1. Antigeną surišantis konstruktas, apimantis

pirmąjį antigeną surišantį polipeptidinį konstruktą, kuris vienvalentiškai ir specifiškai suriša HER2 (žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorius 2) ECD2 (užląstelinis domenas 2) antigeną HER2 raišką vykdančios ląstelės paviršiuje, ir antrąjį antigeną surišantį polipeptidinį konstruktą, kuris vienvalentiškai ir specifiškai suriša HER2 ECD4 (užląstelinis domenas 4) antigeną HER2 raišką vykdančios ląstelės paviršiuje, kur:

i. pirmasis antigeną surišantis polipeptidinis konstruktas yra Fab, ir apima pirmąjį sunkiosios grandinės kintamą polipeptidą VH1, apimantį ECD2 surišančio polipeptidinio konstrukto VH, kurio SEQ ID Nr. 221 (v7091), ir pirmąjį lengvosios grandinės kintamą polipeptidą VL1, apimantį ECD2 surišančio polipeptidinio konstrukto VL, kurio SEQ ID Nr. 35 (v7091), ir antrasis antigeną surišantis polipeptidinis konstruktas yra scFv, ir apima antrąjį sunkiosios grandinės kintamą polipeptidą VH2, apimantį ECD4 surišančio polipeptidinio konstrukto VH, kurio SEQ ID Nr. 305 (v7091), ir antrąjį lengvosios grandinės kintamą polipeptidą VL2, apimantį ECD4 surišančio polipeptidinio konstrukto VL, kurio SEQ ID Nr. 297 (v7091); arba

ii. pirmasis antigeną surišantis polipeptidinis konstruktas yra Fab, ir apima pirmąjį sunkiosios grandinės kintamą polipeptidą VH1, apimantį ECD2 surišančio polipeptidinio konstrukto VH, kurio SEQ ID Nr. 99 (v10000), ir pirmąjį lengvosios grandinės kintamą polipeptidą VL1, apimantį ECD2 surišančio polipeptidinio konstrukto VL, kurio SEQ ID Nr. 71 (v10000), ir antrasis antigeną surišantis polipeptidinis konstruktas yra scFv, ir apima antrąjį sunkiosios grandinės kintamą polipeptidą VH2, apimantį ECD4 surišančio polipeptidinio konstrukto VH, kurio SEQ ID Nr. 305 (v10000), ir antrąjį lengvosios grandinės kintamą polipeptidą VL2, apimantį ECD4 surišančio polipeptidinio konstrukto VL, kurio SEQ ID Nr. 297 (v10000); ir

pirmąjį ir antrąjį jungtuko polipeptidus, kur kiekvienas iš pirmojo ir antrojo jungtuko polipeptidų apima imunoglobulino lanksto srities polipeptidą, parinktą iš IgG1, IgG2 arba IgG4 lanksto srities, kur pirmasis jungtuko polipeptidas yra funkcionaliai sujungtas su pirmuoju antigeną surišančiu polipeptidiniu konstruktu, ir antrasis jungtuko polipeptidas yra funkcionaliai sujungtas su antruoju antigeną surišančiu polipeptidiniu konstruktu,

kur jungtuko polipeptidai yra kovalentiškai sujungti vienas su kitu,

ir kur jungtuko polipeptidai yra funkcionaliai sujungti su heterodimerine Fc sritimi;

 kur antigeną surišantis konstruktas pasižymi gebėjimu tarpininkauti ADCC.

2. Antigeną surišantis konstruktas pagal 1 punktą, apimantis lengvosios grandinės polipeptidą, apimantį SEQ ID Nr. 33 aminorūgščių seką, ir sunkiosios grandinės polipeptidą, apimantį SEQ ID Nr. 219 aminorūgščių seką, ir trečiąjį polipeptidą, apimantį SEQ ID Nr. 295 aminorūgščių seką.

3. Antigeną surišantis konstruktas pagal 1 punktą, apimantis lengvosios grandinės polipeptidą, apimantį SEQ ID Nr. 69 aminorūgščių seką, ir sunkiosios grandinės polipeptidą, apimantį SEQ ID Nr. 97 aminorūgščių seką, ir trečiąjį polipeptidą, apimantį SEQ ID Nr. 295 aminorūgščių seką.

4. Antigeną surišantis konstruktas pagal 1 arba 2 punktą, kur pirmasis antigeną surišantis polipeptidinis konstruktas blokuoja pertuzumabo prisijungimą prie ECD2 50 % arba daugiau konkurencinio surišimo tyrime, ir (arba) antrasis antigeną surišantis polipeptidinis konstruktas blokuoja trastuzumabo prisijungimą prie ECD4 50 % arba daugiau konkurencinio surišimo tyrime.

5. Antigeną surišantis konstruktas pagal 1 punktą, kur (i) pirmasis antigeną surišantis polipeptidinis konstruktas apima aminorūgščių seką, bent 95 %, 96 %, 97 %, 98 % arba 99 % identišką (a) pirmajam antigeną surišančiam polipeptidiniam konstruktui (v10000), apimančiam SEQ ID Nr. 97 (sunkioji grandinė) ir SEQ ID Nr. 69 (lengvoji grandinė) arba (b) pirmajam antigeną surišančiam polipeptidiniam konstruktui (v7091), apimančiam SEQ ID Nr. 219 (sunkioji grandinė) ir SEQ ID Nr. 33 (lengvoji grandinė), ir (ii) antrasis antigeną surišantis polipeptidinis konstruktas apima aminorūgščių seką bent 95 %, 96 %, 97 %, 98 % arba 99 % identišką SEQ ID Nr. 295 (sunkioji grandinė).

6. Antigeną surišantis konstruktas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur heterodimerinis Fc apima vieną arba daugiau modifikacijų bent vienoje iš CH3 sekų, pasirinktinai, kur heterodimerinis Fc apima vieną arba daugiau modifikacijų bent vienoje iš CH3 sekų, kurios skatina heterodimero, kurio stabilumas yra panašus į laukinio tipo homodimerinio Fc, susidarymą.

7. Antigeną surišantis konstruktas pagal bet kurį ankstesnį punktą, apimantis

i. heterodimerinį IgGI Fc, apimantį T350V\_L351Y\_F405A\_Y407V modifikacijas pirmajame Fc polipeptide ir T366I\_N390R\_K392M\_T394W modifikacijas antrajame Fc polipeptide;

ii. heterodimerinį IgGI Fc, apimantį L351Y\_S400E\_F405A\_Y407V modifikacijas pirmajame Fc polipeptide ir T350V\_T366L\_K392L\_T394W modifikacijas antrajame Fc polipeptide;

iii. heterodimerinį IgGI Fc, apimantį L351Y\_F405A\_Y407V modifikacijas pirmajame Fc polipeptide ir T366L\_K392M\_T394W modifikacijas antrajame polipeptide;

iv. heterodimerinį IgGI Fc, apimantį L351Y\_F405A\_Y407V modifikacijas pirmajame Fc polipeptide ir T366L\_K392L\_T394W modifikacijas antrajame Fc polipeptide;

v. heterodimerinį IgGI Fc, apimantį T350V\_L351Y\_F405A\_Y407V modifikacijas pirmajame Fc polipeptide ir T350V\_T366L\_K392L\_T394W modifikacijas antrajame Fc polipeptide;

vi. heterodimerinį IgGI Fc, apimantį T350V\_L351Y\_F405A\_Y407V modifikacijas pirmajame Fc polipeptide ir T350V\_T366L\_K392M\_T394W modifikacijas antrajame Fc polipeptide; arba

vii. heterodimerinį IgGI Fc, apimantį T350V\_L351Y\_S400E\_F405A\_Y407V modifikacijas pirmajame Fc polipeptide ir T350V\_T366L\_N390R\_K392M\_T394W modifikacijas antrajame Fc polipeptide

pagal ES numeraciją, palyginti su laukinio tipo homodimeriniu Fc.

8. Antigeną surišantis konstruktas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur heterodimerinio Fc CH2 domenas (-ai) apima vieną arba daugiau modifikacijų.

9. Antigeną surišantis konstruktas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur:

a) heterodimerinis Fc apima vieną ar daugiau modifikacijų, skatinančių selektyvų Fc-gama receptorių prisijungimą, ir (arba)

b) konstruktas yra glikozilintas, pasirinktinai, kur konstruktas yra afukozilintas ir (arba)

c) konstruktas yra konjuguotas su vaistu ir, pasirinktinai, kur vaistas yra maitanzinas (DM1), arba kur konstruktas yra konjuguotas su DM1 per SMCC jungtuką.

10. Farmacinė kompozicija, apimanti antigeną surišantį konstruktą pagal bet kurį ankstesnį punktą ir farmacinį nešiklį, pasirinktinai, kur farmacinis nešiklis apima buferį, antioksidantą, mažos molekulinės masės molekulę, vaistą, baltymą, aminorūgštį, angliavandenį, lipidą, kompleksodarį, stabilizatorių arba pagalbinę medžiagą.

11. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti medicinoje, apimanti antigeną surišantį konstruktą pagal bet kurį iš 1-9 punktų.

12. Antigeną surišantis konstruktas pagal bet kurį iš 1-9 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 11 punktą, skirti naudoti taikant vėžio gydymo būdą, kur vėžys yra subjekte HER2 raišką vykdantis (HER2+) navikas.

13. Antigeną surišantis konstruktas, skirtas naudoti, arba farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 12 punktą, kur navikas yra kasos vėžys, galvos ir kaklo vėžys, plaučių vėžys, skrandžio vėžys, gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžys, krūties vėžys, inkstų vėžys, gimdos kaklelio vėžys, kiaušidžių vėžys, gimdos gleivinės vėžys, gimdos vėžys, piktybinė melanoma, ryklės vėžys, šlapimo pūslės vėžys, burnos vėžys arba odos vėžys, pasirinktinai, kur navikas apima ląsteles, kurios vykdo HER2 raišką, vidutiniškai siekiančią 10 000 ar daugiau kopijų vienai naviko ląstelei.

14. Antigeną surišantis konstruktas, skirtas naudoti, arba farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 12 arba 13 punktą, kur navikas yra HER2 1+, HER2 2+ arba HER2 3+, kaip nustatyta imunohistocheminiu metodu (IHC), pasirinktinai, kur navikas vykdo HER2 raišką 2+ arba mažesniu lygiu, kaip nustatyta IHC.

15. Antigeną surišantis konstruktas, skirtas naudoti, arba farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 12-14 punktų.

a) kur subjektas anksčiau nebuvo gydytas antikūnu prieš HER2, arba

b) kur navikas yra atsparus arba atsparus įprastam gydymui pertuzumabu, trastuzumabu ir (arba) TDM1, arba

c) kur subjektas anksčiau buvo gydytas pertuzumabu, trastuzumabu ir (arba) TDM1.

16. Antigeną surišantis konstruktas, skirtas naudoti, arba farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 12-15 punktų, kur įvedimas atliekamas injekcijos arba infuzijos būdu.

17. Antigeną surišantis konstruktas, skirtas naudoti, arba farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 12-16 punktų, papildomai apimantys papildomo agento, pasirinktinai, chemoterapinio agento, skyrimą subjektui ir, pasirinktinai, kur

i. navikas yra nesmulkialąstelinis plaučių vėžys, o papildomas agentas yra vienas ar daugiau iš cisplatinos, karboplatinos, paklitakselio, paklitakselio su prijungtu albuminu, docetakselio, gemcitabino, vinorelbino, irinotekano, etopozido, vinblastino arba pemetreksedo;

ii. navikas yra skrandžio vėžys, o papildomas agentas yra vienas ar daugiau iš 5-fluorouracilo (su folino rūgštimi arba be jos), kapecitabino, karboplatinos, cisplatinos, docetakselio, epirubicino, irinotekano, oksaliplatinos arba paklitakselio;

iii. navikas yra kasos vėžys, o papildomas agentas yra vienas ar daugiau iš gemcitabino, folfirinokso, abraksano arba 5-fluoruracilo;

iv. navikas yra krūties vėžys, teigiamas pagal estrogeno ir (arba) progesterono receptorius, o papildomas agentas yra vienas ar daugiau iš (a) doksorubicino ir epirubicino derinio, (b) paklitakselio ir docetakselio derinio arba (c) fluoruracilo, ciklofosfamido ir karboplatinos derinio;

v. navikas yra galvos ir kaklo vėžys, o papildomas agentas yra vienas ar daugiau iš paklitakselio, karboplatinos, doksorubicino arba cisplatinos; arba

vi. navikas yra kiaušidžių vėžys, o papildomas agentas yra vienas ar daugiau iš cisplatinos, karboplatinos arba taksanų, tokių kaip paklitakselis ar docetakselis.

18. Antigeną surišantis konstruktas, skirtas naudoti, arba farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 12 punktą, kur:

navikas apima HER2 1+ žmogaus pieno latakų ER+ (estrogenų receptorių atžvilgiu teigiamą) karcinomos ląstelę, HER2 2+/3+ žmogaus ER+, HER2 padidintos raiškos krūties karcinomos ląstelę arba HER2 0+/1+ žmogaus trigubai neigiamą krūties karcinomos ląstelę; arba

antigeną surišantis konstruktas yra konjuguotas su maitanzinu (DM1), o navikas apima HER2 0+ žmogaus pieno latakų karcinomos ląstelę (bazalinę B tipo, mezenchiminio tipo trigubai neigiamą) ląstelę, HER2 2+ ER+ krūties karcinomą arba HER2 0+ žmogaus krūties metastazavusios karcinomos ląstelę (ER2-, padidintos raiškos HER2-, luminalinio A potipio, TN).

19. HER2 aptikimo arba matavimo mėginyje būdas, apimantis mėginio kontaktavimą su antigeną surišančiu konstruktu pagal 1-9 punktus ir surišto komplekso aptikimą arba matavimą.

20. HER2 raišką vykdančios naviko ląstelės sunaikinimo arba augimo slopinimo būdas *in vitro*, apimantis ląstelės kontaktavimą su antigeną surišančiu konstruktu pagal 1-9 punktus.

21. Būdas pagal 20 punktą, kur naviko ląstelė yra ląstelė, parinkta iš kasos naviko ląstelių linijų BxPC3, Capan-1, MiaPaca2; plaučių naviko ląstelių linijų Calu-3, NCI-H322; galvos ir kaklo navikų ląstelių linijų Detroit 562, SCC-25, FaDu; gaubtinės ir tiesiosios žarnos naviko ląstelių linijų HT29, SNU-C2B; skrandžio naviko ląstelių linijos NCI-N87; krūties naviko ląstelių linijų MCF-7, MDAMB175, MDAMB361, MDA-MB-231, BT-20, JIMT-1, SkBr3, BT-474; gimdos naviko ląstelių linijos TOV-112D; odos naviko ląstelių linijos Malme-3M; gimdos kaklelio naviko ląstelių linijų Caski, MS751; šlapimo pūslės naviko ląstelių linijos T24, kiaušidžių naviko ląstelių linijų CaOV3 ir SKOV3.

22. Būdas pagal 20 punktą, kur naviko ląstelė yra parinkta iš HER2 2+/3+, geno amplifikaciją turinčios kiaušidžių vėžio ląstelės, HER2 0+/1+ trigubai neigiamos krūties vėžio ląstelės; ER+, HER2 1+ krūties vėžio ląstelės; trastuzumabui atsparios HER2 2+ krūties vėžio ląstelės; ER+, HER2+ krūties vėžio ląstelės; arba HER2 3+ krūties vėžio ląstelės.

23. Konstruktų pagal 1-9 punktus gamybos būdas, apimantis ląstelės-šeimininkės kultivavimą sąlygomis, tinkamomis vykdyti antigeną surišančio konstrukto raišką, kur ląstelė-šeimininkė apima polinukleotidą, koduojantį antigeną surišantį konstruktą pagal 1-9 punktus, ir konstrukto gryninimą.

24. Išskirtas polinukleotidas arba išskirtų polinukleotidų rinkinys, koduojantis antigeną surišantį konstruktą pagal 1-9 punktus, pasirinktinai, kur polinukleotidas arba polinukleotidų rinkinys yra kDNR.

25. Išskirtas polinukleotidas arba išskirtų polinukleotidų rinkinys pagal 24 punktą, koduojantis (i) SEQ ID Nr. 219, SEQ ID Nr. 33 ir SEQ ID Nr. 295 arba (ii) SEQ ID Nr. 97, SEQ ID Nr. 69 ir SEQ ID Nr. 295.

26. Vektorius arba vektorių rinkinys, apimantis polinukleotidą arba polinukleotidų rinkinį pagal 24 arba 25 punktą, pasirinktinai parinktus iš grupės, susidedančios iš plazmidės, virusinio vektoriaus, neepisominio žinduolių vektoriaus, raiškos vektoriaus ir rekombinantinio raiškos vektoriaus.

27. Išskirta ląstelė, apimanti polinukleotidą arba polinukleotidų rinkinį pagal 24 arba 25 punktą, arba vektorių arba vektorių rinkinį pagal 26 punktą, pasirinktinai, kur išskirta ląstelė yra hibridoma, kininio žiurkėno kiaušidžių (CHO) ląstelė arba HEK293 ląstelė.

28. Rinkinys, apimantis konstruktą pagal bet kurį iš 1-9 punktų ir naudojimo instrukcijas.

29. Konstruktas, skirtas naudoti, arba farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 12 punktą, kur HER2+ navikas yra (i) HER2 3+ estrogeno receptoriaus atžvilgiu neigiamas (ER-), progesterono receptoriaus atžvilgiu neigiamas (PR-), trastuzumabui atsparus, chemoterapijai atsparus invazinis pieno latakų krūties vėžys, (ii) HER2 3+ ER-, PR-, trastuzumabui atsparus uždegiminis krūties vėžys, (iii) HER2 3+, ER-, PR-, invazinė pieno latakų karcinoma arba (iv) HER2 2+ su HER2 geno amplifikacija trastuzumabui ir pertuzumabui atsparus krūties vėžys.