCGGAGATGTGCATAAGATCAATT TTCTCGGCTGGTACAGACAGGCCCCCTGGCAAAGAGAGAGAGAAGGTCG CCACATCTCCATCGGCGACAGACCGATTACGCCGACTCTGCCAAGGGC AGATTACCATCTCTCGGGACGAGTCCAAGAACATGGTGTACTGCAGAG TGAACCTCCCTGAAGCCTGAGGATACCGCCGTGTACTTCTGCCGGGCCTT CTCTCGGATCTACCCCTACGATTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACA GTGTCTCTGGTGGCGGAGGATCTACCCACACCTGTCTCCATGCCCTG CTCCACCCGTGGCCGGCCCTTCCGTGTTCTCTGTTCCCAAAGCCTAA GGACACCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG GATGTGAAGCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTCGACG GCGTGGAAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAA CTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTCTGCACCAGGATTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTG CCCCCATCGAAAAGACCATCTCTAAGGCTAAGGGCCAGCCTCGCGAGCC TCAAGTCTGTACTGCTCCTAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAG

		GTGTCCCTGTCTTGCGCCGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCG TGGAATGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACAACCCC TCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCTGGTGTCCAAGCTGACA GTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTGCTCTGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCGGTTACCCAGAAATCCCTGTCTCTGTG CCCTGGCAAG
195	TPP-42197 - BCMA cadena ligera	GAGATTGTCTGACACAGTCCCCTGGCACCCCTTAGCCTGTCCCCGGTG AAAGAGCGACCCTGTCTTGGCGTGCCCTACAATACATCTCTTCCAACAA TCTGGCGTGGTACCAACAGAAGCCCGGGCAAGCTCCCCGCTCCTGATT TACGGGGCATCCAATAGAGCCACCGGGATCCCTGATAGATTCTCCGGCA GCGGTAGCGGTACCGATTTCACCCTGACCATCTCTCGCCTGGAGCCTGA AGACTTCGCGGTGTACTATTGTCAACAGTATGCTGATTCCCCAATCACA TTCGGCCAGGGTACTAAGCTTGAATCAAGCGGACAGTGGCCGCACCGT CCGTGTTTCATCTTCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCAGAG CTCTGTGCTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTG CAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTG TGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGTCTCCACACT GACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAA GTGACCCATCAGGGCCTGTCTAGCCCTGTGACCAAGTCTTTCAACCGGG GCGAGTGC
196	LRC150016 LRR15 botón de cadena pesada (CD8)	GAAGTGCAGCTGGTTTCACTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCT CTGTGAAGGTGTCTTGAAGGCTTCCGGCTACAAGTTCTCCAGCTACTG GATCGAGTGGGTCAAGCAGGCTCCTGGACAGGGACTCGAGTGGATCGGA GAGATCCTGCCTGGCTCTGACACCACCAACTACAACGAGAAGTTCAAGG ACCGGGCCACCTTCACCTCCGACACCTCTATCAACACCGCTACATGGA ACTGTCCCGCTGAGATCTGACGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGA GACAGAGGCAACTACAGAGCTTGGTTTGGCTACTGGGGCCAGGGCACAC TGGTCAAGTCTTCTTCTGCAAGCACCAAGGGACCCTCTGTGTTCCCTCT GGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGC CTGGTCAAGGACTACTTTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGAACCTCTG GCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACCTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCCT CGGCCTGTACTCTCTGTCTCTGTGCTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTG GGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTGAACCCAAAGTCTGCGATAAGACCGGCGGATC TGAGGTGCAGCTGTTGGAATCTGGCGGTGGATTGGTTACGCTGGCGGC TCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCTTCTGGCTTACCTTCGACGACTACG CCATCGGCTGGTTTCAAGAGGCCCCCTGGCAAAGAGAGAGGGCGTCAAG CTGCATCAGAGTGTCTGACGGCTCTACCTACTACGCCGACTCCGTGAAG GGCAGATTACCATCTCTCGGGACAACCCAAGAACACCTGTACCTGC AGATGAACCTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCTGC TGGCTCCCTGTACACCTGTGTGAGTCTATCGTGTGGCCCGCCAGACCT TACTACGACATGGATTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCAAGTTTCTA GCGGAGGCGGAGGCAGCACCCATACCTGTCTCCATGTCTCTCTCTCC AGTGGCTGGCCCTTCCGTGTTTCTGTCTCCCTCCAAGCCTAAGGACACC CTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGAACCTGCGTGGTGGATGTGA AGCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGG AGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACC TACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACACAGGATTGGCTGAACG GCAAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTAT CGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGACAGCCAGGGAACCCAGGTT TACACCCTGCCTCCATGCGGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCC TGTGGTGCCTGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATG GGAGTCTAATGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACCTCCTGTG CTGGACTCCGACGGCTCATTTCTTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACA AGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGC AAA
197	LRC150016 LRR15 ojal de cadena pesada (TCR)	GAAGTGCAGCTGGTTTCACTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCT CTGTGAAGGTGTCTTGAAGGCTTCCGGCTACAAGTTCTCCAGCTACTG GATCGAGTGGGTCAAGCAGGCTCCTGGACAGGGACTCGAGTGGATCGGA GAGATCCTGCCTGGCTCTGACACCACCAACTACAACGAGAAGTTCAAGG ACCGGGCCACCTTCACCTCCGACACCTCTATCAACACCGCTACATGGA ACTGTCCCGCTGAGATCTGACGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGA GACAGAGGCAACTACAGAGCTTGGTTTGGCTACTGGGGCCAGGGCACAC

		TGGTCACAGTTTCTTCTGCAAGTACTAAGGGCCCTCTGTGTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTGGAACCTCGCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCGGCCTGTACTCTCTGTCTCTGTCTGTGACCGTGCCTTCCAGTCTCTGGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGAACCCAAGTCTGCGATAAGACCGGCGGATCTGAGGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGAGGATTGGTTTCAGCCTGGCGGCCTCTGAGACTGTCTTGTGTGGCTAGCGGCGACGTGCACAAGATCAACTTTCTCGGCTGGTACAGACAGGCCCCCTGGCAAAGAGAGAGAAGGTCCGCCACATCTCCATCGGCGACCAGACCGATTACGCCGACTCTGCCAAGGGCAGATTACCATCTCTCGGGACGAGTCCAAGAATGGTGTACCTGCAGATGAACCTCCCTGAAGCCTGAGGATACCGCCGTGTACTTCTGCCGGGCCTTCTCTCGGATCTACCCCTACGATTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTCACAGTTTCTAGCGGCGAGGCGGCTCTACCCATACCTGTCTCCATGTCTCTCTCCTCCAGTGGCTGGCCCATCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACCCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACGTGCGTGGTGATGTGAAGCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGCGGTGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAACCTCAAGTCTGTACCCTGCCTCCTAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTCTGTGCCGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTTCTCCTGGTGTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACAGGTTACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCTGGCAAG
198	LRC150016 LRR15 cadena ligera	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCCGCTCTGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGGACATCTCCAACCTACCTGAACCTGGTATCAGCAGAAACCTGGCGGCGCTGTGAAGTTCCCTGATCTACTACACCTCTCGGCTGCACTCCGGCGTGCCTCTAGATTTTCTGGCTCTGATCCGGCACCGACTATACCTTGACAATCTCCAGCCTGCAGCTGAGGACTTCGCTACCTACTTCTGCCAGCAAGGCGAGGCTCTGCCTTGGACATTTGGCGGCGGAACAAAGGTGGAAATCAAACGAACCTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCAAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAAAGTCTACGCTGCGCTGCGAAGTCAACATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
199	TPP-46956 LRR15 botón de cadena pesada (CD8)	GAGGTGCAGTTGGTCCAATCAGGAGCAGAAGTCAAAAAACCCGGTGCTTCCGTTAAAGTATCTTGCAAAGCTAGCGGGTACAAGTTCTCTTCTCTATTGGATCGAGTGGGTAAAGCAGGCACCTGGACAGGGTCTTGAATGGATAGGC GAAATCCTTCCCGGTAGCGACACCACAACTATGCTCAAAAGTTCCAAGATAGAGTTACTTTTCACTTCAGATACTTCCATATCTACTGCATATATGGA ACTGTCCCGTTTGAGGAGTGATGACACAGCAGTGTACTACTGTGCCCGTGACCGTGGAACCTACCGTGATGGTTCCGGCTATTGGGGTCAAGGTACAC TCGTAACAGTGAGCTCAGCAAGCACCAGGACCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACTTTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTGGAACCTCTG GCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTC CGGCCTGTACTCTCTGTCTCTGTCTGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTG GGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGAACCCAAGTCTGCGATAAGACCGGCGGATC TGAGGTACAGTGCTGGAATCAGGAGGCGGCTTGGTTTCAGCCAGGAGGCTACTTCCGCTCTCCTGCGCAGCAAGTGGGTTTACATTTACTGATTATG CTATAGGCTGGTTTTCGGCAAGCACCTGGTAAGGAACGCGAAGGTGTGTC ATGTATTCGCGTAAGCGACGGATCAACATACTATGCAGACAGTGTCAAA GGTAGATTTACTATTAGTCGTGACAGCTCAAAGAATACTCTGTACTTGC AAATGAATTCCTTTCGTGCCGAAGATACTGCCGTTTACTATTGCGCCGC AGGATCACTCTACACCTGCGTGCAGAGCATTGTTTGGCCTGGCAGGCCT TATTATGATATGGACTATTGGGGCCAAGGCACCTTGGTCACTGTTAGCT CTGGAGGCGGAGGCAGCACCCATACCTGTCTCCATGTCTGCTCCTCC AGTGGCTGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACC

		CTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGA AGCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGA AGTGACACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACC TACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAAGATTGGCTGAACG GCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTAT CGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGACAGCCAGGGAAACCCAGGTT TACACCCCTGCCTCCATGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCC TGTGGTGCCTGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATG GGAGTCTAATGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACACCTCCTGTG CTGGACTCCGACGGCTCATTTCTTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACA AGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGC AAA
200	TPP-46956 LRR15 ojal de cadena pesada (TCR)	GAGGTGCAGTTGGTCCAATCAGGAGCAGAAGTCAAAAAACCCGGTGCTT CCGTTAAAGTATCTTGCAAAGCTAGCGGGTACAAGTTCTTCTCTATTG GATCGAGTGGGTAAAGCAGGCACCTGGACAGGGTCTTGAATTGGATAGGC GAAATCCTTCCCGGTAGCGACACCACAACTATGCTCAAAAGTTCCAAG ATAGAGTTACTTTTCACTTCAGATACTTCCATATCTACTGCATATATGGA ACTGTCCCGTTTGAGGAGTGATGACACAGCAGTGTACTACTGTGCCCGT GACCGTGGAACCTACCGTGATGGTTCCGGCTATTGGGGTCAAGGTACAC TCGTAACAGTGAGCTCAGCAAGTACTAAGGGCCCTCTGTGTTCCCTCT GGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGC CTGGTCAAGGACTACTTTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGAACCTCTG GCGCTCTGACATCTGGCGTGACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCCTC CGGCCTGTACTCTCTGTCTCTGTCTGTGACCGTGCCCTCCAGCTCTCTG GGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTGAACCCAGTCTTCCGATAAGACCGGCGGATC TGAGGTGCAGCTGGTGGAACTCTGGCGGAGGATTGGTTTCAAGCTGGCGG TCTCTGAGACTGTCTTGTGTGGCTAGCGGCGACGTGCACAAGATCAACT TTCTCGGCTGGTACAGACAGGCCCCCTGGCAAAGAGAGAGAGAAGGTGCG CCACATCTCCATCGGCGACAGACCGATTACGCCGACTCTGCCAAGGGC AGATTCAACATCTCTCGGGACGAGTCCAAGAACATGGTGACCTGCAGA TGAATCCCTGAAGCCTGAGGATACCGCCGTGTACTTCTGCCGGGCCTT CTCTCGGATCTACCCCTACGATTATTGGGGCCAGGGCACCTTGGTCACA GTTTCTAGCGGCGGAGGCGGCTCTACCCATACCTGTCTCCATGTCTCTG CTCTCCAGTGGCTGGCCCATCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAGCCTAA GGACACCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG GATGTGAAGCAGGAGTCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACG GCGTGGAAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAA CTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACAGGATTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTG CTCTATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAACC TCAAGTCTGTACCCTGCCTCCTAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAG GTGTCCCTGTCTGTGCGGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCG TGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACACC TCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTTCTTCTGGTGTCCAAGCTGACA GTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGA TGACAGAGGCCCTGCACAACAGGTTCAACCAGAAGTCCCTGTCTCTGAG CCCTGGCAAG
201	TPP-46956 LRR15 cadena ligera	GACATCCAGATGACCCAGAGTCCCTCTAGTCTCTCAGCTTCCGTGGGG ACCGCGTCACTATAACTTGCCGTGCCTCACAAGACATATCAAACTACCT CAACTGGTATCAACAAAAGCCTGGAAGGCTCCTAAGTTTGTGATTTAT TACACTTCCAGGCTGGAGTCCGGTGTCCCATCCAGGTTACGCGGCAGTG GAAGCGGAACCGACTATACACTGACTATTTCTAGCTTGCAACCCGAGGA CTTTGCCACCTATTATTGCCAGCAAGGTAACGCCCTGCCGTGGACCTTC GGTGGCGGAACCAAGGTGGAATCAAGCGGACAGTGGCCGCACCGTCCG TGTTCTATCTTCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCAGCAGCCT TGTCGTGTGCCTGTGAACAACCTTCTACCCTCGGGAAGCCAAAGTGCAG TGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGA CCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGTCTCCACACTGAC CCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTGCGAAGTG ACCCATCAGGGCCTGTCTAGCCCTGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGCG AGTGC
202	TPP-46957 LRR15 botón de	GAGGTTTCAGTTGGTACAATCTGGAGCCGAGGTGAAAAACCAAGGTGCAA GCGTCAAGGTTTCTGCAAAGCTAGTGGGTACAAATTCAGTTTCATACTG GATAGAGTGGGTAAAGCAAGCTCCTGGACAAGGTTTGGAGTGGATTGGT

	cadena pesada (CD8)	GAAATCTTGCTGGCAGCGATACTACAACTACGCTCAGCAGTTTCAGG ACCGCGTAACATTACCTCTGATACATCTATATCAACTGCATATATGGA ACTTAGCAGGCTCAGGTCCGACGACACTGCCGTCTATTACTGCGCTCGG GATAGGGGGAATTATCGTGCTTGGTTTGGTTATTGGGGTCAAGGGACAC TGGTTACAGTTTCTTCAGCAAGCACCAAGGGACCCTCTGTGTTCCCTCT GGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGC CTGGTCAAGGACTACTTTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTG GCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTC CGGCCTGTAATCTCTGTCTCTGTGCTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTG GGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTGAACCCAAGTCTGCGATAAGACCGGCGGATC TGAGGTACAGCTGCTGGAATCAGGAGGCGGCTTGGTTACGCCAGGAGGC TCACTTCGGCTCTCTGCGCAGCAAGTGGGTTTACATTTACTGATTATG CTATAGGCTGGTTTCCGCAAGCACCTGGTAAGGAACGCGAAGGTGTGTC ATGTATTCGCGTAAGCGACGGATCAACATACTATGCAGACAGTGTCAA GGTAGATTTACTATTAGTCGTGACAGCTCAAAGAATACTCTGTACTTGC AAATGAATTCCCTTCGTGCCGAAGATACTGCCGTTTACTATTGCGCCGC AGGATCACTCTACACCTGCGTGCAGAGCATTGTTTGGCCTGCCAGGCCT TATTATGATATGGACTATTGGGGCCAAGGCACTTTGGTCACTGTTAGCT CTGGAGGCGGAGGCAGCACCCATACCTGTCTCCATGTCTGCTCTCTCC AGTGGCTGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACC CTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGA AGCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGA AGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCAC TACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGTCACCAGGATTGGCTGAACG GCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCTAT CGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGACAGCCAGGGAAACCCAGGTT TACACCTGCGCTCCATGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCC TGTGGTGCCTGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATG GGAGTCTAATGGCCAGCCTGAGAACAATAACAAGACCACACTCTCTGTG CTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGACACA AGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGC AAA
203	TPP-46957 LRR15 ojal de cadena pesada (TCR)	GAGGTTTCAGTTGGTACAATCTGGAGCCGAGGTGAAAAACCAGGTGCAA GCGTCAAGGTTTCTGCAAGAGCTAGTGGGTACAAATTCAGTTCATACTG GATAGAGTGGGTAAAGCAAGCTCCTGGACAAGGTTTGGAGTGGATTGGT GAAATCTTGCTGGCAGCGATACTACAACTACGCTCAGCAGTTTCAGG ACCGCGTAACATTACCTCTGATACATCTATATCAACTGCATATATGGA ACTTAGCAGGCTCAGGTCCGACGACACTGCCGTCTATTACTGCGCTCGG GATAGGGGGAATTATCGTGCTTGGTTTGGTTATTGGGGTCAAGGGACAC TGGTTACAGTTTCTTCAGCAAGTACTAAGGGCCCTCTGTGTTCCCTCT GGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGC CTGGTCAAGGACTACTTTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTG GCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTC CGGCCTGTAATCTCTGTCTCTGTGCTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTG GGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTGAACCCAAGTCTGCGATAAGACCGGCGGATC TGAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGAGGATTGGTTACGCTGGCGGC TCTCTGAGACTGTCTTGTGTGGCTAGCGGCGACGTGCACAAGATCAACT TTCTCGGCTGGTACAGACAGGCCCTGGCAAAGAGAGAGAGAAGGTGCG CCACATCTCCATCGGCGACAGACCGATTACGCCACTCTGCCAAGGGC AGATTACCATCTCTCGGGACGAGTCCAAGAATGGTGTACCTGCAGA TGAACCTCCTGAAGCCTGAGGATACCGCGTGTACTTCTGCCGGGCCTT CTCTCGGATCTACCCCTACGATTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACA GTTTCTAGCGGCGGAGGCGGCTCTACCCATACCTGTCTCCATGTCTCTG CTCTCCAGTGGCTGGCCATCCGTGTTTCTGTTCCTCCAAAGCCTAA GGACACCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG GATGTGAAGCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACG GCGTGGAAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAA CTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCTGCACAGGATTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTG CTCTATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAACC TCAAGTCTGTACCCTGCCTCCTAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAG GTGTCCCTGTCTGTGCCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCG TGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAATAACAAGACCACACC TCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCTGGTGTCCAAGCTGACA

		GTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACAGGTTACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAG CCCTGGCAAG
204	TPP-46957 LRR15 cadena ligera	GATATTCAGATGACACAATCCCCTAGCAGTCTCAGTGCCTCAGTAGGGG ACCGCGTCACAATAACATGTAGAGCCTCCCAGGATATTTCTAACTACTT GAACGGTACCAGCAAAAGCCCGGTAAAGCCCTAAATTCCTTATTTAC TACACAAGCCGATTGCACTCTGGTGTACCATCCAGGTTAGTGGGAAGCG GCTCTGGTACAGATTACACACTGACCATTTCATCCCTGCAACCAGAGGA TTTCGCCACATATTACTGCCAACAGGGAAACGCCCTCCCTTGACCTTT GGTGGGGGAACATAAGTTGAGATCAAGCGGACAGTGGCCGACCGTCCG TGTTTCATCTTCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCCTC TGTCGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCTCGGGAAGCCAAGGTGCAG TGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGA CCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGTCTCCACACTGAC CCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTGCGCAAGTG ACCCATCAGGGCCTGTCTAGCCCTGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCG AGTGC
205	TPP-46958 LRR15 botón de cadena pesada (CD8)	GAGGTGCAGCTTGTTCAAAGCGGTGCAGAGGTTAAGAAGCCTGGAGCTA GCGTAAAAGTGTCTGCAAAGCTAGTGGGTATAAGTTCTCTAGCTACTG GATCGAGTGGGTGAAACAAGCCCCAGGGCAGGGGTTGGAGTGGATTGGA GAAATACTCCCCGGATCAGACGCCACTAACTATGCACAGAAGTTTCAAG ACAGGGTTACCTTCACATCAGACACATCCATATCAACCGCATATATGGA GTTGTCCAGGCTGCGGAGCGACGACACCGCTGTCTATTATTTGTGCCAGG GACCGGGGGAACACTACAGGCTTGTTTGGGTACTGGGGACAGGGTACAC TCGTACAGTGTCTCCGCAAGCACCAGGACCTCTGTGTTCCCTCT GGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGC CTGGTCAAGGACTACTTTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTGGAACCTCTG GCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACCTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTC CGGCCTGTAATCTCTGTCTGTCTGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTG GGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTGGAAACCAAGTCTGCGATAAGACCCGGCGGATC TGAGGTACAGCTGCTGGAATCAGGAGGCGGCTTGTTTACGCCAGGAGGC TCACTTCGGCTCTCTGCGCAGCAAGTGGGTTTACATTTACTGATTATG CTATAGGCTGGTTTCGGCAAGCACCTGGTAAGGAACGCGAAGGTGTGTC ATGTATTCGCGTAAGCGACGGATCAACATACTATGCAGACAGTGTCAA GGTAGATTTACTATTAGTCGTGACAGCTCAAAGAATACTCTGTACTTGC AAATGAATTCCTTCTGTGCGGAAGATACTGCCGTTTACTATTGCGCCGC AGGATCACTCTACACCTGCGTGCAGAGCATTGTTTGGCCTCGGCGGCT TATTATGATATGGACTATTGGGGCCAAGGCACTTTGGTCACTGTTAGCT CTGGAGGCGGAGGCAGCACCCATACCTGTCTCCATGTCTCTCTCTCC AGTGGCTGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACC CTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGA AGCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGA AGTGCACAACGCGCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACC TACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACACAGGATTGGCTGAACG GCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCTAT CGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGACAGCCAGGGAAACCCAGGTT TACACCTGCTCTCATGCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCC TGTGGTGCCTGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATG GGAGTCTAATGGCCAGCCTGAGAACAATAACAAGACACACCTCTGTG CTGGACTCCGACGGCTCATCTTCTCTGTAAGCTGACAGTGGACG AGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGC AAA
206	TPP-46958 LRR15 ojal de cadena pesada (TCR)	GAGGTGCAGCTTGTTCAAAGCGGTGCAGAGGTTAAGAAGCCTGGAGCTA GCGTAAAAGTGTCTGCAAAGCTAGTGGGTATAAGTTCTCTAGCTACTG GATCGAGTGGGTGAAACAAGCCCCAGGGCAGGGGTTGGAGTGGATTGGA GAAATACTCCCCGGATCAGACGCCACTAACTATGCACAGAAGTTTCAAG ACAGGGTTACCTTCACATCAGACACATCCATATCAACCGCATATATGGA GTTGTCCAGGCTGCGGAGCGACGACACCGCTGTCTATTATTTGTGCCAGG GACCGGGGGAACACTACAGGCTTGTTTGGGTACTGGGGACAGGGTACAC TCGTACAGTGTCTCCGCAAGTACTAAGGGCCCTCTGTGTTCCCTCT GGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGC CTGGTCAAGGACTACTTTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTGGAACCTCTG GCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACCTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTC CGGCCTGTAATCTCTGTCTGTCTGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTG

		GGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTGAACCCAAAGTCTGCGATAAGACCGGCGGATC TGAGGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGAGGATTGGTTTACGCTGGCGGC TCTCTGAGACTGTCTTGTGTGGCTAGCGGCGACGTGCACAAGATCAACT TTCTCGGCTGGTACAGACAGGCCCTGGCAAAGAGAGAGAAGGTTCGC CCACATCTCCATCGGCGACCAGACCGATTACGCCGACTCTGCCAAGGGC AGATTACCATCTCTCGGGACGAGTCCAAGAACATGGTGTACCTGCAGA TGAACCTCCTGAAGCCTGAGGATACCGCCGTGTACTTCTGCCGGGCCTT CTCTCGGATCTACCCCTACGATTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACA GTTTCTAGCGGCGGAGGCGGCTCTACCCATACCTGTCTCCATGTCTTG CTCCTCCAGTGGCTGGCCCATCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAA GGACACCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG GATGTGAAGCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACG GCGTGGAAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAA CTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTG CTCCTATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAACC TCAAGTCTGTACCCTGCCCTCCTAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACAG GTGTCCCTGTCTGTGCCGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCG TGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACACTACAAGACCACACC TCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTCCTGGTGTCCAAGCTGACA GTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACAGGTTACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAG CCCTGGCAAG
207	TPP-46958 LRRC15 cadena ligera	GATATTGAGATGACACAATCCCCTAGCAGTCTCAGTGCCTCAGTAGGGG ACCGCGTCAACAATAACATGTAGAGCCTCCAGGATATTCTTAACACTT GAACTGGTACCAGCAAAAGCCCGGTAAAGCCCTAAATTCCCTATTTAC TACACAAGCCGATTGCACTCTGGTGTACCATCCAGGTTTAGTGGAAGCG GCTCTGGTACAGATTACACACTGACCATTTTCATCCCTGCAACCAGAGGA TTTCGCCACATATTACTGCCAACAGGGAAACGCCCTCCCTTGACCTTT GGTGGGGGAACATAAGTTGAGATCAAGCGGACAGTGGCCGACCGTCCG TGTTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCCTC TGTCGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAG TGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGA CCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGTCTCCACACTGAC CCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTGCGAAGTG ACCCATCAGGGCCTGTCTAGCCCTGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCG AGTGC
208	TPP-46959 LRRC15 botón de cadena pesada (CD8)	GAGGTGCAGTTGGTCCAATCAGGAGCAGAAGTCAAAAAACCCGGTGCTT CCGTTAAAGTATCTTGCAAAGCTAGCGGGTACAAGTTCTCTCTCTATTG GATCGAGTGGGTAAAGCAGGCACCTGGACAGGGTCTTGAAATGGATAGGC GAAATCCTTCCCGGTAGCGACACCACAACCTATGCTCAAAAGTTCCAAG ATAGAGTTACTTTCACTTCAGATACTTCCATATCTACTGCATATATGGA ACTGTCCCGTTTGAGGAGTGATGACACAGCAGTGTACTACTGTGCCCT GACCGTGGAACTACCGTGCATGGTTCCGGCTATTGGGGTCAAGGTACAC TCGTAACAGTGAGCTCAGCAAGCACCAAGGGACCCCTCTGTGTTCCCTCT GGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGC CTGGTCAAGGACTACTTTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGAAGTCTG GCGCTCTGACATCTGGCGTGACACCTTTCAGCTGTGCTGCAGTCTCTC CGGCCTGTACTCTCTGTCTCTGTGCTGACCGTGCCCTCCAGCTCTCTG GGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTGAACCCAAAGTCTGCGATAAGACCGGCGGATC TGAGGTACAGCTGCTGGAATCAGGAGGCGGCTTGGTTTACGCCAGGAGGC TCACTTCGGCTCTCTGCGCAGCAAGTGGGTTTACATTTACTGATTATG CTATAGGCTGGTTTTCCGCAAGCACCTGGTAAGGAACGCGAAGGTGTGTC ATGTATTCGCGTAAGCGACGGATCAACATACTATGCAGACAGTGTCAAA GGTAGATTTACTATTAGTCTGTGACAGCTCAAAGAATACTCTGTACTTGC AAATGAATTCCCTTCGTGCCGAAGATACTGCCGTTTACTTGTGCTCCGC AGGATCACTCTACACCTGCGTGACAGCATTGTTTGGCCTGCCAGGCCCT TATTATGATATGGACTATTGGGGCCAAGGCACCTTGGTCACTGTTAGCT CTGGAGGCGGAGGCAGCACCCATACCTGTCTCCATGTCTGCTCCTCC AGTGGCTGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACC CTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGA AGCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGACGCGGCGTGA AGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACC TACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACG GCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCTAT

		CGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGACAGCCAGGGAACCCAGGTT TACACCCGTGCTCCATGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCC TGTGGTGCCTGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATG GGAGTCTAATGGCCAGCCTGAGAACAACATAAGACACACCTCCTGTG CTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACA AGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGC AAA
209	TPP-46959 LRR15 ojal de cadena pesada (TCR)	AGGTGCAGTTGGTCCAATCAGGAGCAGAAGTCAAAAAACCCGGTGCTTC CGTTAAAGTATCTTGCAAAGCTAGCGGGTACAAGTTCTCTTCTATTGG ATCGAGTGGGTTAAGCAGGCACCTGGACAGGGTCTTGAAATGGATAGGCG AAATCCTTCCCCGGTAGCGACACCACAAACTATGCTCAAAAGTTCCAAGA TAGAGTTACTTTCACTTCAGATACTTCCATATCTACTGCATATATGGAA CTGTCCCGTTTGGAGAGTGATGACACAGCAGTGTACTACTGTGCCCGTG ACCGTGGAAACTACCGTGCATGGTTCGGCTATTGGGGTCAGGGTACACT CGTAACAGTGAGCTCAGCAAGTACTAAGGGCCCCCTCTGTGTTCCCTCTG GCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCC TGGTCAAGGACTACTTTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTGGAAGTCTGG CGCTCTGACATCTGGCGTGACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCCTCC GGCCTGTACTCTCTGTCTCTGTGCTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGG GAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAA GGTGGACAAGAGAGTGAACCCAAGTCCCTGCGATAAGACCGGCGGATCT GAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGAGGATTGGTTCAGCCTGGCGGCT CTCTGAGACTGTCTTGTGTGGCTAGCGGCGACGTGCACAAGATCAACTT TCTCGGCTGGTACAGACAGGCCCTGGCAAAGAGAGAGAGAAGGTGCGC CACATCTCCATCGGCGACCAGACCGATTACGCCGACTCTGCCAAGGGCA GATTCACCATCTCTCGGGACGAGTCCAAGAACATGGTGTACCTGCAGAT GAACCTCCCTGAAGCCTGAGGATACCGCCGTGTACTTCTGCCGGGCCCTT TCTCGGATCTACCCCTACGATTATTGGGGCCAGGGCACCTTGGTTCACAG TTTCTAGCGGCGGAGGCGGCTCTACCCATACCTGTCTCTCCATGTCTGCT TCCTCCAGTGGCTGGCCCATCCGTGTTTCTGTTCCTCCAAGCCTAAG GACACCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGG ATGTGAAGCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGG CGTGGAAAGTGACACAAGCCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGACAGTACAAC TCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACACAGGATTGGC TGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGC TCCTATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAACCT CAAGTCTGTACCCTGCCTCCTAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGG TGTCCCTGTCTGTGCCGTGAAGGGCTTCTACCCCTTCCGATATCGCCGT GGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAATAAGACCACACCT CCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCTGTTGTTCCAAGTGCACAG TGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTGCTCCGTGAT GCACGAGGCCCTGCACAACAGGTTACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGC CCTGGCAAG
210	TPP-46959 LRR15 cadena ligera	GACATCCAGATGACCCAGAGTCCCTCTAGTCTCTCAGCTTCCGTGGGGG ACCGCGTCACTATAAATTGCCGTGCCTCACAAGACATATCAAACACCT CAACTGGTATCAACAAAAGCCTGGAAAAGCTCCTAAGTTTTGATTTAT TACACTTCCAGGCTGGAGTCCGGTGTCCCATCCAGGTTACGCGGCAGTG GAAGCGGAACCGACTATACACTGACTATTTCTAGCTTGCAACCCGAGGA CTTTGCCACCTATTATTGCCAGCAAGGTAACGCCCTGCCCTGGACCTTC GGTGGCGGAACCAAGGTGGAAATCAAGCGGACAGTGGCCGACCGTCCG TGTTCACTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCCTC TGTCGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAG TGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGA CCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGTCTCCACACTGAC CCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCCTGCGAAGTG ACCCATCAGGGCCTGTCTAGCCCTGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGCG AGTGC
211	TPP-46960 LRR15 botón de cadena pesada (CD8)	GAGGTGCAGTTGGTCCAATCAGGAGCAGAAGTCAAAAAACCCGGTGCTT CCGTTAAAGTATCTTGCAAAGCTAGCGGGTACAAGTTCTCTTCTATTG GATCGAGTGGGTTAAGCAGGCACCTGGACAGGGTCTTGAAATGGATAGGC GAAATCCTTCCCCGGTAGCGACACCACAACTATGCTCAAAAGTTCCAAG ATAGAGTTACTTTCACTTCAGATACTTCCATATCTACTGCATATATGGA ACTGTCCCGTTTGGAGAGTGATGACACAGCAGTGTACTACTGTGCCCGT GACCGTGGAAACTACCGTGCATGGTTCGGCTATTGGGGTCAGGGTACAC TCGTAACAGTGAGCTCAGCAAGCACAAGGGACCCCTCTGTGTTCCCTCT

		GGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGC CTGGTCAAGGACTACTTTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTGGAACCTCTG GCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCCTC CGGCCTGTACTCTCTGTCTCTGTCTGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTG GGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTGAACCCAAGTCTGCGATAAGACCGGCGGATC TGAGGTACAGCTGCTGGAATCAGGAGGCGGCTTGGTTTACGCCAGGAGGC TCACTTCGGCTCTCTCTGCGCAGCAAGTGGGTTTACATTTACTGATTATG CTATAGGCTGGTTTTCGGCAAGCACCTGGTAAGGAACGCGAAGGTGTGTC ATGTATTTCGCGTAAGCGACGGATCAACATACTATGCAGACAGTGTCAAA GGTAGATTACTATTAGTCGTGACAGCTCAAAGAATACTCTGTACTTGC AAATGAATTCCCTTTCGTGCCGAAGATACTGCCGTTTACTATTGCGCCGC AGGATCACTCTACACCTGCGTGCAGAGCATTGTTTGGCCTGCCAGGCCCT TATTATGATATGGACTATTGGGGCCAAGGCACCTTTGGTCACTGTTAGCT CTGGAGGCGGAGGCAGACCCATACCTGTCTCCATGTCTGTCTCTCTCC AGTGGCTGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACC CTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGGA AGCAGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGA AGTGACACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACC TACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCCAGGATTGGCTGAACG GCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTAT CGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGACAGCCAGGGAAACCCAGGTT TACACCTGCCTCCATGCCGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCC TGTGGTGCCTGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCGTGGAATG GGAGTCTAATGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACCTCCTGTG CTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACA AGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGC AAA
212	TPP-46960 LRR15 ojal de cadena pesada (TCR)	GAGGTGCAGTTGGTCCAATCAGGAGCAGAAGTCAAAAAACCCGGTGCTT CCGTTAAAGTATCTTGCAAAGCTAGCGGGTACAAGTTCTCTTCTCTATTG GATCGAGTGGGTAAAGCAGGCACCTGGACAGGGTCTTGAATGGATAGGC GAAATCCTTCCCGGTAGCGACACCACAACTATGCTCAAAAGTTCCAAG ATAGAGTTACTTTCACTTCACTTCACTTCACTTCACTTCACTTCACTTCA ACTGTCCCGTTTGAGGAGTGATGACACAGCAGTGTACTACTGTGCCCCGT GACCGTGGAACTACCGTGCATGGTTCGGCTATTGGGGTCAGGGTACAC TCGTAACAGTGAGCTCAGCAAGTACTAAGGGCCCCCTCTGTGTTCCCTCT GGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGC CTGGTCAAGGACTACTTTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTG GCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCTC CGGCCTGTACTCTCTGTCTCTGTCTGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTG GGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTGAACCCAAGTCTGCGATAAGACCGGCGGATC TGAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGAGGATTGGTTTACGCTGGCGGC TCTCTGAGACTGTCTGTGTGGCTAGCGGCGACGTGCACAAGATCAACT TTCTCGGCTGGTACAGACAGGCCCTGGCAAAGAGAGAGAGAAGGTGCG CCACATCTCCATCGGCGACAGACCGATTACGCCGACTCTGCCAAGGGC AGATTACCATCTCTCGGGACGAGTCCAAGAACATGGTGTACTCTGCAGA TGAACCTCCCTGAAGCCTGAGGATACCGCCGTGTACTTCTGCCGGGCCTT CTCTCGGATCTACCCCTACGATTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTCACA GTTTCTAGCGGCGGAGGCGGCTCTACCCATACCTGTCTCCATGTCTCTG CTCTCCAGTGGCTGGCCCATCCGTGTTTCTGTTCCTCCAAAGCCTAA GGACACCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG GATGTGAAGCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACG GCGTGGAAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAA CTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCCAGGATTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTG CTCCTATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAACC TCAAGTCTGTACCCTGCCCTCTAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAG GTGTCCCTGTCTGTGCCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCG TGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAGACCAACC TCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCTGTGTCCAAGCTGACA GTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACAGGTTTACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAG CCCTGGCAAG

213	TPP-46960 LRRC15 cadena ligera	GACATACAGATGACTCAGTCTCCATCTTCCCTTTCCGCTTCTGTGGGTG ATCGAGTAACAATTACATGCCGGGCATCACAGGATATTTCTAACTATCT TAATTGGTATCAACAAAAACCAGGTAAGGCTCCAAAGTTTCTGATCTAT TATACCTCTCGGCTGAACAGTGGTGTCCCCAGTAGGTTACAGCGGTAGTG GCAGCGGAAGTACTACACCTGACCATTTCTTCTCTGCAACCCGAAGA TTTTTGCAACCTACTATTGTCAACAAGGCAACGCTCTTCCCTGGACCTTT GGCGGAGGCACAAAGGTCGAAATAAAACGGACAGTGGCCGCACCGTCCG TGTTCTATCTTCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCCTC TGTCGTGTGCTGCTGAACAACCTTCTACCTCGGGAAGCCAAGGTGCAG TGGAAGTGGACAATGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGA CCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGTCTCCACACTGAC CCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTGCGAAGTG ACCCATCAGGGCCTGTCTAGCCCTGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGCG AGTGC
214	TPP-47826 LRRC15 botón de cadena pesada (CD8)	GAGGTGCAGCTTGTTCAAAGCGGTGCAGAGGTTAAGAAGCCTGGAGCTA GCGTAAAGTGTCTGCAAGCTAGTGGGTATAAGTTCTCTAGCTACTG GATCGAGTGGGTGAAACAAGCCCCAGGGCAGGGGTTGGAGTGGATTGGA GAAATACTCCCCGGATCAGACGCCACTAACTATGCACAGAAGTTTCAAG ACAGGGTTACCTTTCACATCAGACACATCCATATCAACGCATATATGGA GTTGTCCAGGCTGCGGAGCGACGACACCGCTGTCTATTATTGTGCCAGG GACCGGGGGAACCTACAGGCTTGTTTGGGTACTGGGGACAGGGTACAC TCGTACAGTGTCTCCGCAAGCACCAGGGACCCCTCTGTGTTCCCTCT GGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGC CTGGTCAAGGACTACTTCTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTGGAACCTCTG GCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACCTTTCAGCTGTGCTGCAGTCTCTC CGGCCTGTACTCTCTGTCTCTGTCTGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTG GGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTGGAAACCAAGTCTGCGATAAGACCGGCGGATC TGAGGTACAGCTTGGAATCAGGAGGCGGCTTGTTTACGCCAGGAGGC TCACTTCGGCTCTCCTGCGCAGCAAGTGGGTTTACATTAGCTGATTATG CTATAGGCTGGTTTTCGGCAAGCACCTGGTAAGGAACGCGAAGGTGTGTC ATGTATTGCGTAAGCGACGGATCAACATACTATGCAGACAGTGTCAAA GGTAGATTTACTATTAGTCGTGACAGCTCAAAGAATACTCTGTACTTGC AAATGAATTCCTTTCGTGCCGAAGATACTGCCGTTTACTATTGCGCCGC AGGATCACTCTACACCTGCGTGCAGAGCATGTTTGGCCTGCCAGGCCT TATTATGATATGGACTATTGGGGCCAAGGCACCTTGGTCACTGTTAGCT CTGGAGGCGGAGGCAGCACCCATACCTGTCTCCATGTCTGTCTCTCTCC AGTGGCTGGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACC CTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGA AGCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGA AGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACC TACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACACAGGATTGGCTGAACG GCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCCTGCTCTAT CGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGACAGCCAGGGAAACCCAGGTT TACACCCTGCCTCCATGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCC TGTGGTGCCTGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATG GGAGTCTAATGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACCACACCTCCTGTG CTGGACTCCGACGGCTCATTTCTTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACA AGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTGTCTGTCAGTGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGC AAA
215	TPP-47826 LRRC15 ojal de cadena pesada (TCR)	GAAGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCCGAAGTTAAGAAACCAGGGGCCCT CTGTTAAAGTAAGTTGCAAGGCTTCCGGTTACAAGTTTCAAGCTACTG GATCGAGTGGGTCAAGCAGGCCCCAGGCCAAGGGTTGGAAATGGATAGGA GAGATCCTTCCAGGGAGCGATGCCACAACTACGCCCAAAAATTCCAGG ACAGGGTTACTTTTACTAGTGACACTTCCATATCAACAGCCTATATGGA GCTGTCCCGATTGCGCTCCGATGATACTGCCGTGTACTATTGCGCCAGG GATAGAGGCAATTACCGCGCATGGTTTGGATACTGGGGGCAGGGGAACAC TTGTGACAGTTAGCTCCGCAAGCACCAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCT GGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGC CTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAG GCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCTC AGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTTGAACCAAAAAGCTGTGATAAAACCGGAGGTTT AGACGTGCAGTTGGTGGAACTCTGGAGGCGGTGTTGTGACAGCCCGGGC TCTTTGAGACTCTCATGTGTCGCCAGCGGCTACGTACACAAGATCAATT

		TTTATGGCTGGTATAGGCAAGCTCCCGGTAAAGAGCGCGAGAAAGTCGCTCATATTAGCATCGGAGATCAGACTGACTACGCCGACTCCGCTAAAGGGCGCTTCACCATATCTAGGGATGAATCAAAGAACACTGTGTATCTCCAGATGAATCTCTCCGCCAGAGGATACTGCCGCTTACTATTGTCGTGCTCTTCCCCGTATATGGCCTTATGATTACTGGGGACAGGGGACATTGGTTACTGTGAGTTCTGGTGGCGGAGGATCTACCCACACCTGTCTCCATGCCCTGCTCCACCCGTGGCCGGCCCTTCCGTGTTCTGTTTCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGATGTGAAGCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAAAAGACCATCTCTAAGGCTAAGGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAAGTCTGTACACTGCCCTCTAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTCTTGCGCCGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCTGGTGTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTCGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCGGTTACCCAGAAATCCCTGTCTCTGTCCCTGGCAAG
216	TPP-47826 LRRC15 cadena ligera	GATATTACAGATGACACAATCCCCTAGCAGTCTCAGTGCCTCAGTAGGGACCGCGTCACAATAACATGTAGAGCCTCCAGGATATTTCTAACTACTTGAAGTGGTACCAGCAAAAGCCCGGTAAAGCCCTAAATTCCTTATTTACTACACAAGCCGATTGCACCTCTGGTGTACCATCCAGGTTTAGTGGAAGCGGCTCTGGTACAGATTACACACTGACCATTTCATCCCTGCAACCAGAGGATTTCCGCCACATATTACTGCCAACAGGGAAACGCCCTCCCTTGGACCTTTGGTGGGGAACTAAAGTTGAGATCAAGCGGACAGTGCCCGCACCGTCCGTGTTTCATCTTCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCCTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGTCTCCACACTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAGGGCCTGTCTAGCCCTGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGCGAGTGC
217	TPP-49058 LRRC15 botón de cadena pesada (CD8)	GAGGTGCAGTTGGTCCAATCAGGAGCAGAAGTCAAAAAACCCGGTGCTTCCGTTAAAGTATCTTGCAAAGCTAGCGGGTACAAGTTCTCTTCTCTATTGGATCGAGTGGGTAAAGCAGGCACCTGGACAGGGTCTTGAATGGATAGCGAAATCCTTCCCGGTAGCGACACCACAACTATGCTCAAAAGTTCCAAGATAGAGTTACTTTCACTTCAGATACTTCCATATCTACTGCATATATGGAACTGTCCCGTTTGAGGAGTGATGACACAGCAGTGTACTACTGTGCCCGTGACCGTGAAACTACCGTGCATGGTTCGGCTATTGGGGTCAGGGTACACTCGTAACAGTGAGCTCAGCAAGCACCAAGGGACCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACTTTTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTCTGGAATCTGCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACCTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTCTCGGCCGTACTCTCTGTCTCTGTCTGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGAAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGAACCCAAGTCTGCGATAAGACCGGCGGATCTGAGGTACAGCTGCTGGAATCAGGAGGCGCTTGGTTACGCCAGGAGGCTCACTTCGGCTCTCTTGGCGCAGCAAGTGGGTTTACATTTACTGATTATGCTATAGGCTGGTTTTCGGCAAGCACCTGGTAAGGAACGCGAAGGTGTGTATGTATTTCGCGTAAGCGACGGATCAACATACTATGCAGACAGTGTCAAAAGGTAGATTTACTATTAGTCGTGACAGCTCAAAGAATACTCTGTACTTTGCAATGAATTCCTTTCGTGCCGAAGATACTGCCGTTTACTATTGCGCCGAGGATCACTCTACACCTGCGTGCAGAGCATTGTTTGGCCTGCCAGGCCTTATTATGATATGGACTATTGGGGCCAAGGCATTTGGTCACTGTTAGCTCTGGAGCGGAGGCAGCACCCATACCTGTCTCCATGTCTCTGCTCTCTCCAGTGGCTGGCCCTTCCGTGTTTCTGTCTCCCTCAAAGCCTAAGGACACCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAAGCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACAGGATTGGCTGAACGCAAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGTCTCTATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGACAGCCAGGGAACCCAGGTTTACACCCCTGCCTCCATGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGAGTCTAATGGCCAGCTGAGAACAACCTACAAGACCACCTCCTGTG

		CTGGACTCCGACGGCTCATTCCTCCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACA AGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGC AAA
218	TPP-49058 LRR15 ojal de cadena pesada (TCR)	GAGGTGCAGTTGGTCCAATCAGGAGCAGAAGTCAAAAAACCCGGTGCTT CCGTTAAAGTATCTTGCAAAGCTAGCGGGTACAAGTCTCTTCTCTATTG GATCGAGTGGGTAAAGCAGGCACCTGGACAGGGTCTTGAATGGATAGGC GAAATCCTTCCCGGTAGCGACACCACAACTATGCTCAAAAGTTCCAAG ATAGAGTTACTTTCACTTCAGATACTTCCATATCTACTGCATATATGGA ACTGTCCCGTTTGAGGAGTGATGACACAGCAGTGTACTACTGTGCCCGT GACCGTGAAACTACCGTGCATGGTTCGGCTATTGGGGTCAGGGTACAC TCGTAACAGTGAGCTCAGCAAGCACCAGGGACCTCTGTGTTCCCTCT GGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGC CTGGTCAAGGACTACTTTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTGGAAGTCTG GCGCTCTGACATCTGGCGTGACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCCTC CGGCTGTACTCTCTGTCTCTGTGCTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTG GGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTGAACCAAAAAGCTGTGACAAGACTGGTGGCTC AGACGTACAATTGGTTGAAAGTGGTGGGGCGTAGTCCAGCCCGGAGGC AGCCTCCGACTTTCTGCGTCGCATCTGGATACGTCCATAAACTCAACT TTTACGGCTGGTACAGACAAGCACCAGGGAAGAGCGGGAAAAAGTTGC CCACATATCCATTGGCGACCAGACAGATTATGCCGACAGCGCCAAGGGT CGATTTACTATAAGTCGGGACGAATCAAAGAATACTGTGTATCTCCAGA TGAACAGTCTTCGACCTGAAGACACCGCCGCTTATTATTGTAGGGCTTT GTCCAGGATCTGGCCATACGATTACTGGGGGCAAGGGACACTCGTAACC GTTAGTTCTGGTGGCGGAGGATCTACCCACACCTGTCTCCATGCCCTG CTCCACCGTGGCCGGCCCTTCCGTGTTCTGTTTCTCCAAAGCCTAA GGACACCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG GATGTGAAGCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACG GCGTGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAA CTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCCAGGATTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTG CCCCATCGAAAAGACCATCTCTAAGGCTAAGGGCCAGCCTCGCGAGCC TCAAGTCTGTACACTGCCCTCTAGCCGGGAAGAGATGCAAGAAGCAG GTGTCCCTGTCTTGCGCCGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCG TGGAATGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACAACCC TCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCTGGTGTCCAAGCTGACA GTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTCTGTCTGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCGGTTACCCAGAAATCCCTGTCTCTGTCT CCCTGGCAAG
219	TPP-49058 LRR15 cadena ligera	GACATCCAGATGACCCAGAGTCCCTCTAGTCTCTCAGCTTCCGTGGGGG ACCGCGTCACTATAACTTGCCGTGCCTCACAAGACATATCAAACCTACCT CAACTGGTATCAACAAAAGCCTGGAAGGCTCCTAAGTTTGTATTTAT TACACTTCCAGGCTGGAGTCCGGTGTCCATCCAGTTTACGCGGCAGTG GAAGCGGAACCGACTATACACTGACTATTTCTAGCTTGCAACCCGAGGA CTTTGCCACCTATTATTGCCAGCAAGGTAACGCCCTGCCCTGGACCTTC GGTGGCGGAACCAAGGTGAAATCAAGCGGACAGTGGCCGACCGTCCG TGTTCACTTCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCCTC TGTCGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAG TGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGCTGTGA CCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGTCTCCCACTGAC CCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTG ACCCATCAGGGCCTGTCTAGCCCTGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGCG AGTGC
220	C _{H1} con A141D	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTADLGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSC
221	IgG1 CH2 WT (IMGT) alternativo	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAK
222	IgG1 CH2 Fc- nulo (IMGT) alternativo	APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAK

Ejemplo 2: Prueba *in vitro* de las proteínas de unión a LM1486

Se demostró la actividad de las nuevas proteínas de unión a LM1486 (CD20) descritas en la presente.

5

Citólisis *in vitro*

Método

Se realizó un ensayo para medir la citólisis de LM1486 en comparación con los activadores de CD3 conocidos. El ensayo se realizó durante 4 días con una línea OCI-Ly18 CD20+ DLBCL y PBMC a una relación E:T de 5:1. La supervivencia de células B diana se evaluó mediante citometría de flujo.

15

Resultados

Las **Figuras 1A y 1B** muestran una potente citólisis *in vitro* por LM1486 en comparación con los activadores de CD3 convencionales. La **Figura 1A** muestra la actividad citolítica *in vitro* de los activadores de LM1486 y de CD3 con acoplamiento monovalente o bivalente a CD20. La **Figura 1B** muestra las EC₅₀ correspondientes en el ensayo de citólisis *in vitro*.

25 Comparación de la activación de células T CD4 y células T CD8 con activador de CD3 conocido

Método

Al final del ensayo de citólisis se evaluó el estado de activación de células T mediante citometría de flujo.

Resultados

Se indujo un perfil de activación de células T sesgadas por CD8 mediante LM1486 en comparación con los activadores de CD3 convencionales. La **Figura 1C** muestra los perfiles de activación de células T CD4 correspondientes como % de células que expresan CD25 en la superficie celular. La **Figura 1D** muestra los perfiles de activación de células T CD8 correspondientes como % de células que expresan CD25.

Comparación de los perfiles de liberación de citocinas con los activadores de CD3 conocidos

20 Método

Se midieron los perfiles de liberación de citocinas en el sobrenadante de un experimento de citólisis *in vitro* usando un ensayo multiplex.

25 Resultados

Las **Figuras 2A-2D** muestran los perfiles de liberación de citocinas *in vitro* de LM1486 en comparación con los activadores de CD3 convencionales: IL-6 (**Figura 2A**), IL-10 (**Figura 2B**), TNF- α (**Figura 2C**) e IL-17A (**Figura 2D**). Los resultados muestran que LM1486 indujo niveles mucho más bajos de citocinas en comparación con el activador bivalente de CD3xCD20 (**Figura 26A**) y niveles similares al activador monovalente de CD3xCD20.

10 Citólisis in vitro en diferentes líneas celulares CD20+ B

Método

La actividad citolítica *in vitro* de LM1486 se midió con diferentes líneas celulares B CD20+ incubadas con las PBMC en una relación E:T de 5:1. El ensayo se realizó durante 3 a 4 días y se evaluó la supervivencia de células B diana mediante citometría de flujo.

Resultados

La **Figura 3** muestra la potente actividad citolítica *in vitro* de LM1486 a través de una matriz de líneas de células B que expresan diversos niveles de densidad del antígeno CD20 y también muestra la ausencia de correlación entre la densidad de CD20 y las EC₅₀.

25

Comparación de la actividad citolítica de LM1486 con controles nulos de CD8 y TCR

Método

5 LM1486 se comparó con las proteínas de unión de control TENG0501 (TCR nulo) y TENG0502 (CD8 nulo). El ensayo se realizó con una línea OCI-Ly18 CD20+ DLBCL y las PBMC a una relación E:T de 5:1, y se evaluaron los perfiles de supervivencia de células B diana y activación de células T
10 mediante citometría de flujo.

Las **Figuras 4A-4C** ilustran las estructuras de LM1486 (**Figura 4A**) y las estructuras de proteínas de unión modificadas con un dominio de unión nulo que reemplaza el dominio anti-CD8 (**Figura 4B**), o un dominio de unión nulo
15 que reemplaza al dominio de unión anti-TCR (**Figura 4C**).

Resultados

La **Figura 4D** muestra la actividad citolítica *in vitro* de LM1486 y las proteínas de unión de control TENG0501
20 y TENG0502. La **Figura 4E** muestra los perfiles de activación de células T correspondientes como % de células T CD4 y CD8 que expresan CD25 evaluados por citometría de flujo. Los datos demuestran que el dominio de unión al TCR de LM1486 es esencial para la actividad citolítica y que el brazo CD8
25 mejora la potencia y confiere la activación de las células T sesgadas por CD8.

Comparación de la actividad citolítica de LM1486 con controles de dominio de unión nulo simple

Método

5 LM1486 se comparó con las proteínas de unión del control TENG0500 (proteína de unión nula que reemplaza el dominio anti-CD20 en el brazo anti-CD8) y TENG0499 (proteína de unión nula que reemplaza el dominio anti-CD20 en el brazo anti-TCR). El ensayo se realizó con una línea
10 OCI-Ly18 CD20+ DLBCL y las PBMC a una relación E:T de 5:1, y se evaluaron los perfiles de destrucción de células B diana y activación de células T mediante citometría de flujo.

 Las **Figuras 5A-5C** ilustran la estructura de
15 LM1486 (**Figura 5A**) y la estructura de proteínas de unión modificadas con un dominio de unión nulo que reemplaza el dominio anti-CD20 en el brazo anti-CD8 (**Figura 5B**) o con un dominio de unión nulo que reemplaza el dominio de unión anti-CD20 en el brazo anti-TCR (**Figura 5C**).

20

Resultados

 La **Figura 5D** muestra la actividad citolítica *in vitro* de LM1486 y las proteínas de unión de control TENG0499 y TENG0500. La **Figura 5E** muestra los perfiles de activación
25 de células T correspondientes como % de células T CD4 y CD8

que expresan CD25. Estos datos demuestran que se requiere la unión de CD20 en el brazo TCR para lograr la citólisis.

Comparación de la actividad citolítica de LM1486 con

5 LM1486-2

LM1486 difiere de LM1486-2 por la presencia de una mutación RF en la cadena pesada del TCR de LM1486 (ver la sec. con núm. de ident.: 110), H318R e Y319F.

10 Método

El ensayo se realizó durante 3 días con la línea OCI-Ly18 CD20+ DLBCL y PBMC a una relación E:T de 5:1. Los perfiles de supervivencia de células B y activación de células T se evaluaron mediante citometría de flujo.

15

Resultados

La **Figura 9** muestra perfiles de citólisis *in vitro* solapados para LM1486 y LM1486-2. Las **Figuras 9A** y **9D** muestran perfiles de citotoxicidad en un rango de concentraciones de activadores de células T para 2 donantes de PBMC diferentes. Las **Figuras 9B, 9C** y las **Figuras 9E, 9F** muestran perfiles de activación de células T CD4 y CD8 asociados como % de la expresión de superficie de CD25 para 2 donantes, respectivamente.

25

Ejemplo 3: Eficacia in vivo de LM1486 en modelo de células B

Evaluación de la eficacia antitumoral in vivo en un modelo de células B diseminadas

Método

Al día 6, los animales se humanizaron con 5e6 PBMC. Después, los animales se trataron i.p. dos veces por semana con PBS, o LM1486 a 0,8, 0,08, o 0,008 mg/kg. La carga tumoral se monitorizó dos veces por semana mediante imágenes de bioluminiscencia y se registró el flujo total (p/s).

Resultados

Los resultados demuestran que la proteína de unión a LM1486 fue eficiente *in vivo*. La **Figura 6** muestra la carga tumoral en un modelo diseminado de los grupos tratados con PBS (**Figura 6A**), grupos tratados con LM1486 a 0,8 mg/kg (**Figura 6B**), 0,08 mg/kg (**Figura 6C**) y 0,008 mg/kg (**Figura 6D**). Estos datos demuestran que LM1486 confiere una potente eficacia antitumoral *in vivo* tan baja como 0,008 mg/kg.

Comparación de la inhibición del crecimiento tumoral, el beneficio de supervivencia y la seguridad superior con respecto a los activadores de CD3XCD20 conocidos

5 Método

A los ratones NSG injertados con CD34+ (n=8-9/grupo) se les implantó s.c. en el flanco con células 5e6 OCI-Ly18. Después, los animales se trataron i.p. con 1 mg/kg de activadores de células T (CD3xCD20 activador monovalente (**Figura 26B**) o bivalente (**Figura 26A**) o LM1486 o PBS) en el día 1, seguido de la dosificación semanal de activadores hasta el día 21. El crecimiento tumoral se monitoreó dos veces por semana hasta el final del estudio. Los animales fueron sacrificados cuando el tumor alcanzó 2000 mm³. Se informa el porcentaje de supervivencia para todos los grupos de tratamiento hasta el final del estudio (día 42), se monitoriza la pérdida de peso a lo largo del tiempo como una evaluación sustituta de la seguridad.

20 Resultados

La **Figura 7** muestra una potente inhibición del crecimiento tumoral, beneficio de supervivencia y seguridad superior de LM1486 sobre los activadores de CD3 conocidos en un modelo *in vivo* completamente humanizado con tumor subcutáneo de células B. Las **Figuras 7A-7C** muestran una potente inhibición del crecimiento tumoral, beneficio de

supervivencia y seguridad superior de LM1486 sobre los activadores de CD3 convencionales en un modelo *in vivo* completamente humanizado con tumor subcutáneo de células B. La **Figura 7C** muestra el porcentaje de pérdida de peso corporal registrado 72 h después de la primera dosis del activador de células T.

Eficacia antitumoral de LM1486 en un modelo *in vivo* DLBCL
diseminado en comparación con los activadores de CD3xCD20
conocidos

Método

A los ratones NSG se les inyectó por vía IV la línea celular B de Toledo (origen DLBCL) que expresaba luciferasa (Toledo-Luc) el día 0. Al día 7, los ratones se humanizaron con 10e6 PBMC. Al día 21 se inyectó una dosis única de activador de células T por vía IV a 1 mg/kg para LM1486 y concentraciones equimolares para las otras moléculas. En el día 24 se evaluó la carga tumoral usando imágenes de bioluminiscencia (BLI). Se muestra el flujo total (p/s) que refleja la carga tumoral para cada grupo de tratamiento. 3 h después del tratamiento con activador, se extrajo sangre de los animales y se evaluaron los niveles de citocinas circulantes usando un ensayo multiplex.

Resultados

Las **Figuras 8B-E** muestran una liberación reducida de citocinas: TNF- α (pg/ml) (**Figura 8B**), IL-10 (pg/ml) (**Figura 8C**), IL-2 (pg/ml) (**Figura 8D**) e IL-17A (pg/ml) (**Figura 8E**) en comparación con un activador bivalente de CD3 $\times$ CD20 conocido (**Figura 26A**). Además, la **Figura 8F** muestra una pérdida de peso reducida en comparación con el mismo activador bivalente de CD3 $\times$ CD20 conocido. LM1486, en un modelo *in vivo* DLBCL diseminado, tiene un perfil de seguridad superior en comparación con un activador bivalente de CD3 $\times$ CD20 conocido (**Figura 26A**) (citocinas sistémicas reducidas y pérdida de peso reducida).

Ejemplo 4: Prueba in vitro de las proteínas de unión a

LRC150016

Se generó un nuevo enlazador de células T, LRC150016 (LRRC15), que presentaba dos dominios de unión a LRRC15, un dominio de unión a CD8 y un dominio de unión a TCR (**Figura 15**).

Resultados

Estructura de la proteína de unión y actividad de unión celular.

Se evaluó la unión de LRC150016 a las líneas celulares LRRC15^{Pos} y LRRC15^{neg}. El activador LRC150016

muestra una unión específica a líneas celulares que expresan LRRC15. El ensayo se realizó incubando LRC150016 con líneas celulares LRRC15^{pos} (**Figura 10A**) Saos-2 WT (**Figura 10B**) y RPMI WT (**Figura 10C**), líneas celulares LRRC15^{neg} (A431, Saos-2 KO y RPMI-7951 KO), durante 1 h a 4 °C. LRC150016 se detectó usando anticuerpo secundario conjugado (MFI) antihumano Fc Alexa Fluor 647. LRC150016 es capaz de unirse a las líneas celulares tumorales LRRC15^{pos} Saos-2 y RPMI7951, pero no a la línea celular LRRC15^{neg} A431 (**Figura 10A**). Cuando LRRC15 se inactiva de las células Saos2 WT y las células RMPI-7951 WT, se pierde la unión de LRC150016, lo que demuestra que la unión observada se debe específicamente a la unión de la proteína LRRC15 (**Figura 10B y Figura 10C**).

15

LRC150016 media las funciones efectoras de células T de una manera dependiente del antígeno (LRRC15).

Se evaluó LRC150016 para las funciones efectoras de células T in vitro en líneas celulares diana Saos-2 WT (LRRC15⁺) y Saos-2 KO (LRRC15⁻). Las células T humanas purificadas se cocultivaron con líneas celulares diana en presencia de LRC150016 a una relación E:T de 4:1 durante 3 días. El % de la citólisis diana (citotoxicidad) se midió mediante CELL-TITRE-GLO. Las citocinas (TNF α , IFN γ e IL-6) se midieron en medio de cultivo recolectado después de 3 días de cocultivo mediante un ensayo multiplex de

citocinas. La **Figura 11A** ilustra que LRC150016 induce una citólisis fuerte dependiente de la dosis de las células diana Saos-2 WT (LRRC15⁺), pero no Saos-2 KO (LRRC15⁻). La **Figura 11B** muestra citocinas asociadas con la inducción de la función efectora de células T mediada por LRC150016 tras el cocultivo de células T con células Saos-2 WT, pero no con células LRRC15-KO Saos-2. Las **Figuras 11A-11B** muestran que el activador de LRC150016 media las funciones efectoras de las células T de una manera dependiente del antígeno (LRRC15).

LRC150016 induce específicamente la activación de células T CD8, con respecto a las células T CD4, contra las células LRRC15⁺ Saos-2.

Para comparar LRC150016 con un activador de células T LRRC15/CD3 biespecífico comparador, se cocultivaron las PBMC (efectoras) humanas sanas completas con células diana Saos-2 WT (LRRC15⁺) en presencia de moléculas durante un período de 4 días a una relación E:T de 4:1 (**Figura 12A**). Después de 4 días, se midieron el cocultivo, la citólisis de células diana, la activación de las células T y las citocinas secretadas mediante CELL-TITRE-GLO, evaluación de la expresión de superficie de CD25 mediante citometría de flujo y un ensayo multiplex de citocinas respectivamente. La activación de las células T CD8 en este cocultivo, medida por el aumento de CD25 es

similar para ambas moléculas (**Figura 12B**), pero el
bienespecífico dirigido a CD3 también induce fuertemente la
activación no deseada de las células T CD4, también mostrada
por el aumento de CD25 (**Figura 12C**). La **Figura 12** demuestra
5 una potente citólisis *in vitro* y un perfil de activación
de células T sesgadas por CD8 inducido por LRC150016, en
comparación con el comparador TCE de CD3.

A pesar de una actividad de citólisis de células
diana similar, LRC150016 indujo niveles más bajos de
10 citocinas, en comparación con el comparador TCE dirigido a
CD3 (**Figuras 13A-D**). Las **Figuras 13A-13D** muestran el perfil
de citocinas *in vitro* de LRC150016, en comparación con el
comparador TCE de CD3. Los perfiles de citocinas se midieron
en el sobrenadante de experimentos de citólisis *in vitro*
15 de PBMC completas usando un ensayo de citocinas multiplex.
TNF α (**Figura 13A**), IL-6 (**Figura 13B**), IL-10 (**Figura 13C**) e
IL-2 (**Figura 13D**).

LRC150016 media la actividad citolítica de células T
20 contra células LRRC15⁺ en un rango de niveles de expresión
de LRRC15.

Para entender la correlación entre el número de
copias (densidad) de LRRC15 en células diana y la citólisis
celular diana mediada por LRC150016, se cocultivaron
25 células T humanas purificadas con líneas celulares diana
LRRC15^{pos}, a partir de diversas indicaciones, en presencia

de LRC150016 durante un periodo de 6 días a una relación E:T de 4:1. La citólisis de células diana se midió mediante CELL-TITRE-GLO. Los valores de $E_{\text{máx}}$ y EC_{50} se derivaron de estos experimentos y se proyectaron contra el número de copias LRRC15 de las células diana correspondientes. En cocultivos de células tumorales con células T CD3 aisladas, LRC150016 induce la citólisis de la célula tumoral de las células con una variación mayor que 10 veces en el número de copias del antígeno LRRC15 (**Figura 14**). La **Figura 14A** y la **Figura 14B** demuestra que LRC150016 muestra actividad citolítica *in vitro* específica a través de una matriz de líneas celulares que expresan diversos niveles de LRRC15.

Ejemplo 5: Pruebas *in vitro* e *in vivo* de proteínas de unión LM1653 (GPC3)

Ensayo de cinética de unión

Método

La cinética de unión se midió mediante interferometría de bicapa en un instrumento Octet384. Los biosensores de estreptavidina (SA) se cargaron con antígenos proteicos biotinilados (ACRO Biosystems, Newark, DE) en PBS pH 7,2, 1 mg/ml de BSA, 0,05 % (v/v) TWEEN (regulador cinético). Los biosensores cargados se lavaron en el mismo regulador antes de realizar mediciones de

asociación y disociación con diversos anticuerpos para los
tiempos indicados. Los parámetros cinéticos (K_{activado} y
 $K_{\text{desactivado}}$) y las afinidades (K_D) se calcularon a partir de
un ajuste no lineal de los datos usando el software OCTET
5 v.12.2.1.24.

Ensayos de unión celular

Método

10 Las uniones celulares se midieron mediante
citometría de flujo. Las células de hepatoma humano HepG2
y Hep3B, PBMC humanas y cyno se incubaron con molécula GPC3
TITAN diluida en serie en hielo durante 30 minutos, se
lavarón con regulador de FACS y se tiñeron con APC de la
15 anti-IgG humana de cabra (Jackson ImmunoResearch) en hielo
durante 30 minutos seguido de análisis de citometría de
flujo.

Resultados

20 La **Figura 25** muestra que LM1653 se une al hepatoma
humano y a las células efectoras. La **Figura 25** muestra que
GPC3 TITAN LM1653 se une a las células de hepatoma humano
Hep3B en EC_{50} : 8 nM (**Figura 25A**) y HepG2 en EC_{50} : 2 nM (**Figura**
25B). GPC3 TITAN se une a PBMC humana en EC_{50} : 6 nM (**Figura**
25 **25C**). Las uniones celulares se midieron mediante citometría
de flujo. Las células de hepatoma humano HepG2 y Hep3B,

PBMC humanas se incubaron con molécula GPC3 TITAN diluida en serie en hielo durante 30 minutos, se lavaron con regulador de FACS y se tiñeron con APC de la anti-IgG humana de cabra (Jackson ImmunoResearch) en hielo durante 30 minutos seguido de análisis de citometría de flujo.

Tabla 2. Análisis cinético de anti-GPC3 Fab en proteína GPC3

GPC3	K_a (1/Ms)	K_{dis} (1/s)	K_D (M)
Humano	2,26E05	4,22E-04	1,87E-09

Tabla 3. Análisis cinético de VHH anti-CD8 en proteína CD8 α

CD8 α	K_a (1/Ms)	K_{dis} (1/s)	K_D (M)
Humano	5,17E05	2,86E-02	5,53E-08

La **Tabla 2** muestra el análisis cinético de fab anti-GPC3 sobre la interacción de proteína GPC3 humana recombinante soluble. La **Tabla 3** muestra el análisis cinético de VHH anti-CD8 sobre la interacción de proteína CD8a humana recombinante soluble a través de la interferencia de la biocapa en un OCTETO RED384.

La cinética de unión se midió mediante interferometría de bicapa en un instrumento OCTET 384. Los

biosensores de estreptavidina (SA) se cargaron con antígenos proteicos biotinilados (ACRO Biosystems, Newark, DE) en PBS pH 7,2, 1 mg/ml de BSA, 0,05 % (v/v) TWEEN (regulador cinético). Los biosensores cargados se lavaron
5 en el mismo regulador antes de realizar mediciones de asociación y disociación con diversos anticuerpos para los tiempos indicados. Los parámetros cinéticos (K_{activado} y $K_{\text{desactivado}}$) y las afinidades (K_D) se calcularon a partir de un ajuste no lineal de los datos usando el software OCTET
10 v.12.2.1.24.

Citólisis in vitro inducida por LM1653 en comparación con un activador de GPC3xCD3 convencional, contra las líneas celulares de carcinoma hepatocelular (HCC)

15

Método

La expresión de GPC3 se detectó con un anticuerpo anti-GPC3 humano disponible comercialmente y se cuantificó usando el kit BD Quantibrite. El ensayo de citotoxicidad
20 contra la línea celular de HCC indicada se realizó durante 4 días usando las PBMC a una relación E:T de 10:1, usando el sistema XCELLIGENCE.

Resultados

25 La **Figura 16** muestra citólisis *in vitro* inducida por LM1653 en comparación con un activador de GPC3xCD3

convencional, contra líneas celulares de carcinoma hepatocelular (HCC) que expresan diferentes niveles de GPC3. La **Figura 16A** muestra la expresión de superficie de GPC3 a través de 4 líneas celulares de HCC. La expresión de GPC3 se detectó con un anticuerpo anti-GPC3 humano disponible comercialmente y se cuantificó usando el kit BD Quantibrite. La **Figura 16B-E** muestra la actividad citolítica *in vitro* de LM1653 y de un activador de GPC3xCD3 monovalente contra las líneas celulares HCC HepG2 (**Figura 16B**), Hep3B (**Figura 16C**), Huh-7 (**Figura 16D**), y PLC/PRF/5 (**Figura 16E**). Los gráficos muestran media $\pm$ SEM (n=3-6 donantes de PBMC). En las tablas de las Figuras se muestra la EC₅₀ correspondiente y la E_{máx.} de destrucción para cada línea celular.

15

Perfiles de activación de células T

Método

Los perfiles de activación de células T se determinaron mediante citometría de flujo. El perfil de activación se definió como % de células parentales que expresan CD25.

Resultados

La **Figura 17** muestra el perfil de activación de células T sesgadas por CD8 inducido por LM1653 en

comparación con un activador de GPC3xCD3 convencional, contra la línea celular HCC que expresa diferentes niveles de GPC3. La **Figura 17** muestra los perfiles de activación de células T CD8+ (paneles superiores) y células T CD4+ (paneles inferiores) inducidos por LM1653 y por un activador de GPC3xCD3 monovalente en el ensayo de citotoxicidad contra líneas celulares HCC HepG2 (**Figura 17A**), Hep3B (**Figura 17B**), Huh-7 (**Figura 17C**) y PLC/PRF/5 (**Figura 17D**). Los gráficos muestran media $\pm$ SEM (n=3-6 donantes de PBMC). En las tablas se muestra el EC₅₀ para la activación de células T CD8 y CD4 para cada línea celular.

Comparación de los perfiles de liberación de citocinas con un activador de CD3 conocido

15

Método

Las citoquinas liberadas en sobrenadante se midieron con un ensayo multiplex (Luminex).

Resultados

La **Figura 18** muestra los perfiles de liberación de citocinas *in vitro* de LM1653 en comparación con un activador de GPC3xCD3 convencional. La **Figura 18** muestra los niveles de citocinas secretadas, TNF- α (**Figura 18A**), IL-10 (**Figura 18B**), IL-2 (**Figura 18C**), e IFN- γ (**Figura 18D**), en un ensayo de citólisis *in vitro*, usando la línea celular

HCC Hep3B como células diana en una relación E:T de 10:1. Se muestran los resultados de un donante representativo de PBMC de 3.

5 Activación de células T y perfil de liberación de
citocinas inducida por LM1653 en comparación con un
activador de GPC3xCD3 convencional

Método

10 Las PBMC donantes (n=3) se incubaron con LM1653 y un activador de GPC3xCD3 convencional durante 48 horas. Los perfiles de activación de células T CD8 y CD4 (definidos como % de células parentales que expresan CD25) se determinaron mediante citometría de flujo. Las citocinas
15 liberadas en sobrenadantes a las 48 horas se midieron usando un ensayo multiplex (LUMINEX).

Resultados

La **Figura 19** muestra la activación no específica de células T y el perfil de liberación de citocinas inducido
20 por LM1653 en comparación con un activador de GPC3xCD3 convencional. La **Figura 19** muestra actividad no específica de LM1653 y de un activador de GPC3xCD3 convencional en un ensayo en placa. Las PBMC donantes (n=3) se incubaron con
25 LM1653 y un activador de GPC3xCD3 convencional durante 48 horas. Los perfiles de activación de células T CD8 y CD4

(definidos como % de células parentales que expresan CD25) se ilustran en la **Figura 19A** y la **Figura 19B**, respectivamente. Los histogramas representan la media $\pm$ SEM; *, $p < 0,05$, ANOVA de 2 vías. La IL-6 liberada (**Figura 19C**), TNF- α (**Figura 19D**), IFN- γ (**Figura 19E**), IL-2 (**Figura 19F**), IL-10 (**Figura 19G**), e IL-17 (**Figura 19H**) se midieron en el sobrenadante a las 48 horas, usando un ensayo multiplex (LUMINEX). Se muestran los resultados de un donante representativo PBMC.

10

Citólisis in vitro y perfil de liberación de citocinas
inducido por LM1653 y por un activador de GPC3xCD3
convencional

15 Método

El ensayo se realizó durante 4 días usando células T CD4 o CD8 purificadas a una relación E:T de 5:1, usando los sistemas XCELLIGENCE. Las células diana fueron HCC GPC3⁺ Hep3B. Las citocinas liberadas en sobrenadantes se midieron con un ensayo multiplex (LUMINEX).

20

Resultados

La **Figura 20** muestra la citólisis *in vitro* y el perfil de liberación de citocinas inducido por LM1653 y por un activador de GPC3xCD3 convencional, usando células T CD4 y CD8 purificadas. La **Figura 20** muestra la actividad

25

citolítica *in vitro* (**Figura 20A-B**) y la secreción de citocinas (**Figura 20C-J**) de LM1653 y de un activador de GPC3xCD3 monovalente usando células T CD4 purificadas (paneles superiores) y células T CD8 purificadas (paneles inferiores), en un ensayo XCELLIGENCE.

Citólisis in vitro inducida por LM1653 contra GPC3⁺ Hep3B

Método

En este ensayo se usaron células tumorales disociadas de pacientes con HCC como fuente de células efectoras, usando los sistemas XCELLIGENCE. Se añadieron células T infiltrantes tumorales al cultivo en una relación E:T de 2:1 y 3:1, respectivamente. Las células diana fueron HCC GPC3⁺ Hep3B.

Resultados

La **Figura 21** muestra la citólisis *in vitro* inducida por LM1653 contra Hep3B GPC3⁺, usando linfocitos infiltrantes tumorales derivados del paciente con HCC. La **Figura 21** muestra la destrucción dependiente de LM1653 de la línea celular Hep3B GPC3⁺ por linfocitos infiltrantes tumorales derivados de pacientes con HCC en etapa II (**Figura 21A**) y etapa IIIB (**Figura 21B**). Se añadieron células T infiltrantes tumorales al cultivo en una relación E:T de 2:1 y 3:1, respectivamente. Se muestra actividad de

citotoxicidad para LM1653 y un compuesto control nulo incapaz de unirse al GPC3.

Citólisis in vitro inducida por LM1653 contra células de 5 cáncer de pulmón y ovario GPC3+

Método

Se realizaron ensayos de citotoxicidad contra las líneas celulares ovárica y pulmonar indicadas durante 4
10 días usando las PBMC en una relación E:T de 10:1, usando el sistema XCELLIGENCE.

Resultados

La **Figura 22** muestra la citólisis *in vitro*
15 inducida por LM1653 en comparación con un activador de GPC3xCD3 convencional, contra células de cáncer de pulmón y ovario GPC3+. La **Figura 22** muestra la actividad citolítica *in vitro* de LM1653 y de un activador de GPC3xCD3 monovalente contra las líneas de cáncer de pulmón de células no pequeñas
20 NCI-H661 (**Figura 22A**) y NCI-H2172 (**Figura 22B**) y líneas celulares de cáncer de ovario OV-90 (**Figura 22C**) y Kuramochi (**Figura 22D**). En las tablas de las Figuras se muestra la EC₅₀ correspondiente y la E_{máx.} de destrucción para cada línea celular.

25

Citólisis in vitro y perfil de activación de células T
inducidos por LM1653 y LM1653-2.

Método

5 Se realizaron ensayos de citotoxicidad contra la
línea celular de HCC indicada durante 4 días usando y la
actividad de citólisis se midió el día 4, usando PBMC a la
relación de 10:1 en el sistema XCELLIGENCE (n=1 donante de
PBMC). El perfil de activación de células T se determinó
10 en ensayos de citotoxicidad mediante citometría de flujo.

Resultados

La **Figura 23** muestra un perfil comparable de
citólisis *in vitro* y activación de células T inducido por
15 LM1653 y LM1653-2 (misma secuencia de aminoácidos que
LM1653, pero producida en un lote diferente). **Figura 23A-
B.** En las tablas se muestra la EC₅₀ correspondiente y la
E_{máx} de destrucción para la línea celular Hep3B GPC3+ (**Figura
23A**) y Huh-7 (**Figura 23B**). El perfil de activación de
20 células T se determinó en el ensayo de citotoxicidad, usando
la línea celular Hep3B (**Figura 23C-D**) y Huh-7 (**Figura 23E-
F**). Se informa el porcentaje de células T CD8 (símbolo
relleno) y CD4 (símbolo vacío) que expresan CD25.

25 Actividad antitumoral in vivo de LM1653 contra modelos de
xenoinjerto de HCC GPC3^{alto} y GPC3^{bajo}.

Método

GPC3^{alta}

En el día 0, a los ratones NSG (n=10/grupo) se les implantó SC con células 5e06 Hep3B, expresando altos niveles de GPC3. El día 21, los animales se humanizaron con 10e06 células panT expandidas *in vitro*. Los animales se trataron comenzando el día 22 IP una vez a la semana con PBS, LM1653 (1, 0,3, 0,1 y 0,03 mg/kg) y el activador de GPC3xCD3 convencional (1 y 0,1 mg/kg), para un total de 4 inyecciones. La carga tumoral se midió con el tiempo y se informó como media $\pm$ SEM. †, 40 % libre de tumores; **, p<0,01 y ***, p<0,001, Anova de 2 vías (**Figura 24A**).

GPC3^{bajo}

En el día 0, a los ratones NSG (n=10/grupo) se les implantó SC con células 5e06 PLC/PRF/5, expresando bajos niveles de GPC3. El día 5, los animales se humanizaron con 10e06 células panT expandidas *in vitro*. Los animales se trataron comenzando el día 6 IP dos veces por semana con PBS y LM1653 (3, 1, y 0,3 mg/kg), para un total de 7 inyecciones. La carga tumoral se midió con el tiempo y se informó como media $\pm$ SEM. **, p<0,0001, Anova de 2 vías (**Figura 24B**).

Resultados

La **Figura 24** muestra que LM1653 confiere eficacia antitumoral *in vivo* contra modelos de xenoinjerto de HCC GPC3^{alto} y GPC3^{bajo}. Las líneas punteadas representan las administraciones de TCE.

5

Actividad antitumoral in vivo y secreción de citocinas asociada de LM1653 en ratones portadores del tumor Hep3B

Método

10 A los ratones NSG (n=11-12 para cada grupo de tratamiento) se le irradió 200 cGy en el Día -3 y se les implantó IP con 7×10^6 células Hep3B-luciferasa en el Día 0. En el Día 8, a los ratones se les injertó IV con 1×10^7 PBMC humanas de un donante sano. En el Día 22, a los ratones
15 se les inyectó IP con cualquiera de los vehículos (PBS), LM1653-2 o GPC3xCD3 a 1 mg/kg. La carga tumoral se monitoreó dos veces por semana mediante imágenes de bioluminiscencia (BLI) hasta el Día 24, 2 días después del tratamiento.

20 Resultados

La **Figura 41** muestra que LM1653 indujo una inhibición significativa del crecimiento tumoral en ratones portadores del tumor Hep3B sin secreción significativa de citocinas asociada, en comparación con un activador de
25 GPC3xCD3 convencional.

La **Figura 41A** muestra la inhibición del crecimiento tumoral inducida tanto por LM1653-2 como por un activador de GPC3xCD3 convencional. Se muestra la media de carga tumoral +/- SEM a lo largo del transcurso del experimento en cada grupo de tratamiento. La línea punteada indica el día del tratamiento. Se determinó la significancia estadística de las diferencias en la carga tumoral en el tiempo usando ANOVA de 2 vías con la prueba de comparaciones múltiples de Tukey (****p<0,0001; ns = no significativo).

En las **Figuras 41B-E**, se evaluaron las concentraciones séricas de citocinas a las 6 horas después de la administración de TCE mediante ensayos multiplex. Se grafican los valores individuales así como la media ± SEM para cada grupo de tratamiento para IFN-γ (**Figura 41B**), TNF-α (**Figura 41C**), IL-10 (**Figura 41D**) e IL-2 (**Figura 41E**). Se determinó la significancia estadística de las diferencias usando ANOVA unidireccional con la prueba de comparaciones múltiples de Tukey.

Actividad de inhibición del crecimiento tumoral in vivo y secreción de citocinas asociada de LM1653-3 en ratones portadores de tumores pulmonares NCI-H661

Métodos

A los ratones NSG (n=5-7 para cada grupo de tratamiento) se le irradió 200 cGy en el Día -3 y se les implantó IV con $2,5 \times 10^6$ células NCI-H661-luciferasa en el Día 0. En el Día 12, a los ratones se les injertó IV con 1×10^7 PBMC humanas de un donante sano. A partir del Día 27, a los ratones se les inyectó IV con cualquiera de los vehículos (PBS) o LM1653-3 a 1 y 0,3 mg/kg 2 QW, para un total de 4 dosis. Se utilizó OKT3 como control positivo para la activación de células T y la secreción de citocinas. LM1653-3 tiene la misma secuencia de aminoácidos que LM1653 pero se produjo en un lote diferente.

Resultados

La **Figura 42A** muestra que la inhibición del crecimiento tumoral se indujo a ambas dosis de LM1653-3.

La **Figura 42** muestra que LM1653-3 indujo una inhibición significativa del crecimiento tumoral en ratones portadores de tumores pulmonares NCI-H661 sin secreción significativa de citocinas asociada, en comparación con animales tratados con vehículo. La carga tumoral se monitoriza dos veces por semana mediante imágenes de bioluminiscencia (BLI). Se muestra la media geométrica de la carga tumoral $\pm$ SD a lo largo del transcurso del experimento en cada grupo de tratamiento. La línea punteada indica días de tratamiento. Se determinó la significancia estadística de las diferencias en la carga tumoral en el

tiempo usando ANOVA de 2 vías con la prueba de comparaciones múltiples de Tukey (*, $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$). LM1653-3 exhibe el mismo perfil de bioactividad *in vitro* de LM1653 y LM1653-2.

5 En las **Figuras 42B-E**, se evaluaron las concentraciones séricas de citocinas a las 3 horas después de la 1^{era} administración de TCE u OKT3 mediante ensayos multiplex. Se grafican los valores individuales así como la media $\pm$ SEM para cada grupo de tratamiento para IFN- γ (Figura 42B), TNF- α (Figura 42C), IL-10 (Figura 42D) e IL-10
10 2 (Figura 42E).

Ejemplo 6: Eficacia de LM1653 (GPC3 TITAN) en el modelo de mono cynomolgus

15

Método

Las mediciones cinéticas a formas solubles de GPC3 y CD8ab se realizaron usando un instrumento BIAcore. Se calculó K_D como una relación de $k_{desactivado}/k_{activado}$ a partir de un ajuste no lineal de los datos. Los valores se
20 presentan como media $\pm$ desviación estándar (SD, por sus siglas en inglés) de tres experimentos. Debido a las limitaciones del ensayo, los valores cinéticos para la unión a TCR no pudieron determinarse con precisión.

25 Se incubaron PBMC de 3 humanos sanos diferentes o 4 donantes de mono cynomolgus con HCC GPC3+ HepG2 en una

relación efector a diana de 10:1. Se añadió LM1653 en una dilución serial de 5 veces partiendo de 50 nM para un total de 9 dosis de dilución. El porcentaje de citólisis se evaluó usando el analizador RTCA MP basado en impedancia XCELLIGENCE a las 48 horas después de la adición de PBMC.

A los monos cynomolgus (n=3 por grupo de tratamiento y por sexo) se les administró LM1653 semanalmente por inyección intravenosa (bolo) o subcutánea durante 1 mes (5 dosis), a dosis de 1 mg/kg/semana IV, 6 mg/kg/semana IV o 6 mg/kg/semana SC seguido de un periodo de recuperación de 2 semanas. Como controles se usaron animales que recibieron vehículo únicamente como IV y SC.

Resultados

La **Tabla 4** muestra la cinética de unión de LM1653 a proteínas GPC3 y CD8 recombinantes humanas y de monos cynomolgus.

Tabla 4.

Antígeno	$K_{\text{activado}} \text{ (M}^{-1} \text{ s}^{-1}\text{)}$	$K_{\text{desactivado}} \text{ (s}^{-1}\text{)}$	$K_D \text{ (nM)}$
GPC3 humano	$3,41 \pm 0,29 \text{ E}+05$	$2,26 \pm 0,04 \text{ E}-04$	$0,67 \pm 0,05$
GPC3 de mono cynomolgus	$3,26 \pm 0,04 \text{ E}+05$	$2,67 \pm 0,20 \text{ E}-04$	$0,82 \pm 0,06$
CD8ab humano	$3,40 \pm 0,23 \text{ E}+05$	$2,80 \pm 0,18 \text{ E}-02$	$82,7 \pm 11,0$
CD8ab de mono cynomolgus	$5,27 \pm 0,92 \text{ E}+05$	$3,29 \pm 0,59 \text{ E}-02$	$62,4 \pm 4,1$

La **Tabla 5** muestra la citotoxicidad celular dependiente de células T (TDCC, por sus siglas en inglés) inducida por LM1653 en la línea celular HepG2 de HCC, usando las PBMC de mono cynomolgus y humanas. La **Tabla 5** muestra la mediana de EC_{50} y $E_{máx}$ de TDCC con recorrido intercuartílico (IQR, por sus siglas en inglés) tanto para las PBMC humanas como para las de monos cynomolgus.

10 Tabla 5.

Especie	Citotoxicidad celular dependiente de células T	
	Mediana de EC_{50} (pM) (IQR=Q3-Q1)	$E_{máx.}$ (%)
Ser humano (n=3)	8,28 (23,01)	89,72 (14,27)
Mono cynomolgus (n=4)	31,55 (85,54)	67,36 (24,60)
Diferencias de plegado (c vs h)	3,8	0,76

La **Figura 43** muestra el efecto de la administración de LM1653 en mono cynomolgus. La **Figura 43A** muestra el número absoluto de células T CD8 en sangre durante el curso del tratamiento. La administración de LM1653 se asoció con una disminución transitoria en el número de células T CD8 en la sangre, como resultado de la marginación de las células T. La marginación se considera

un efecto esperado de la actividad de LM1653, como consecuencia de la interacción farmacológica con las células T diana.

Las **Figuras 43B-E** muestran los niveles séricos de
5 citocinas y quimiocina después de la administración de la primera dosis. LM1653 se asoció con un aumento transitorio en las quimiocinas MCP-1 y MIP-1b, que están asociadas con la migración y función de las células T CD8. Sólo se observaron incrementos marginales y transitorios para las
10 citocinas IL-10 e IL-6 asociadas a CRS en concordancia con los datos preclínicos generados in vitro y en ratones. La actividad de LM1653 se acompaña de solo aumentos mínimos en el nivel de citocinas circulantes, lo que reduce potencialmente el riesgo de toxicidad asociada al CRS en
15 los pacientes. Las líneas continuas y punteadas representan valores obtenidos en macho y hembra, respectivamente, y control de vehículo.

Ejemplo 7: Humanización de los residuos marco VHH anti-

20 TCR

La secuencia de aminoácidos VHH anti-TCR de la sec. con núm. de ident.: 42 es de naturaleza camélidos. Se realizó la humanización de los residuos de aminoácidos para minimizar la inmunogenicidad, donde los residuos marco no
25 vernier se alteraron para que coincidieran con la secuencia de línea germinal humana más cercana IGHV3-23*1. Durante

la humanización, los residuos distintivos de nanocuerpos Y42, y K52 en el marco 2 no se alteraron. Se generó el panel VHH humanizado principal donde los residuos distintivos E49 y R50 fueron humanizados o no humanizados.

5 Se evaluó un total de aproximadamente 40 variantes humanizadas con un umbral de retención de unión de 90 % establecido. Antes de la introducción en formato de anticuerpo triespecífico, los clones humanizados se probaron para la retención de unión por generación como

10 fusiones de Fc seguidas de cinética de unión por unión celular. Las mutaciones de las variantes de mejor rendimiento en la fusión Fc se combinaron para generar 6 VHH anti-TCR humanizados que contiene un rango de 5 a 10 residuos humanizados. Éstos se integraron en el formato

15 triespecífico final. El panel principal final se evaluó en cuanto a citotoxicidad y activación de células T. Todas las variantes coincidieron con los criterios en formato final. Se seleccionaron las siguientes V_{HH} del TCR: hu2.1 (sec. con núm. de ident.: 43), hu2.2 (sec. con núm. de ident.:

20 44), hu2.3 (sec. con núm. de ident.: 45), hu2.4 (sec. con núm. de ident.: 46), hu2.5 (sec. con núm. de ident.: 47) y hu2.6 (sec. con núm. de ident.: 48).

Ejemplo 8: Eficacia de LM1486 (CD20 TITAN) en modelos de

25 enfermedad inflamatoria y trastorno autoinmune

Métodos

Células mononucleares de sangre periférica (PBMC, por sus siglas en inglés) humana

5 Las PBMC humanas primarias se aislaron a partir de la sangre completa obtenida de pacientes con SLE o miositis. Se contaron las PBMC y se trataron las PBMC de 100 K/pocillo con concentraciones variables de la molécula CD20 TITAN en una placa de 96 pocillos. Las PBMC se cultivaron durante tres
10 días a 37 °C en una incubadora de CO₂ en condiciones estériles. El agotamiento de las células B se midió al final de tres días mediante análisis de citometría de flujo y se calcularon los valores de IC₅₀ usando el software Prism GraphPad.

15

Modelo de ratón humanizado

La **Figura 29** representa las etapas del método. Se obtuvieron ratones NOD-*scid* IL2Rgamma^{null} (NSG) del laboratorio Jackson aproximadamente a las 22 semanas
20 después del injerto, aleatorización y tratamiento con cualquiera de los vehículos (PBS), control de NIP228 a 1 mg/kg o bien 0,03 mg/kg, 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, o 1 mg/kg de LM1486 vía inyección intraperitoneal (i.p). 72 horas después del tratamiento, se recolectaron sangre y tejidos
25 y se procesaron para su posterior análisis.

Los bazos se pasaron a través de coladores celulares con un émbolo de la jeringa con 5 ml de regulador neutralizado (RPMI1640 (GIBCO) que contenía 5 % de FBS (GIBCO) y 2 mM de EDTA (INVITROGEN) y se centrifugaron a 5 460g durante 5 minutos a 4 °C. Los sedimentos celulares se resuspendieron con 1 ml de regulador de lisis ACK (GIBCO) durante 1 minuto, después se añadieron 2 ml de regulador neutralizado antes de la centrifugación a 460 g durante 5 minutos a 4 °C, los sedimentos se resuspendieron después 10 con 2 ml de regulador neutralizado.

Los timos se pasaron a través de coladores celulares con un émbolo de la jeringa con 5 ml de regulador neutralizado y se centrifugaron a 460 g durante 5 minutos a 4 °C. Los sedimentos celulares se resuspendieron en 2 ml 15 de regulador neutralizado.

Las células de la médula ósea se sacaron del fémur y la tibia de una pata trasera usando una aguja 25G y se pasaron a través de un colador celular para extraer cualquier espícula ósea, músculo o grumos celulares, y los 20 glóbulos rojos se lisaron con regulador de lisis ACK (GIBCO); después de la centrifugación el sedimento se resuspendió en regulador neutralizado en frío.

Las muestras de sangre se recolectaron en tubo pretratado con EDTA (BD) y se centrifugaron a 500 g durante 25 10 minutos a 4 ° C para separar el plasma de las células. Los sedimentos celulares se resuspendieron en 5 ml de

regulador de lisis ACK (GIBCO) durante 90 segundos a temperatura ambiente para lisar los glóbulos rojos. Se lavó con 5 ml de amortiguador neutralizado y se resuspendió en 1 ml de regulador neutralizado en frío.

5 Las cápsulas y los tejidos extra conectados se extrajeron de todas las muestras de riñón mediante fórceps y se trituraron suavemente con un émbolo de la jeringa. La disociación se obtuvo usando el protocolo de disociación Miltenyi gentleMACS™.

10 En resumen, las muestras se recolectaron en un tubo Miltenyi gentleMACS C con 2 ml de medio de disociación multi tisular y se incubaron en el programa “37 Multi E” durante 30 minutos a 37 °C. Las suspensiones celulares se neutralizaron añadiendo 2 ml de regulador neutralizado y
15 se filtraron a través de coladores celulares de 40 um. Después de la centrifugación, los sedimentos se resuspendieron en 40 % de percoll (GE HEALTHCARE) y se centrifugaron a 580 g durante 20 minutos a temperatura ambiente. Las células del fondo se recolectaron y se lavaron
20 con regulador neutralizado, después se resuspendieron en 1 ml de regulador neutralizado frío. Para el análisis de citometría de flujo: Se incubaron 2 millones de células con NIR 780 vivo/muerto (THERMOFISHER) a una dilución 1:2000 en 200 µl de RPMI1640 que contenía 2 µg de bloqueador Fc
25 (BIOLEGEND) durante 5 minutos a 4 °C. Las células se lavaron con regulador de FACS mediante centrifugación a 460 g

durante 5 minutos a 4 °C. Los sedimentos se resuspendieron en 50 µl de mezcla de anticuerpos para tinción con CD3 BUV 395 anti-humano (BD, dilución 1:100), CD19 BUV737 anti-humano (BD, dilución 1:200), CD8a BV711 anti-humano (BIOLEGEND, dilución 1:400), CD2 BB515 anti-humano (BD, dilución 1:1200), CD25 PE anti-humano (BIOLEGEND, dilución 1:50), CD4 PE-Cy7 anti-humano (BIOLEGEND, dilución 1:400), CD45 APC anti-humano (BIOLEGEND, 1:200), CD45 BV510 antirrátón (BIOLEGEND, dilución 1:400) que contiene 2,5 µl de regulador de tinción Superbright y se incubaron durante 30 minutos sobre hielo. Las células se lavaron dos veces con regulador de FACS, y después se fijaron añadiendo 100 µl de regulador de fijación 1X (EBIOSCIENCE) a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de la centrifugación, las células se resuspendieron en 200 µl de regulador de FACS. La citometría de flujo se realizó usando Symphony A3 (BD BIOSCIENCE). El análisis se realizó con el software FLOJO.

Los ganglios linfáticos se fijaron durante 48 horas en 4 % de PFA, se deshidrataron y se incluyeron en bloques de parafina. Se cortaron y tiñeron secciones de tejido de cuatro micrómetros de espesor usando un panel de inmunofluorescencia con tintes OPAL (AKOYA BIOSCIENCES) para la detección: anti-CD19 (EPR5906, Abcam; OPAL 520), anti-CD25 (EPR6452, Abcam; OPAL 570), anti-CD8 (D8A8Y, tecnología de señalización celular; OPAL 620), y anti-CD4

(EPR6855, Abcam; OPAL 480). Se generaron imágenes digitales de diapositivas integrales usando PhenoImager HT (AKOYA BIOSCIENCES) y la clasificación celular y cuantificación del área tisular se realizó usando VISIOPHARM v.2023.09.5.15777.

Resultados

El cálculo de los valores de IC_{50} para el agotamiento de células B y el agotamiento máximo de células B en las PBMC derivadas de pacientes con SLE y miositis se representan en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Agotamiento de células B y agotamiento máximo de células B en SLE y miositis

ID del paciente	IC_{50} de depleción de células B (pM)	% promedio. Agotamiento máximo de células B
Miositis 109785	107,5	96
Miositis 107370	2,8	94
Miositis 120323	7,1	62
Miositis 109852	1,1	86
Miositis 112243	3,8	89
Miositis 123136	13,3	68
Miositis 138502	38,1	84
SLE 29144	8,5	81
SLE 89313	1,2	88
SLE 20643	11,5	60
SLE 23199	1,4	27

SLE 91744	19,1	41
SLE 23150	0,5	63
SLE 29942	0,3	41
SLE 29941	1,8	75

Las **Figuras 27 y 28** demuestran la eficacia y seguridad de LM1486 (CD20 TITAN). LM1486 mostró un agotamiento superior y potente de células B (**Figuras 27A y B**) en células de pacientes con SLE y miositis, mientras que también demostró una excelente seguridad con la activación selectiva de células T CD8+ (**Figuras 27E y F**) y actividad ahorradora de células T CD4 (**Figuras 27C y D**). Las **Figuras 28A y B** demuestran una liberación reducida de citocinas de IL-17A (**Figura 28A**) y TNF α (**Figura 28B**) en un ensayo de activación de células T no específica.

LM1486 (CD20 TITAN) logró el agotamiento pronunciado de las células B en compartimientos sanguíneos y tisulares en un modelo de ratón humanizado, 72 horas después del tratamiento con 1 dosis en ratones NSG injertados con células humanas CD34+ mediante citometría de flujo. Las **Figuras 30A-F** ilustran el agotamiento de células B en bazo (**Figura 30A**), sangre (**Figura 30B**), médula ósea (**Figura 30C**), riñón (**Figura 30D**), timo (**Figura 30E**) y ganglios linfáticos (**Figura 30F**) en un modelo de ratón humanizado después de una dosis única de LM1486 (CD20 TITAN). El agotamiento fue más pronunciado en sangre periférica y bazo.

Ejemplo 9: Eficacia de LM1486 (CD20 TITAN) en el modelo de mono cynomolgus

Método

5 A los monos cynomolgus se les administró dosis dos veces por semana con cualquiera de los vehículos (n=10) o CD20 TITAN a 3 mg/kg (n=10). El grupo CD20 TITAN se dosificó para un total de 5 dosis y la necropsia se realizó el Día 16 (**Figura 44**). Los recuentos medios $\pm$ SEM de células

10 B (CD19+) se evaluaron mediante citometría de flujo y se presentaron para sangre periférica (curso temporal del Día -14 al Día 16) y tejidos (Día 16). Se evaluaron las células T CD8+ y CD4+ circulantes absolutas después de la primera dosis y la diferencia en el número de veces de CD8/CD4

15 (CD25+) activadas con respecto al valor inicial durante la primera semana de tratamiento. Por último, también se evaluaron los perfiles de citocinas plasmáticas medias grupales (IL-6, TNF α e IFN γ) como un curso temporal del Día -14 al Día 16.

20

Resultados

En un modelo de mono cynomolgus, LM1486 (CD20 TITAN) exhibe una potente actividad de agotamiento de células B en mono cynomolgus con menor liberación sistémica de

25 citocinas y toxicidad asociada a 3 mg/kg IV. La **Figura 45** muestra el agotamiento de células B CD19+ circulantes (**Figura**

45A) y células B CD19+ específicas del tejido en bazo, médula ósea y ganglios linfáticos (**Figura 45B**). La **Figura 46** muestra la marginación de células T y la activación preferencial de CD8. Las células T CD8+ circulantes absolutas (**Figura 46A**) y T CD4+ (**Figura 46B**) después de la primera dosis y CD8/CD4 activadas (CD25+) (**Figura 46C**) muestran una diferencia en el número de veces con respecto al valor inicial durante la primera semana de tratamiento. La **Figura 47** muestra los perfiles de citocinas plasmáticas medias grupales para IL-6 (**Figura 47A**), TNF α (**Figura 47B**) e IFN γ (**Figura 47C**) como evolución temporal del Día -14 al Día 16.

Ejemplo 10: Pruebas in vitro e in vivo de LM1953 (STEAP2 TITAN)

15

Se demostró la actividad de la proteína de unión LM1953 (STEAP2, ver la **Figura 43D**) descrita en la presente.

Citólisis in vitro, activación de células T y perfiles de liberación de citocinas

20

Método

Se realizó un ensayo para medir la actividad citotóxica de LM1953. El ensayo se realizó durante 3 días con las líneas de cáncer de próstata STEAP2+ 22Rv1 y C4-2 y las PBMC de 8 donantes a una relación E:T de 10:1 en un

25

ensayo XCELLIGENCE. Al final del ensayo de citólisis, se evaluó el estado de activación de células T mediante citometría de flujo y se midieron los perfiles de liberación de citocinas en el sobrenadante usando un ensayo multiplex.

5

Resultados

Las **Figuras 31A y B** muestran una potente citólisis *in vitro* por LM1953. La **Figura 31A** muestra la actividad citolítica *in vitro* de LM1953 sobre células C4-2 y la correspondiente EC₅₀. La **Figura 31B** muestra la actividad citolítica *in vitro* de LM1953 sobre células 22Rv1 y la EC₅₀ correspondiente. Se indujo un perfil de activación de células T sesgadas por CD8 mediante LM1953. La **Figura 32A** muestra los perfiles de activación de células T CD4 y CD8 correspondientes como % de células que expresan CD25 en la superficie celular en el ensayo de citólisis C4-2 y la **Figura 32B** en el ensayo de citólisis 22Rv1. Las **Figuras 33A-D** muestran perfiles de liberación de citocinas *in vitro* de LM1953 sobre células C4-2 para IL-6 (**Figura 33A**) y TNF- α (**Figura 33B**), y sobre células 22Rv1 para IL-6 (**Figura 33C**) y TNF- α (**Figura 33D**).

10
15
20

Eficacia antitumoral de LM1953 en un modelo de línea celular de xenoinjerto de cáncer de próstata humanizado

25

Método

Los ratones NSG MHC I/II DKO machos se humanizaron por vía IV con 10e6 PBMC de 3 donantes diferentes (n=4/grupo) el día -7 después se inyectaron s.c. células tumorales 5e6 22Rv1 en el flanco el día 0. En los días 2, 6, 10, 14, 17 y 21 se inyectaron 0,41 mg/kg de LM1953 i.p. y se evaluó el tamaño del tumor usando compás calibrador.

Resultados

La **Figura 34** muestra que LM1953 confiere eficacia antitumoral *in vivo* contra el modelo de xenoinjerto de cáncer de próstata STEAP2+ 22Rv1.

Ejemplo 11: Variantes de Fab LRC150016 (LRRC15) con perfiles de capacidad de desarrollo mejorados

15

Se diseñaron variantes de secuencia de la V_H/V_L de LRC150016 para mejorar la capacidad de desarrollo y humanización del LRRC15 Fab. Estas variantes se generaron como anticuerpos de formato IgG1 humano mediante métodos estándar y se probaron para la retención de la unión a proteína recombinante LRRC15 humana, de ratón y de cyno. Notablemente, se encontró que las variantes con más residuos de línea germinal humana dentro de H-CDR2 (las sec. con núms. de ident.: 136, 147, 152 y 157) retuvieron la unión a LRRC15.

20

25

Las variantes de Fab de unión a LRRC15 seleccionadas (ver la **Tabla 7** a continuación) se formatearon después como activadores de células T en el formato CD8/TCR (ver la **Figura 15**), con 2 x brazos Fab de unión a LRRC15, 1 x V_{HH} de unión a TCR y 1 x V_{HH} de unión a CD8. Se reemplazó la secuencia de unión a CD8 por una variante modificada para eliminar dos pasivos de secuencia identificados en la variante original. Uno de estos cambios sucede en la CDR1 por definición de IGMT. Estos activadores de células T se probaron para determinar su capacidad para inducir la citólisis mediada por CD8 de líneas celulares tumorales que expresan LRRC15 en cocultivo con PBMC humanas.

15 Tabla 7.

Núm. de candidato	LRRC15 Fab VH	LRRC15 Fab VL	TCR VHH	CD8 VHH
LRC150016	Sec. con núm. de ident.: 31	Sec. con núm. de ident.: 32	Sec. con núm. de ident.: 42	Sec. con núm. de ident.: 52
TPP-46956	Sec. con núm. de ident.: 141	Sec. con núm. de ident.: 142	Sec. con núm. de ident.: 42	Sec. con núm. de ident.: 168
TPP-46957	Sec. con núm. de ident.: 148	Sec. con núm. de ident.: 142	Sec. con núm. de ident.: 42	Sec. con núm. de ident.: 168
TPP-46958	Sec. con núm. de ident.: 153	Sec. con núm. de ident.: 142	Sec. con núm. de ident.: 42	Sec. con núm. de ident.: 168
TPP-46959	Sec. con núm. de ident.: 159	Sec. con núm. de ident.: 160	Sec. con núm. de ident.: 42	Sec. con núm. de ident.: 168
TPP-46960	Sec. con núm. de ident.: 159	Sec. con núm. de ident.: 166	Sec. con núm. de ident.: 42	Sec. con núm. de ident.: 168
TPP-47826	Sec. con núm. de ident.: 153	Sec. con núm. de ident.: 142	Sec. con núm. de ident.: 172	Sec. con núm. de ident.: 168
TPP-49058	Sec. con núm. de ident.: 159	Sec. con núm. de ident.: 160	Sec. con núm. de ident.: 172	Sec. con núm. de ident.: 168

Se midieron las afinidades de los activadores de células T con proteínas recombinantes LRRC15 humanas, de ratón y cyno mediante resonancia de plasmón de superficie usando un método de cinética de ciclo único (SCK, por sus siglas en inglés) en un sistema Biacore 8K+ (CYTIVA).

Los activadores de células T también se probaron para la unión no deseada a células transfectadas transitoriamente con EphB6 humano. Se identificó que TPP-46959 tenía una unión reducida a células que expresan EphB6. Esta molécula difiere de TPP-46960 en la L-CDR2 (sec. con núm. de ident.: 158) donde el residuo 55 es E55 en TPP-46959, en comparación con H55 en huM25 y N55 en TPP-46960.

Determinación de afinidad de las variantes de secuencia

Fab de LRRC15 (huM25) - mediciones cinéticas de ciclo único.

Los activadores de células T se capturaron en un chip PROTEIN G y se expusieron a una serie de concentraciones crecientes de proteínas de dominio extracelular recombinantes LRRC15 humanas, de ratón o cyno (PROTEIN G de Acro Biosystems). Los datos de unión completamente corregidos se ajustaron globalmente a un modelo de unión 1:1 para determinar la KD usando el software de evaluación Biacore™ Insight (CYTIVA). El trazado en color del sensograma representa los datos sin procesar y la línea negra es el ajuste global 1:1 a esos datos. Los valores

para los parámetros cinéticos que se muestran en la **Tabla 8** son promedios para 3 o 4 series replicadas de mediciones.

Tabla 8.

5

Activador de células T	Especies de LRR15	k_a ($M^{-1} s^{-1}$)		k_d (s^{-1})		K_D (nM)	
		Promedio	SD	Promedio	SD	Promedio	SD
TPP-46956	Humano	3,05E+05	2,61E+03	6,84E-04	1,10E-05	2,24	0,04
	Cyno	1,70E+05	1,24E+03	8,18E-04	2,39E-05	4,80	0,1
	Ratón	2,05E+05	5,16E+02	2,06E-04	7,55E-06	1,01	0,04
TPP-46957	Humano	2,64E+05	4,73E+03	6,00E-04	5,56E-06	2,27	0,06
	Cyno	1,65E+05	3,23E+03	7,50E-04	4,02E-06	4,55	0,1
	Ratón	1,98E+05	8,16E+02	1,88E-04	9,95E-06	0,953	0,05
TPP-46958	Humano	2,83E+05	4,25E+03	8,77E-04	3,54E-05	3,10	0,08
	Cyno	1,70E+05	2,45E+03	1,09E-03	7,34E-05	6,40	0,5
	Ratón	1,96E+05	4,04E+03	3,43E-04	5,59E-05	1,75	0,3
TPP-46959	Humano	3,51E+05	1,99E+04	4,68E-04	5,14E-05	1,34	0,2
	Cyno	1,89E+05	2,40E+03	5,68E-04	6,13E-05	3,00	0,3
	Ratón	2,38E+05	3,70E+03	1,44E-04	6,40E-06	0,608	0,04
TPP-46960	Humano	2,97E+05	1,04E+04	2,91E-04	1,65E-05	0,980	0,07
	Cyno	1,70E+05	5,75E+03	3,79E-04	2,94E-05	2,24	0,2
	Ratón	2,00E+05	3,32E+03	5,64E-05	2,56E-05	0,281	0,13

Evaluación funcional de las variantes de secuencia LRRC15 (huM25) Fab.

Se cultivaron las PBMC completas (3 donantes) con la línea celular diana LRRC15^{pos} Saos-2 Wt durante 3 días a una relación E:T de 10 a 1. LRC150016 y sus variantes de secuencia LRRC15 Fab mediaron la activación de células T, medida por % de la expresión de superficie de CD25. Los datos tabulares (**Tabla 9** a continuación) se refieren a los valores EC₅₀ (pM) y E_{max} (%) de la molécula TCE para la activación de las células T CD8.

Tabla 9.

TCE	EC ₅₀ (pM)	E _{max} . (%)
LRC150016	3, 3	52, 31
TPP-46956	3, 9	53, 32
TPP-46957	3, 7	49, 69
TPP-46958	3, 2	55, 17
TPP-46859	2, 0	54, 63
TPP-46960	2, 8	55, 06

Los resultados se muestran en la **Figura 35A**, los valores son frecuencia media ($\pm$ SEM) de activación de células T.

Las curvas dosis-respuesta demostraron que tanto LRC150016 como los TCE variantes de la secuencia LRRC15 Fab median la activación de células T de manera dependiente de la dosis, medida por la expresión superficial de CD25,

después de 3 días de cocultivo de las PBMC completas con células diana LRRC15^{pos} Saos-2 Wt. Similar a LRC150016, los cinco TCE variantes de la secuencia LRRC15 Fab activan selectivamente las células T CD8⁺, mientras que no muestran
5 activación de las células T CD4⁺. Los valores que se muestran en la presente son la frecuencia media ($\pm$ SEM) de las células CD25⁺ entre las células T CD8 y CD4. n=3 donantes de un experimento representativo.

10 Actividad citolítica in vitro de LRC150016 y sus variantes de secuencia LRRC15 Fab contra la línea celular diana LRRC15^{pos} Saos-2 WT

La citólisis diana se evaluó usando CELL-TITER-GLO. Los datos tabulares se refieren a los valores EC₅₀ (pM)
15 y E_{max} (%) de la molécula TCE para la citólisis de células diana, ver la **Tabla 10**.

Los resultados se muestran en la **Figura 35B**. Las curvas dosis-respuesta muestran que en comparación con LRC150016, los cinco TCE variantes de la secuencia LRRC15 Fab median niveles similares o ligeramente superiores de
20 citólisis celular diana (Saos-2 Wt), medidos por los valores de citólisis E_{máx}, después de 3 días de cocultivo de células diana Saos-2 con células efectoras PBMC completas. La citólisis de células diana se evaluó usando
25 CELL-TITER-GLO. La TCE de control de NIP228 no mediaba en ninguna citotoxicidad de células diana. Los valores que se

muestran en la presente son la frecuencia media ($\pm$ SEM) de la citólisis de células diana (citotoxicidad). n=3 donantes de un experimento representativo.

5 Tabla 10.

TCE	EC ₅₀ (pM)	E _{máx.} (%)
LRC150016	6,7	46,84
TPP-46956	8,7	59,65
TPP-46957	5,3	49,82
TPP-46958	6,1	57,72
TPP-46859	4,4	60,02
TPP-46960	4,3	60,57

Evaluación del perfil de citocinas (IL-6) en el sobrenadante de ensayo de cocultivo de PBMC completas.

10 Las PBMC completas se cultivaron con células diana LRRC15^{Pos} Saos-2 Wt ya sea en presencia de LRC150016 o una de cinco TCE variantes de la secuencia LRRC15 Fab durante un periodo de 3 días con una relación ET de 10 a 1. IL-6, un sustituto del síndrome de liberación de

15 citocinas (CRS), se midió en el sobrenadante de cultivo después de 3 días de cocultivo usando ELISA estándar. Los valores que aquí se muestran son la frecuencia media ($\pm$ SEM) de IL-6 (pg/ml) en el sobrenadante del cultivo celular. Los resultados se muestran en la **Figura 35C**, las variantes de

20 LRRC15 tuvieron un efecto similar en los niveles de IL-6 como LRC150016.

Evaluación de la unión inespecífica a EphB6

Las células Ad293 se transfectaron transitoriamente con un plásmido que expresaba EphB6 humano. La unión de los activadores de células T de la LRRCL15 se evaluó mediante citometría de flujo.

Los resultados se muestran en la **Figura 36**, TPP-46959 mostró una unión inespecífica reducida a células AD293 que expresan EphB6, en comparación con otras variantes de secuencia.

Ejemplo 12: Agotamiento de TPP-42197 (BCMA TITAN) de los plasmablastos/células plasmáticas en ensayos primarios

15 Método

Las PBMC donantes sanas se descongelaron, se contaron y las células B sin tratamiento previo se separaron mediante microesferas magnéticas. Las células se cultivaron con 1 µg/ml de CpG y 100 U/ml de IL-2 durante 5 días en medio RPMI enriquecido con ATCC para inducir la diferenciación de células B en plasmablastos. Después de 5 días de diferenciación, las PBMC autólogas se descongelaron y se cocultivaron con plasmablastos diferenciados en una relación de 1:5 diana con respecto a células efectoras. Para mantener esta ración, se evaluó el % de células T CD3+ por donante mediante citometría de flujo y se determinó el

número de las PBMC por cultivar, por lo que mantendrá esta relación entre plasmablastos y células T (50.000 plasmablastos con 250.000 células T CD3+). Las células se estimularon con concentraciones crecientes (0,0000003 nM a 5 20 nM) de TPP-42197 o del comparador, “comparador T” (CD3xBCMA TCE) durante 48 h. Al finalizar el experimento se recogió el sobrenadante y se evaluaron los niveles de secreción de citocinas de las células mediante MSD ELISA. El nivel de citólisis de plasmablastos así como el nivel 10 de activación de células T tanto para las células T citotóxicas CD8+ como para las células T auxiliares CD4+ se midieron mediante citometría de flujo.

Resultados

15 Se encontró que TPP-42197 tenía una potencia mejor que el comparador T y una mejor EC₅₀ (2,2 pM frente a 415 pM respectivamente), ver Figura 38. Además, TPP-42197 indujo una activación selectiva de las células T CD8+ y ninguna activación de las células T CD4+, siendo estas últimas los 20 principales contribuyentes de la secreción de citocinas (Figuras 39A-B). En contraste, el comparador T indujo la activación de las células T tanto CD8+ como CD4+. Se demostró que el perfil de citocinas de TPP-42197 es superior al del comparador T con menor secreción de citocinas en general y 25 particularmente en aquellos involucrados en eventos de

síndrome de liberación de citocinas (CRS) (ver Figuras 40A-F)

TCP-42197 agota completamente las células BCMA+ humanas

5 injertadas en médula ósea y bazo

Para evaluar la capacidad de TCP-42197 para agotar las células B primarias que expresan BCMA in vivo, se realizó un estudio farmacodinámico (PD, por sus siglas en inglés) en el modelo xenogénico de enfermedad injerto
10 versus huésped (XenoGvHD). Para prepararse para este estudio PD de XenoGvHD, las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de donantes humanos sanos se aislaron de un Leukopak fresco (StemExpress™) y se almacenaron congeladas (tanque de nitrógeno líquido) hasta el injerto.

15 En el Día -1, ratones NOD scid gamma (NSG; Jackson Laboratories) hembra de 8-10 semanas de edad se preacondicionaron con irradiación corporal subletal (1 Gy). El Día 0 se inyectaron por vía intravenosa 15 millones de PBMC totales de un donante humano sano. El día 9, los
20 ratones recibieron solución salina regulada con fosfato (PBS, por sus siglas en inglés), 1 mg/kg de TCP-42197, 10 mg/kg de TCP-42197 o 10 mg/kg de control de isotipo, intraperitonealmente (n=5-9 ratones/grupo). El Día 12, los ratones fueron sacrificados y se recolectaron los tejidos
25 para el análisis FACS para determinar si estos TCE agotaban las células BCMA + presentes en este modelo in vivo.

Los plasmoblastos, definidos por análisis citométrico de flujo como CD45⁺CD27⁺CD38⁺CD3⁻CD56⁻CD14⁻CD16⁻ humanos, se agotaron en ratones tres días después de un único tratamiento de TCP-42197 tanto en la médula ósea como en el bazo (**Figura 37A y 37B**). La IgG humana sérica fue significativamente menor en los grupos de tratamiento TCP-42197 en comparación con el grupo de control tratado con isotipo (**Figura 37C**), lo que refleja la ausencia de células secretoras de anticuerpos BCMA⁺ en ratones tratados con TCP-42197.