República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020008638-0 A2

(22) Data do Depósito: 01/11/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 20/10/2020

(54) Título: RECEPTORES DE ANTÍGENOS QUIMÉRICOS ESPECÍFICOS PARA ANTÍGENOS DE MATURAÇÃO DE CÉLULAS B (BCMA)

(51) Int. Cl.: A61K 39/395; C07K 16/28; A61P 39/02; A61P 35/00; C07K 14/725; (...).

(30) Prioridade Unionista: 01/05/2018 US 62/665,442; 01/05/2018 US 62/665,447; 01/11/2017 US 62/580,439; 01/11/2017 US 62/580,445; 07/11/2017 US 62/582,932; (...).

(71) Depositante(es): JUNO THERAPEUTICS INC; MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER.

(72) Inventor(es): BLYTHE D. SATHER; ERIC L. SMITH; RUPESH AMIN; AYE CHEN; KIMBERLY HARRINGTON; COLLIN HAUSKINS; ERIK HESS; CYR DE IMUS; JON JONES; AUDREY OLSHEFSKY; STEFAN PONKO; RUTH SALMON; SEMIH TAREEN; REBECCA WU; YAN CHEN; CSABA PAZMANY; STEVEN M. SHAMAH; MARIANA COTA STIRNER; JUI DUTTA-SIMMONS; MELISSA WORKS.

(86) Pedido PCT: PCT US2018058811 de 01/11/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/090003 de 09/05/2019

(85) Data da Fase Nacional: 30/04/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a receptores de antígenos quiméricos (CARs) que compreendem um domínio de ligação ao BCMA extracelular, em particular um scFv. O CAR também compreende um espaçador de pelo menos 125 aminoácidos no comprimento, um domínio de trans-membrana, e uma região de sinalização. Pode da mesma forma incluir um domínio coestimulador intracelular. Da mesma forma são fornecidos células geneticamente construídas que expressam os CARs e usos dos mesmos como na terapia de células adotivas.

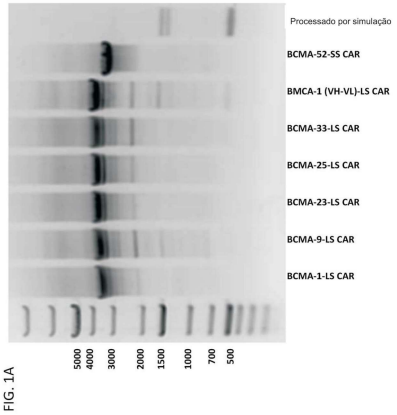


FIG. 1A

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"RECEPTORES DE ANTÍGENOS QUIMÉRICOS ESPECÍFICOS PARA ANTÍGENOS DE MATURAÇÃO DE CÉLULAS B (BCMA)".**

Referência Cruzada para Pedidos Relacionados

[001] Este pedido reivindica prioridade do pedido provisório U.S. 62/580.439, depositado em 1 de Novembro de 2017, intitulado "CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS SPECIFIC FOR B-CELL MATURATION ANTIGEN AND ENCODING POLYNUCLEOTIDES," pedido provisório U.S. No. 62/580.445, depositado em 1o. de Novembro, 2017, intitulado "CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS SPECIFIC FOR B-CELL MATURATION ANTIGEN AND ENCODING POLYNUCLEOTIDES," pedido provisório U.S. No. 62/582.932, depositado em 7 de Novembro, 2017, intitulado "CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS SPECIFIC FOR B-CELL MATURATION ANTIGEN AND ENCODING POLYNUCLEOTIDES," pedido provisório U.S. No. 62/582.938, depositado em 7 de Novembro, 2017, intitulado "CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS SPECIFIC FOR B-CELL MATURATION ANTIGEN AND ENCODING POLYNUCLEOTIDES," pedido provisório U.S. No. 62/596.765, depositado em 8 de Dezembro, 2017, intitulado "CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS SPECIFIC FOR B-CELL MATURATION ANTIGEN AND ENCODING POLYNUCLEOTIDES," pedido provisório U.S. No. 62/596.763, depositado em 8 de Dezembro, 2017, intitulado "CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS SPECIFIC FOR B-CELL MATURATION ANTIGEN AND ENCODING POLYNUCLEOTIDES," pedido provisório U.S. No. 62/614.960, depositado em 8 de Janeiro, 2018, intitulado "CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS SPECIFIC FOR B-CELL MATURATION ANTIGEN AND ENCODING POLYNUCLEOTIDES," pedido provisório U.S. No. 62/614.963, depositado em 8 de Janeiro, 2018, intitulado "CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS SPECIFIC FOR B-CELL MATURATION ANTIGEN AND ENCODING POLYNUCLEO-

TIDES," pedido provisório U.S. No. 62/665.442, depositado em 1 de Maio, 2018, intitulado "CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS SPECIFIC FOR B-CELL MATURATION ANTIGEN AND ENCODING POLYNUCLEOTIDES," e pedido provisório U.S. No. 62/665.447, depositado em 1 de Maio, 2018, intitulado "METHOD OF ASSESSING ACTIVITY OF RECOMBINANT ANTIGEN RECEPTORS," cujo conteúdo é incorporado por referência na sua totalidade.

Incorporação por Referência da Listagem de Sequências

[002] O presente pedido está sendo apresentado juntamente com uma Listagem de Sequências em formato eletrônico. A Listagem de sequência é fornecida como um arquivo intitulado 735042009940SeqList.txt, criado em 1 de Novembro de 2018, com 593 kilobytes de tamanho. As informações no formato eletrônico da Listagem de sequências são incorporadas por referência em sua totalidade.

Campo

[003] A presente descrição se refere em alguns aspectos aos receptores de antígenos quiméricos (CARs), que contêm porções de anticorpos específicas para o antígeno de maturação das células B (BCMA) e polinucleotídeos que codificam os CARs específicos para BCMA. A descrição refere-se ainda a células geneticamente modificadas, contendo esses receptores de ligação ao BCMA, e seus usos na terapia de células adotivas.

Antecedente

[004] O antígeno de maturação das células B (BCMA) é uma proteína transmembranar tipo III expressa em linfócitos B maduros. Após a ligação do BCMA aos seus ligantes, ativador de células B da família TNF (BAFF) ou um ligante indutor de proliferação (APRIL), um sinal de célula pró-sobrevivência é liberado à célula B que foi considerado necessário para a sobrevivência das células plasmáticas. A expressão do

BCMA tem sido associada a várias doenças, incluindo câncer, doenças autoimunes e doenças infecciosas. Devido ao papel do BCMA em várias doenças e condições, incluindo o câncer, o BCMA é um alvo terapêutico. Estão disponíveis vários receptores de antígenos quiméricos (CARs) de ligação ao BCMA e células que expressam esses CARs. No entanto, permanece a necessidade de CARs de ligação ao BCMA melhorados e células alvo de expressão de BCMA-CAR modificadas, como para uso em terapia de células adotivas. Aqui são fornecidas modalidades que atendem a estas necessidades.

Sumário

[005] São fornecidos polinucleotídeos que codificam um receptor de antígeno quimérico, contendo ácido nucleico que codifica: (a) um domínio de ligação ao antígeno extracelular que reconhece especificamente um antígeno; (b) um espaçador de pelo menos 125 aminoácidos no comprimento; (c) um domínio de transmembrana; e (d) uma região de sinalização intracelular, em que após a expressão do polinucleotídeo em uma célula, o RNA transcrito, opcionalmente RNA mensageiro (mRNA), do polinucleotídeo, exibe pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90% ou 95% de homogeneidade do RNA. Em alguns casos, o espaçador é derivado de uma imunoglobulina. Em algumas modalidades, o espaçador inclui uma sequência de uma região de articulação, uma região de C_H2 e C_H3. Em algumas modalidades, uma das mais articulações C_H2 e C_H3 é derivada total ou parcialmente de IgG4 ou IgG2. Em alguns casos, a articulação de C_H2 e C_{H3} é derivada de IgG4. Em alguns aspectos, uma ou mais da articulação C_H2 e C_H3 são quiméricas e contêm sequência derivada de IgG4 e IgG2. Em alguns exemplos, o espaçador contém uma articulação quimérica de IgG4/2, uma região de C_H2 de IgG2/4 e C_H3 de IgG4. Em algumas modalidades, o espaçador codificado é ou contém (i) a sequência mencionada em SEQ ID NO: 649; (ii) uma variante funcional da SEQ ID NO: 649

que possui pelo menos 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a SEQ ID NO: 649; ou (iii) uma porção contígua de (i) ou (ii) com pelo menos 125 aminoácidos no comprimento. Em algumas modalidades, o espaçador codificado é ou inclui a sequência mencionada em SEQ ID NO: 649.

[006] Em algumas modalidades, o espaçador tem um comprimento de 125 a 300 aminoácidos, 125 a 250 aminoácidos no comprimento, 125 a 230 aminoácidos no comprimento, 125 a 200 aminoácidos no comprimento, 125 a 180 aminoácidos no comprimento, 125 a 150 aminoácidos no comprimento, 150 a 300 aminoácidos no comprimento, 150 a 250 aminoácidos no comprimento, 150 a 230 aminoácidos no comprimento, 150 a 200 aminoácidos no comprimento, 150 a 180 aminoácidos no comprimento, 180 a 300 aminoácidos no comprimento, 180 a 250 aminoácidos no comprimento, 180 a 230 amino ácidos de comprimento, 180 a 200 aminoácidos no comprimento, 200 a 300 aminoácidos no comprimento, 200 a 250 aminoácidos no comprimento, 200 a 230 aminoácidos no comprimento, 230 a 300 aminoácidos no comprimento, 230 a 250 aminoácidos no comprimento comprimento ou 250 a 300 aminoácidos. Em algumas modalidades, o espaçador é pelo menos ou pelo menos aproximadamente ou é ou é cerca de 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228 ou 229 aminoácidos no comprimento, ou um comprimento entre qualquer um dos anteriores.

[007] Em algumas modalidades de qualquer um dos polinucleotídeos aqui descritos, o ácido nucleico que codifica o espaçador inclui pelo menos um doador de ligação modificado e/ou sítio receptor de ligação, o referido doador de ligação modificado e/ou sítio receptor de ligação contendo uma ou mais modificações nucleotídicas correspondentes a um sítio doador de ligação de referência e/ou sítio receptor de ligação de referência contido na sequência mencionada em SEQ ID

NO: 621. Em alguns casos, as uma ou mais modificações nucleotídicas contêm uma inserção, exclusão, substituição ou combinação das mesmas. Em alguns casos, os sítios receptores de ligação de referência e/ou doadores de ligação de referência são sítios de ligação canônicos, não canônicos ou crípticos. Em alguns exemplos, o sítio de doação de ligação de referência e/ou sítio (s) receptor (es) de ligação de referência tem uma pontuação de previsão de sítio de ligação de pelo menos ou cerca de 0,4, 0,5, 0,6, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95, 0,99 ou 1,0; e/ou o (s) sítio (s) doador (es) de ligação de referência e/ou receptor (es) de ligação de referência é (são) previsto (s) estar (em) envolvido (s) em um evento de ligação com uma probabilidade de pelo menos 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% ou 100%.

[008] Em algumas modalidades de qualquer um dos polinucleotídeos aqui descritos, o sítio doador de ligação de referência inclui a sequência aatctaagtacggac (SEQ ID NO: 705), tcaactggtacgtgg (SEQ ID NO: 706), acaattagtaaggca (SEQ ID NO: 707) e/ou accacaggtgtatt SEQ ID NO: 708); e/ou o sítio receptor de ligação de referência inclui a sequência aagtttctttctgtattccaggctgaccgtggataaatctc (SEQ ID NO: 742) e/ou gggcaacgtgttctcttgcagtgtcatgcacgaagccctgc (SEQ ID NO: 743). Em algumas modalidades, os sítio (s) doador (es) de ligação de referência e/ou receptor (es) de ligação de referência tem uma pontuação de previsão do sítio de ligação de pelo menos ou cerca de 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95, 0,99 ou 1,0; e/ou o (s) sítio (s) doador (es) de ligação de referência e/ou receptor (es) de ligação de referência é (são) previsto (s) para estar (em) envolvido (s) em um evento de ligação com uma probabilidade de pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% ou 100%. Em algumas modalidades, o sítio doador da ligação de referência contém a sequência tcaactggtacgtgg (SEQ ID NO: 706); e/ou o sítio receptor de ligação de referência contém a se-

quência aagtttctttctgtattccaggctgaccgtggataaatctc (SEQ ID NO: 742).

[009] Em algumas modalidades de qualquer um dos polinucleotídeos aqui descritos, pelo menos uma das uma ou mais modificações nucleotídicas estão dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 resíduos da junção do sítio de ligação da sítio receptor de ligação de referência e/ou doador de ligação de referência. Em alguns aspectos, as uma ou mais modificações nucleotídicas são silenciosas e/ou resultam em um códon degenerado em comparação com a SEQ ID NO: 621 e/ou não altera a sequência de aminoácidos do espaçador codificado. Em algumas modalidades, o sítio doador de ligação modificado é mencionado em agtctaaatacggac (SEQ ID NO: 661), tcaactggtatgtgg (SEQ ID NO: 662), accatctccaaggcc (SEQ ID NO: 663) e/ou gccccaggtttacac (SEQ ID NO: 664) ; e/ou o sítio receptor de ligação modificado é mencionado em cagtttcttcctgtatagtagactcaccgtggataaatcaa (SEQ ID NO: 672) gggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgc (SEQ ID NO: 673) e/ou aagtttctttctgtattccagactgaccgtggataaatctc (SEQ ID NO:854). Em alguns casos, o sítio doador de ligação modificado é mencionado em tcaactggtatgtgg (SEQ ID NO:662) e/ou o sítio receptor modificado é mencionado em cagtttcttcctgtatagtagactcaccgtggataaatcaa (SEQ ID NO:672). Em algumas dessas modalidades, o espaçador é codificado por uma sequência de nucleotídeo mencionada em SEQ ID NO:622 ou uma porção da mesma.

[0010] É fornecido um polinucleotídeo que codifica um receptor de antígeno quimérico, em que o polinucleotídeo inclui codificação de ácido nucleico: (a) um domínio de ligação ao antígeno extracelular que reconhece especificamente um antígeno; (b) um espaçador, em que o ácido nucleico codificador é ou inclui a sequência mencionada em SEQ ID NO: 622 ou codifica uma sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 649; (c) um domínio de transmembrana; e (d) uma região de sinalização intracelular.

[0011] Também é fornecido um polinucleotídeo que codifica um receptor de antígeno quimérico, em que o polinucleotídeo incluindo o ácido nucleico que codifica: (a) um domínio de ligação ao antígeno extracelular que reconhece especificamente um antígeno; (b) um espaçador, em que o ácido nucleico codificador inclui ou inclui principalmente a sequência mencionada em SEQ ID NO: 622 ou codifica uma sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 649; (c) um domínio de transmembrana; e (d) uma região de sinalização intracelular.

[0012] Em algumas das modalidades, após a expressão do polinucleotídeo em uma célula, o RNA transcrito, opcionalmente RNA mensageiro (mRNA), do polinucleotídeo, exibe pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, ou 95% de homogeneidade do RNA. Em algumas modalidades, após a expressão em uma célula, o RNA transcrito, opcionalmente RNA mensageiro (mRNA), do polinucleotídeo exibe heterogeneidade reduzida em comparação à heterogeneidade do mRNA transcrito a partir de um polinucleotídeo de referência, o referido polinucleotídeo de referência que codifica a mesma sequência de aminoácidos que o polinucleotídeo, em que o polinucleotídeo de referência difere pela presença de um ou mais sítios doadores de ligação e/ou um ou mais sítios receptores de ligação no ácido nucleico que codifica o espaçador e/ou inclui uma ou mais modificações de nucleotídeos comparadas ao polinucleotídeo. Em alguns casos, a heterogeneidade do RNA é reduzida em mais ou mais do que cerca de 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50% ou mais. Em alguns casos, o RNA transcrito, opcionalmente, o RNA mensageiro (mRNA), a partir do polinucleotídeo de referência exibe mais ou mais do que cerca de 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50% ou mais de heterogeneidade do RNA. Em algumas dessas modalidades, a homogeneidade e/ou heterogeneidade do RNA é determinada por eletroforese em gel de agarose, eletroforese

capilar baseada em chip, ultracentrifugação analítica, fracionamento de fluxo de campo ou cromatografia líquida. Em algumas dessas modalidades, o polinucleotídeo é otimizado por códon.

[0013] Em algumas modalidades de qualquer um dos polinucleotídeos aqui descritos, o antígeno está associado à doença ou condição ou expresso em células do ambiente de uma lesão associada à doença ou condição. Em alguns casos, a doença ou condição é um câncer. Em alguns exemplos, a doença ou condição é um mieloma, leucemia ou linfoma. Em algumas modalidades, o antígeno é ROR1, antígeno de maturação de células B (BCMA), anidrase carbônica 9 (CAIX), tEGFR, Her2/neu (erbB2 de tirosina cinase receptora), L1-CAM, CD19, CD20, CD22, mesotelina, CEA e antígeno de superfície da hepatite B, receptor antifolato, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, EGFR, glicoproteína epitelial 2 (EPG-2), glicoproteína epitelial 40 (EPG-40), EPHa2, erb-B2, erb-B3, erb-B4, dímeros de erbB, EGFR vIII, proteína de ligação ao folato (FBP), FCRL5, FCRH5, receptor fetal de acetilcolina, GD2, GD3, HMW- MAA, IL-22R-alfa, IL-13R-alfa2, receptor de domínio de inserção de cinase (kdr), cadeia leve capa, Lewis Y, molécula de adesão de células L1, (L1-CAM), antígeno associado a melanoma (MAGE)-A1 , MAGE-A3, MAGE-A6, antígeno do melanoma expresso preferencialmente (PRAME), survivina, TAG72, B7-H6, receptor alfa-13 da IL-13 (IL-13Ra2), CA9, GD3, HMW-MAA, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE AI, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, receptor-a de folato, CD44v6, CD4 4v7/8, integrina de avb6, 8H9, NCAM, receptores de VEGF, 5T4, AchR fetal, ligantes de NKG2D, CD44v6, antígeno dual, antígeno câncer-testículo, mesotelina, CMV de murino, mucina 1 (MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, antígeno oncofetal, ROR1, TAG72, VEGF-R2, antígeno carcinoembrionário (CEA), Her2/neu, receptor de estrogênio, receptor de progesterona, efrinaB2, CD123, c-Met, GD-2 , GD2 O-acetilado (OGD2), CE7,

Tumor 1 de Wilms (WT-1), uma ciclina, ciclina A2, CCL-1, CD138, um antígeno específico de patógeno. Em alguns casos, o antígeno é o antígeno de maturação das células B (BCMA).

[0014] Em algumas dessas modalidades, o domínio de ligação ao antígeno é um fragmento de anticorpo que contém uma região de cadeia pesada variável (V_H) e de cadeia leve variável (V_L). Em alguns aspectos, a região V_H é ou inclui uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% or 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido de região V_H mencionada em quaisquer dentre SEQ ID NOs: 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609 617, 772-774, or 814-832; e/ou a região V_L é ou inclui uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido de região V_L mencionada em quaisquer dentre SEQ ID NOs: 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610,618, 775-777, ou 833-849. Em alguns casos, a região V_H é ou inclui uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido de região V_H mencionada em quaisquer dentre SEQ ID NOs: 110, 111, 112, 113, 115, 248, 252, 253, 254, 255, 256, 324, 325, 518, 519, 520, 521, 522, 609, 617, 772-774, ou 814-832; e/ou a região V_L é ou inclui uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido de região V_L mencionada em quaisquer dentre SEQ ID NOs: 116, 117, 118, 120, 121, 124, 125, 258, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 326, 327, 534, 535, 536, 537, 538, 610,618, 775-777, ou 833-849.

[0015] Em algumas modalidades de quaisquer dentre os polinucleotídeos aqui descritos, a região V_H é ou contém uma CDR-H1, CDR-

H2 e CDR-H3 contida dentro da sequência de aminoácido de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 617, 772-774, ou 814-832; e/ou a região V_L é ou inclui uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610,618, 775-777, ou 833-849. Em algumas modalidades, a região V_H é ou contém uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contida dentro da sequência de aminoácido de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 110, 111, 112, 113, 115, 248, 252, 253, 254, 255, 256, 324, 325, 518, 519, 520, 521, 522,609, 617, 772-774, ou 814-832; e/ou a região V_L é ou inclui uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 116, 117, 118, 120, 121, 124, 125, 258, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 326, 327, 534, 535, 536, 537, 538, 610,618, 775-777, ou 833-849. Em algumas modalidades, a região V_H é ou inclui (a) uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1) contendo a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 1-3, 140-144, 288, 289, 294, 295,507, 532, 593, 596, 604, 611; e/ou (b) uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 2 (CDR-H2) contendo a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 4-6, 145-148, 290, 291, 296, 297,372-374, 513, 551, 594, 597, 605, ou 612; e (c) uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (CDR-H3) contendo a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 7-11, 149-157, 279-287, 292, 293, 376-378, 517, 595, 606, 613; e/ou a região V_L é ou inclui (a) uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1) contendo a sequência de aminoácido selecionada a partir de

qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 26-36, 174-178, 302, 303, 380-392, 394-398, 589, 601, 607 ou 614; (b) uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 2 (CDR-L2) contendo a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 37-46, 179-183, 304, 305, 399-409, 411-414, 590,602, 608 ou 615; e (c) uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 3 (CDR-L3) contendo a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 47-58, 184-194, 306, 307, 415-427, 429-433,591 ou 603.

[0016] Em algumas modalidades de quaisquer dentre os polinucleotídeos aqui descritos, a região V_H é ou contém (a) uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1) contendo a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 141, 143, 144, 288, 289, 507, 593, 604, 611; e/ou (b) uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 2 (CDR-H2) contendo a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 4, 5, 6, 145, 147, 148, 290, 291, 372, 513, 594, 605 ou 612; e (c) uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (CDR-H3) contendo a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 7, 8, 9, 10, 149, 153, 154, 155, 156, 157, 292, 293, 376, 517, 595, 606 ou 613; e/ou a região V_L é ou contém (a) uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1) contendo a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 26, 27, 28, 30, 31, 33, 34, 174, 176, 177, 178, 302, 303, 380, 381, 382, 589, 601, 607 ou 614; (b) uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 2 (CDR-L2) contendo a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 37, 38, 39, 41, 43, 44, 179, 181, 182, 183, 304, 305, 399, 400, 401, 402, 590, 602, 608 ou 615; e (c) uma região

de determinação de complementaridade de cadeia leve 3 (CDR-L3) contendo a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 47, 48, 49, 51, 52, 55, 56, 185, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 306, 307, 415, 417, 418, 421, 591, ou 603.

[0017] Em algumas modalidades de quaisquer dentre os polinucleotídeos aqui descritos, a região V_H contém uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, selecionada a partir de: uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 1, 4, e 7, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 5, e 8, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 5, e 9, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 5, e 10, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 3, 6, e 11, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 140, 145, e 149, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 141, 145, e 149, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 141, 145, e 150, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 142, 146, e 151, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 5, e 152, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 143, 147, e 153, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 144, 148, e 154, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 3, 6, e 155, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a

sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 5, e 156, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 5, e 157, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 6, e 376, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 3, 6, e 155, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 3, 372, e 376, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 3, 6, e 376, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 3, 6, e 377, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 373, e 152, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 5, e 378, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 374, e 9, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 593, 594, e 595, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 611, 612, e 613, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 507, 513, e 517, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 604, 605, e 606, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 288, 290, e 292, respectivamente; ou uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 289, 291, e 293, respectivamente.

[0018] Em algumas modalidades de quaisquer dentre os polinucleotídeos aqui descritos, a região V_H contém uma CDR-H1, CDR-H2 e

CDR-H3, selecionada a partir de: uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 1, 4, e 7, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 5, e 8, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 5, e 9, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 5, e 10, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 141, 145, e 149, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 143, 147, e 153, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 144, 148, e 154, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 3, 6, e 155, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 5, e 156, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 5, e 157, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 6, e 376, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 3, 6, e 155, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 3, 372, e 376, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 3, 6, e 376, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 593, 594, e 595, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 611, 612, e 613, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 507, 513, e 517,

respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 604, 605, e 606, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 288, 290, e 292, respectivamente; ou uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 289, 291, e 293, respectivamente;

[0019] Em algumas modalidades de quaisquer dentre os polinucleotídeos aqui descritos, a região V_H é ou inclui a sequência de aminoácido mencionada em quaisquer dentre SEQ ID NOs: 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 617, 772-774, ou 814-832. Em alguns aspectos, a região V_H é ou inclui a sequência de aminoácido mencionada em quaisquer dentre SEQ ID NOs: 110, 111, 112, 113, 115, 248, 252, 253, 254, 255, 256, 324, 325, 518, 519, 520, 521, 522, 609 ou 617. Em algumas modalidades, a região V_H contém uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 593, 594, e 595, respectivamente; ou a região V_H inclui a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 611, 612, e 613, respectivamente. Em algumas modalidades, a região V_H é ou inclui a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 617.

[0020] Em algumas modalidades de quaisquer dentre os polinucleotídeos aqui descritos, a região V_L inclui a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 selecionada a partir de: uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 26, 37, e 47, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 27, 38, e 48, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 28, 39, e 49, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 29, 40, e 50, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a se-

quência de aminoácido de SEQ ID NOs: 30, 39, e 51, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 31, 41, e 52, respectivamente;a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 32, 42, e 53, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 30, 39, e 54, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 33, 43, e 55, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 34, 44, e 56, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 35, 45, e 57, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 36, 46, e 58, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 174, 179, e 184, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 174, 179, e 185, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 174, 179, e 186, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 174, 179, e 187, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 175, 180, e 188, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 174, 179, e 189, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 176, 181, e 190, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 177, 182, e 191, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 174, 179, e 192, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a

sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 178, 183, e 193, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 178, 183, e 194, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 30, 399, e 415, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 380, 400, e 416, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 33, 43, e 421, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 381, 401, e 417, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 382, 402, e 418, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 383, 403, e 419, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 384, 39, e 54, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 385, 180, e 58, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 175, 180, e 188, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 386, 404, e 420, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 387, 405, e 422, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 388, 406, e 423, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 388, 407, e 424, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 389, 408, e 425, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 390, 183, e 193, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-

L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 391, 409, e 426, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 392, 40, e 427, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 394, 39, e 429, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 395, 411, e 430, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 396, 412, e 431, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 396, 412, e 58, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 397, 413, e 432, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 398, 414, e 433, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 601, 602, e 603, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 614, 615, e 603, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 589, 590, e 591, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 607, 608, e 591, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 302, 304, e 306, respectivamente; ou uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 303, 305, e 307, respectivamente.

[0021] Em algumas modalidades de quaisquer dentre os polinucleotídeos aqui descritos, a região V_L inclui a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 selecionada a partir de: uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 26, 37, e 47, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de

aminoácido de SEQ ID NOs: 27, 38, e 48, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 28, 39, e 49, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 30, 39, e 51, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 31, 41, e 52, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 33, 43, e 55, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 34, 44, e 56, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 174, 179, e 185, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 174, 179, e 189, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 176, 181, e 190, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 177, 182, e 191, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 174, 179, e 192, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 178, 183, e 193, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 178, 183, e 194, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 30, 399, e 415, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 380, 400, e 416, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 33, 43, e 421, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 381, 401, e 417, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a se-

quência de aminoácido de SEQ ID NOs: 382, 402, e 418, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 601, 602, e 603, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 614, 615, e 603, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 589, 590, e 591, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 607, 608, e 591, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 302, 304, e 306, respectivamente; ou uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 303, 305, e 307, respectivamente.

[0022] Em algumas dessas modalidades, a região V_L é ou inclui a sequência de aminoácido mencionada em quaisquer dentre SEQ ID NOs: 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610,618, 775-777, ou 833-849. Em alguns aspectos, a região V_L é ou contém a sequência de aminoácido mencionada em quaisquer dentre SEQ ID NOs: 116, 117, 118, 120, 121, 124, 125, 258, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 326, 327, 534, 535, 536, 537, 538, 610,618, 775-777, ou 833-849.

[0023] Em algumas modalidades de quaisquer dentre os polinucleotídeos aqui descritos, a região V_L contém uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 incluindo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 601, 602, e 603, respectivamente; ou a região V_L contém uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 incluindo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 614, 615, e 603, respectivamente. Em alguns casos, a região V_L é ou inclui a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 618.

[0024] Em algumas das modalidades, a região V_H é ou compreende uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência

para a sequência de região V_H de quaisquer dentre SEQ ID NOs: 617, 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 772-774, ou 814-832; e a região V_L é ou compreende uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para a sequência de região V_L de quaisquer dentre SEQ ID NOs: 618, 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610, 775-777, ou 833-849.

[0025] Em algumas das modalidades, a região V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 617, 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 772-774, ou 814-832; e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 618, 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610, 775-777, ou 833-849.

[0026] Em algumas das modalidades, a região V_H é ou compreende (a) uma CDR-H1 que comprende a sequência selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 593, 611, 1-3, 140-144, 288, 289, 294, 295, 507, 532, 596, ou 604; (b) uma CDR-H2 que comprende a sequência selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 594, 612, 4-6, 145-148, 290, 291, 296, 297, 372-374, 513, 551, 597, ou 605; e (c) uma CDR-H3 que comprende a sequência selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 595, 613, 7-11, 149-157, 279-287, 292, 293, 376-378, 517, ou 606; e a região V_L é ou compreende (a) uma CDR-L1 que comprende a sequência selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 601, 614, 26-36, 174-178, 302, 303, 380-392, 394-398, 589, ou 607; (b) uma CDR-L2 que comprende a sequência selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 602, 615, 37-46, 179-183, 304, 305, 399-409, 411-414, 590, ou 608; e (c) uma CDR-L3 que comprende a sequência selecio-

nada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 603, 47-58, 184-194, 306, 307, 415-427, 429-433, ou 591.

[0027] Em algumas dessas modalidades, a região V_H e as regiões V_L incluem a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 116, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 116, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 111 e 117, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 111 e 117, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 118, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 118, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 119, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 119, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 120, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 120, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 121, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 121, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 122, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 122, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 123, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos

90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 123, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 112 e 124, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 112 e 124, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 113 e 125, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 113 e 125, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 114 e 126, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 114 e 126, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 115 e 127, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 115 e 127, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 247 e 257, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 247 e 257, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 248 e 258, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 248 e 258, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 249 e 259, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 249 e 259, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 250 e 260, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 250 e 260, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência

de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 251 e 261, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 251 e 261, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 252 e 262, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 252 e 262, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 253 e 263, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 253 e 263, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 254 e 264, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 254 e 264, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 255 e 265, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 255 e 265, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 256 e 266, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 256 e 266, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 256 e 267, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 256 e 267, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 518 e 534, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 518 e 534, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 519 e 535, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos

que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 519 e 535, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 115 e 536, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 115 e 536, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 520 e 264, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 520 e 264, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 521 e 537, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 521 e 537, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 522 e 538, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 522 e 538, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 523 e 539, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 523 e 539, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 519 e 540, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 519 e 540, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 524 e 541, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 524 e 541, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 525 e 261, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 525 e 261, respectivamente; a região V_H e as regiões

V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 526 e 542, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 526 e 542, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 527 e 543, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 527 e 543, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 528 e 544, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 528 e 544, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 529 e 545, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 529 e 545, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 528 e 546, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 528 e 546, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 522 e 547, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 522 e 547, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 256 e 548, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 256 e 548, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 530 e 549, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 530 e 549, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 531 e 550, respectivamente, ou uma sequência

de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 531 e 550, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 519 e 552, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 519 e 552, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 553, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 553, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 118, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 118, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 533 e 554, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 533 e 554, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 115 e 555, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 115 e 555, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 524 e 556, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 524 e 556, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 519 e 557, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 519 e 557, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 609 e 610, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 609 e 610, respectivamente; a região

V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 617 e 618, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90%identidade para SEQ ID NO: 617 e 618, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 324 e 326, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 324 e 326, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 325 e 327, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 325 e 327, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 772 e 775, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 772 e 775, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 773 e 776, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 773 e 776, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 774 e 777, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 774 e 777, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 815 e 833, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 815 e 833, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 816 e 834, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 816 e 834, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 817 e

835, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 817 e 835, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 818 e 836, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 818 e 836, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 819 e 837, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 819 e 837, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 820 e 838, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 820 e 838, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 821 e 839, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 821 e 839, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 822 e 840, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 822 e 840, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 823 e 841, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 823 e 841, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 824 e 842, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 824 e 842, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 825 e 843, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90%

de identidade para SEQ ID NO: 825 e 843, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 826 e 844, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 826 e 844, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 827 e 845, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 827 e 845, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 828 e 846, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 828 e 846, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 829 e 847, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 829 e 847, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 830 e 847, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 830 e 847, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 831 e 848, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 831 e 848, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 832 e 849, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 832 e 849, respectivamente.

[0028] Em algumas modalidades de quaisquer dentre os polinucleotídeos aqui descritos, a região V_H e as regiões V_L codificado pelas polinucleotídeos incluem a sequência de aminoácido mencionada em

SEQ ID NOs: 110 e 116, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 116, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 111 e 117, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 111 e 117, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 118, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 118, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 120, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 120, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 121, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 121, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 112 e 124, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 112 e 124, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 113 e 125, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 113 e 125, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 248 e 258, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 248 e 258, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 252 e 262, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de

identidade para SEQ ID NO: 252 e 262, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 253 e 263, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 253 e 263, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 254 e 264, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 254 e 264, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 255 e 265, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 255 e 265, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 256 e 266, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 256 e 266, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 256 e 267, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 256 e 267, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 518 e 534, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 518 e 534, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 519 e 535, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 519 e 535, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 115 e 536, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 115 e 536, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de ami-

noácido mencionada em SEQ ID NOs: 520 e 264, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 520 e 264, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 521 e 537, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 521 e 537, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 522 e 538, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 522 e 538, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 609 e 610, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 609 e 610, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 617 e 618, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 617 e 618, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 324 e 326, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 324 e 326, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 325 e 327, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 325 e 327, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 772 e 775, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 772 e 775, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 773 e 776, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que

tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 773 e 776, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 774 e 777, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 774 e 777, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 815 e 833, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 815 e 833, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 816 e 834, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 816 e 834, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 817 e 835, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 817 e 835, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 818 e 836, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 818 e 836, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 819 e 837, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 819 e 837, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 820 e 838, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 820 e 838, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 821 e 839, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 821 e 839, respectiva-

mente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 822 e 840, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 822 e 840, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 823 e 841, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 823 e 841, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 824 e 842, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 824 e 842, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 825 e 843, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 825 e 843, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 826 e 844, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 826 e 844, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 827 e 845, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 827 e 845, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 828 e 846, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 828 e 846, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 829 e 847, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 829 e 847, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido menciona-

da em SEQ ID NOs: 830 e 847, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 830 e 847, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 831 e 848, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 831 e 848, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 832 e 849, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 832 e 849, respectivamente.

[0029] Em algumas das modalidades, a região V_H é ou compreende a sequência de quaisquer dentre SEQ ID NOs: 617, 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 772-774, ou 814-832; e a região V_L é ou compreende a sequência de quaisquer dentre SEQ ID NOs: 618, 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610, 775-777, ou 833-849.

[0030] Em algumas modalidades de quaisquer dentre os polinucleotídeos aqui descritos, o fragmento inclui um scFv. Em algumas modalidades, a região V_H e a região V_L são unidas por um ligante flexível. Em algumas modalidades, o scFv inclui um ligante contendo a sequência de aminoácido GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 361). Em algumas modalidades, a região V_H é amino-terminal à região V_L.

[0031] Em algumas modalidades de quaisquer dentre os polinucleotídeos aqui descritos, o domínio de ligação ao antígeno inclui a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 128-139, 268-278, 329, 442, 478, 558-576, 578-583, 585, ou 769-771 ou uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 128-139, 268-278, 329,

442, 478, 558-576, 578-583, 585, ou 769-771. Em algumas modalidades, o domínio de ligação ao antígeno inclui a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 128-130, 132, 133, 136, 137, 269, 273-278, 329,442, 478, 558-563 ou 585 ou uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 128-130, 132, 133, 136, 137, 269, 273-278, 329,442, 478, 558-563 ou 585.

[0032] Em algumas modalidades de qualquer um dos polinucleotídeos aqui descritos, o ácido nucleico que codifica o domínio de ligação ao antígeno inclui (a) a sequência de nucleotídeos mencionada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 330-352, 647, 648, 716 ou 718; (b) uma sequência de nucleotídeos que possui pelo menos 90% de identidade de sequência com qualquer uma das SEQ ID NOS: 330-352.647, 648, 716 ou 718; ou (c) uma sequência degenerada de (a) ou (b). Em algumas modalidades, o ácido nucleico que codifica o domínio de ligação ao antígeno inclui (a) a sequência de nucleotídeos mencionada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 352, 647, 648, 716 ou 718; (b) uma sequência de nucleotídeos que possui pelo menos 90% de identidade de sequência com qualquer uma das SEQ ID NOS: 352, 647, 648, 716 ou 718; ou (c) uma sequência degenerada de (a) ou (b). Em algumas modalidades, o ácido nucleico que codifica o domínio de ligação ao antígeno é otimizado por códon. Em algumas modalidades, o ácido nucleico que codifica o domínio de ligação ao antígeno inclui a sequência de nucleotídeos estabelecida em qualquer uma das SEQ ID NO: 440, 460, 715, 717 ou 719. Em algumas modalidades, o ácido nucleico que codifica o domínio de ligação ao antígeno inclui a sequência de nucleotídeos mencionada em SEQ ID NO: 460.

[0033] Em algumas modalidades de qualquer um dos polinucleotí-

deos aqui descritos, a região V_H é um carbóxi-terminal da região V_L. Em algumas modalidades, o scFv inclui a sequência de aminoácidos mencionada nas SEQ ID NOs: 328 ou 586, ou uma sequência de aminoácidos com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 328 ou 586.

[0034] São fornecidos receptores de antígenos quiméricos, compreendendo: (1) um domínio de ligação ao antígeno extracelular que se liga especificamente ao antígeno de maturação das células B humanas (BCMA), em que o domínio de ligação ao antígeno extracelular compreende: (i) uma cadeia pesada variável (V_H) compreendendo uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência da região V_H da SEQ ID NO: 617; e (ii) uma região variável da cadeia leve (V_L) compreendendo uma sequência de aminoácidos com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência da região V_L de qualquer uma das SEQ ID NO: 618; (2) um espaçador mencionado na SEQ ID NO: 649 ou em que o ácido nucleico que codifica o espaçador é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 622; (3) um domínio de transmembrana, opcionalmente um domínio de transmembrana de uma CD28 humana; e (4) uma região de sinalização intracelular que compreende um domínio de sinalização citoplasmático de uma cadeia de CD3-zeta (CD3ζ) e um domínio de sinalização intracelular de uma molécula coestimuladora de células T. Também são fornecidos polinucleotídeos que codificam esse receptor de antígeno quimérico. Em algumas modalidades, a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contido na sequência da região V_H da SEQ ID NO: 617; e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas na sequência da região V_L da SEQ ID NO: 618; ou a

região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência da SEQ ID NOS: 593, 594 e 595, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência da SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência da SEQ ID NOS: 596, 597 e 595, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR -L3 que compreende a sequência da SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência da SEQ ID NOS: 598, 599 e 595, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR -L3 que compreende a sequência da SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente; ou a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência da SEQ ID NOS: 611, 612 e 613, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência da SEQ ID NOS: 614, 615 e 603, respectivamente.

[0035] São fornecidos receptores de antígenos quiméricos, compreendendo: (1) um domínio de ligação ao antígeno extracelular que liga especificamente o antígeno de maturação das células B humanas (BCMA), em que o domínio de ligação ao antígeno extracelular compreende: uma região pesada variável (V_H) compreendendo uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contida dentro da sequência de região V_H de SEQ ID NO: 617; e a região leve variável (V_L) que comprende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de região V_L de SEQ ID NO: 618; ou a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de região V_H de SEQ ID NO: 617; e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de região V_L de SEQ ID NO: 618; ou a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que comprendem a sequência de

SEQ ID NOS: 593, 594, e 595, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprendem a sequência de SEQ ID NOS: 601, 602, e 603, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que comprendem a sequência de SEQ ID NOS: 596, 597, e 595, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprendem a sequência de SEQ ID NOS: 601, 602, e 603, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que comprendem a sequência de SEQ ID NOS: 598, 599, e 595, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprendem a sequência de SEQ ID NOS: 601, 602, e 603, respectivamente; ou a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que comprendem a sequência de SEQ ID NOS: 611, 612, e 613, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprendem a sequência de SEQ ID NOS: 614, 615, e 603, respectivamente; (2) um espaçador mencionado na SEQ ID NO: 649 ou em que o ácido nucleico que codifica o espaçador é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 622; (3) um domínio de transmembrana, opcionalmente um domínio de transmembrana de uma CD28 humana; e (4) uma região de sinalização intracelular que compreende um domínio de sinalização citoplasmático de uma cadeia de CD3-zeta humana (CD3ζ) e um domínio de sinalização intracelular de uma 4-1BB humana ou uma CD28 humana. Também são fornecidos polinucleotídeos que codificam esse receptor de antígeno quimérico. Em algumas modalidades, o domínio de ligação ao antígeno extracelular compreende a sequência da região V_H da SEQ ID NO: 617 e a sequência da região V_L da SEQ ID NO: 618.

[0036] Em algumas modalidades, o receptor inclui um domínio de ligação ao antígeno que se liga ao mesmo ou substancialmente o mesmo epitopo no BCMA, ou compete pela ligação ao BCMA com

qualquer um dos anticorpos e fragmentos ou anticorpos com as combinações fornecidas de V_H/VL ou sequências de CDR, aqui descritas, incluindo em qualquer uma das modalidades anteriores. Em algumas modalidades, o domínio de ligação reconhece um epitopo compreendendo uma porção de uma ou mais sequências de aminoácidos dentro de um polipeptídeo BCMA. Em alguns aspectos, uma ou mais sequências de aminoácidos são ou compreendem: MLMAG (SEQ ID NO: 640), YFDSL (SEQ ID NO: 779) e QLRCSSNTPPL (SEQ ID NO: 642). Em alguns aspectos, uma ou mais sequências de aminoácidos são ou compreendem: MLMAG (SEQ ID NO: 640), YFDSLL (SEQ ID NO: 641) e QLRCSSNTPPL (SEQ ID NO: 642). Em alguns aspectos, uma ou mais sequências de aminoácidos são ou compreendem: MLMAG (SEQ ID NO: 640), QNEYFDSLL (SEQ ID NO: 780) e QLRCSSNTPPL (SEQ ID NO: 642). Em alguns aspectos, uma ou mais sequências de aminoácidos são ou compreendem: QNEYF (SEQ ID NO: 637), CIPCQL (SEQ ID NO: 638) e CQRYC (SEQ ID NO: 639). Em alguns aspectos, uma ou mais sequências de aminoácidos são ou compreendem: CSQNEYF (mencionada em SEQ ID NO: 410) e LLHACIPCQLR (mencionada em SEQ ID NO: 428).

[0037] Em algumas modalidades de qualquer um dos polinucleotídeos aqui descritos, a região de sinalização intracelular inclui um domínio de sinalização citoplasmático de ativação. Em algumas modalidades, o domínio de sinalização citoplasmática de ativação é capaz de induzir um sinal de ativação primário em uma célula T, é um receptor de célula T (TCR) e/ou inclui um *motif* de ativação à base de tirosina e imunoreceptor (ITAM). Em algumas modalidades, o domínio de sinalização citoplasmático de ativação é ou inclui um domínio de sinalização citoplasmático de uma cadeia zeta de uma cadeia de CD3-zeta (CD3ζ) ou uma variante funcional ou porção de sinalização da mesma. Em algumas modalidades, o domínio citoplasmático de ativação é humano

ou é derivado de uma proteína humana. Em algumas modalidades, o domínio citoplasmático de ativação é ou inclui uma sequência mencionada em SEQ ID NO: 628 ou uma sequência de aminoácidos que possui pelo menos 90% de identidade de sequência para a SEQ ID NO: 628.

[0038] Em algumas modalidades de qualquer um dos polinucleotídeos aqui descritos, o ácido nucleico que codifica o domínio citoplasmático de ativação é ou inclui uma sequência mencionada em SEQ ID NO: 627 ou é uma sequência otimizada por códon e/ou sequência degenerada do mesmo. Em outras modalidades, o ácido nucleico que codifica o domínio de sinalização citoplasmático de ativação é ou inclui uma sequência mencionada em SEQ ID NO: 652.

[0039] Em algumas modalidades de qualquer um dos polinucleotídeos aqui descritos, a região de sinalização intracelular inclui ainda uma região de sinalização coestimuladora. Em algumas modalidades, a região de sinalização coestimuladora inclui um domínio de sinalização intracelular de uma molécula coestimuladora de células T ou uma porção de sinalização da mesma. Em algumas modalidades, a região de sinalização coestimuladora inclui um domínio de sinalização intracelular de uma CD28, uma 4-1BB ou uma ICOS ou uma porção de sinalização das mesmas. Em algumas modalidades, a região de sinalização coestimuladora inclui um domínio de sinalização intracelular de 4-1BB. Em algumas modalidades, a região de sinalização coestimuladora é humana ou é derivada de uma proteína humana. Em outras modalidades, a região de sinalização coestimuladora é ou inclui uma sequência mencionada em SEQ ID NO: 626 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 90% de identidade de sequência para a sequência mencionada em SEQ ID NO: 626.

[0040] Em algumas modalidades de qualquer um dos polinucleotídeos aqui descritos, o ácido nucleico que codifica a região coestimula-

dora é ou inclui uma sequência mencionada em SEQ ID NO: 625 ou é uma sequência otimizada por códon e/ou sequência degenerada da mesma. Em algumas modalidades, o ácido nucleico que codifica a região de sinalização coestimuladora inclui a sequência mencionada em SEQ ID NO: 681. Em algumas modalidades, a região de sinalização coestimuladora está entre o domínio de transmembrana e a região de sinalização intracelular. Em algumas modalidades, o domínio de transmembrana é ou inclui um domínio de transmembrana derivado de CD4, CD28 ou CD8. Em algumas modalidades, o domínio de transmembrana é ou inclui um domínio de transmembrana derivado de uma CD28. Em algumas modalidades, o domínio de transmembrana é humano ou é derivado de uma proteína humana. Em outras modalidades, o domínio de transmembrana é ou inclui uma sequência mencionada em SEQ ID NO: 624 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 90% de identidade de sequência para a SEQ ID NO: 624.

[0041] Em algumas modalidades de qualquer um dos polinucleotídeos aqui descritos, o ácido nucleico que codifica o domínio de transmembrana é ou inclui uma sequência mencionada em SEQ ID NO: 623 ou é uma sequência otimizada por códon e/ou sequência degenerada. Em algumas modalidades, o ácido nucleico que codifica o domínio de transmembrana inclui a sequência mencionada em SEQ ID NO: 688. Em algumas modalidades de qualquer um dos polinucleotídeos aqui descritos, o receptor de antígeno quimérico codificado inclui de seu N a C-terminal em ordem: o domínio de ligação ao antígeno, o espaçador, o domínio de transmembrana e o domínio de sinalização intracelular.

[0042] Em algumas das modalidades, o polinucleotídeo compreende a sequência mencionada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 751-756 ou uma sequência que exibe pelo menos 85%, 86%, 87%,

88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência mencionada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 751-756, e o receptor codificado mantém a função de se ligar ao BCMA e mantém a heterogeneidade de RNA reduzida. Em algumas das modalidades, o polinucleotídeo compreende a sequência mencionada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 755 e 756 ou uma sequência que exibe pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência mencionada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 755 e 756, e o receptor codificado mantém o função de se ligar ao BCMA e mantém a heterogeneidade reduzida do RNA. Em algumas das modalidades, o polinucleotídeo compreende a sequência mencionada nas SEQ ID NOs: 755 ou uma sequência que exibe pelo menos ou pelo menos cerca de 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência, e o receptor codificado mantém a função de se ligar ao BCMA e mantém a heterogeneidade reduzida do RNA. Em algumas das modalidades, o polinucleotídeo compreende a sequência mencionada nas SEQ ID NOs: 755, e o receptor codificado mantém a função de se ligar ao BCMA, e mantém a heterogeneidade reduzida do RNA.

[0043] Em algumas modalidades, o polinucleotídeo codifica ainda um receptor truncado.

[0044] Também são fornecidos vetores compreendendo qualquer um dos polinucleotídeos aqui descritos. Em algumas modalidades, o vetor é um vetor viral. Em algumas modalidades, o vetor viral é um vetor retroviral. Em algumas modalidades, o vetor viral é um vetor lentiviral.

[0045] Em alguns aspectos, são fornecidos receptores de antígenos quiméricos codificados para um polinucleotídeo de qualquer uma das modalidades aqui descritas. Em algumas modalidades, o receptor

de antígeno quimérico inclui: (a) um domínio de ligação ao antígeno extracelular que reconhece especificamente o antígeno de maturação das células B (BCMA); (b) um espaçador de pelo menos 125 aminoácidos no comprimento; (c) um domínio de transmembrana; e (d) uma região de sinalização intracelular.

[0046] Em algumas modalidades de qualquer um dos receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, o espaçador é derivado de uma imunoglobulina. Em algumas modalidades, o espaçador inclui uma sequência de uma região de articulação, uma região de C_H2 e C_{H3}. Em algumas modalidades de qualquer um dos receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, um dentre mais da articulação, C_H2 e C_H3 é derivado total ou parcialmente de IgG4 ou IgG2. Em algumas modalidades, a articulação, C_H2 e C_H3 é derivada de IgG4. Em algumas modalidades, uma ou mais da articulação C_H2 e C_H3 são quiméricas e incluem a sequência derivada de IgG4 e IgG2. Em algumas modalidades, o espaçador inclui uma articulação quimérica de IgG4/2, uma região de CH2 de IgG2/4 e uma região de CH3 de IgG4.

[0047] Em algumas modalidades de qualquer um dos receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, o espaçador é ou inclui (i) a sequência mencionada em SEQ ID NO: 649; (ii) uma variante funcional da SEQ ID NO: 649 que possui pelo menos 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a SEQ ID NO: 649; ou (iii) uma porção contígua de (i) ou (ii) com pelo menos 125 aminoácidos no comprimento. Em algumas modalidades, o espaçador codificado é ou inclui uma sequência mencionada em SEQ ID NO: 649.

[0048] São fornecidos em outros aspectos receptores de antígenos quiméricos que incluem (a) um domínio de ligação ao antígeno extracelular que reconhece especificamente o antígeno de maturação das células B (BCMA); (b) um espaçador mencionado na SEQ ID NO: 649; (c) um domínio de transmembrana; e (d) uma região de sinaliza-

ção intracelular. Em algumas modalidades de qualquer um dos receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, o domínio de ligação ao antígeno é um fragmento de anticorpo contendo uma região variável da cadeia pesada (V_H) e uma cadeia variável variável (V_L).

[0049] Em algumas modalidades de quaisquer dentre o chimeric antigen receptors aqui descritos, a região V_H é ou inclui uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido de região V_H mencionada em quaisquer dentre SEQ ID NOs: 110-115, 247-256,324, 325, 518-531, 533, 609, 617, 772-774, ou 814-832; e/ou a região V_L é ou inclui uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido de região V_L mencionada em quaisquer dentre SEQ ID NOs: 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610, 618, 775-777, ou 833-849.

[0050] Em algumas modalidades de quaisquer dentre o chimeric antigen receptors aqui descritos, a região V_H é ou inclui uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido de região V_H mencionada em quaisquer dentre SEQ ID NOs: 110, 111, 112, 113, 115, 248, 252, 253, 254, 255, 256, 324, 325, 518, 519, 520, 521, 522, 609, 617, 772-774, ou 814-832; e/ou a região V_L é ou inclui uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido de região V_L mencionada em quaisquer dentre SEQ ID NOs: 116, 117, 118, 120, 121, 124, 125, 258, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 326, 327, 534, 535, 536, 537, 538, 610, 618, 775-777, ou 833-849.

[0051] Em algumas modalidades de quaisquer dentre os receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, a região V_H é ou inclui a

CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contida dentro da sequência de aminoácido de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 617, 772-774 ou 814-832; e/ou a região V_L é ou inclui uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610,618, 775-777, ou 833-849.

[0052] Em algumas modalidades de quaisquer dentre os receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, a região V_H é ou inclui uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contida dentro da sequência de aminoácido de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 110, 111, 112, 113, 115, 248, 252, 253, 254, 255, 256, 324, 325, 518, 519, 520, 521, 522, 609, 617, 772-774 ou 814-832; e/ou a região V_L é ou inclui uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 116, 117, 118, 120, 121, 124, 125, 258, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 326, 327, 534, 535, 536, 537, 538, 610,618, 775-777, ou 833-849.

[0053] Em algumas modalidades de quaisquer dentre os receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, a região V_H é ou inclui (a) uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1) contendo a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 1-3, 140-144, 288, 289, 294, 295, 507, 532, 593, 596, 604, 611; e/ou (b) uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 2 (CDR-H2) contendo a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 4-6, 145-148, 290, 291, 296, 297,372-374, 513, 551, 594, 597, 605, 612; e (c) uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (CDR-H3) contendo a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 7-

11, 149-157, 279-287, 292, 293, 376-378, 517,595, 606, 613; e/ou a região V_L é ou inclui (a) uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1) contendo a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 26-36, 174-178, 302, 303, 380-392, 394-398, 589, 601, 607 ou 614; (b) uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 2 (CDR-L2) contendo a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 37-46, 179-183, 304, 305, 399-409, 411-414, 590,602, 608 ou 615; e (c) uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 3 (CDR-L3) contendo a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 47-58, 184-194, 306, 307, 415-427, 429-433,591 ou 603.

[0054] Em algumas modalidades de quaisquer dentre os receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, a região V_H é ou inclui (a) uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1) contendo a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 141, 143, 144, 288, 289, 507, 593, 604,611; e/ou (b) uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 2 (CDR-H2) contendo a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 4, 5, 6, 145, 147, 148, 290, 291, 372, 513, 594, 605 ou 612; e (c) uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (CDR-H3) contendo a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 7, 8, 9, 10, 149, 153, 154, 155, 156, 157, 292, 293, 376, 517,595, 606 ou 613; e/ou a região V_L é ou inclui (a) uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1) contendo a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 26, 27, 28, 30, 31, 33, 34, 174, 176, 177, 178, 302, 303, 380, 381, 382, 589, 601, 607 ou 614; (b) uma região de determinação de complementaridade de cadeia

leve 2 (CDR-L2) contendo a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 37, 38, 39, 41, 43, 44, 179, 181, 182, 183, 304, 305, 399, 400, 401, 402, 590, 602,608 ou 615; e (c) uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 3 (CDR-L3) contendo a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 47, 48, 49, 51, 52, 55, 56, 185, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 306, 307, 415, 417, 418,421, 591, ou 603. Em algumas modalidades de quaisquer dentre os receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, a região V_H inclui a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, selecionada a partir de: uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 1, 4, e 7, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 5, e 8, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 5, e 9, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 5 e 10, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 3, 6, e 11, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 140, 145 e 149, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 141, 145, e 149, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 141, 145, e 150, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 142, 146, e 151, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 5, e 152, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 143, 147, e 153, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de

aminoácido de SEQ ID NOs: 144, 148, e 154, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 3, 6, e 155, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 5, e 156, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 5, e 157, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 6, e 376, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 3, 6, e 155, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 3, 372, e 376, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 3, 6, e 376, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 3, 6, e 377, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 373, e 152, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 5 e 378, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 374, e 9, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 593, 594, e 595, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 611, 612, e 613, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 507, 513, e 517, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 604, 605, e 606, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 288, 290, e 292, respectivamente; ou uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoáci-

do de SEQ ID NOs: 289, 291, e 293, respectivamente;

[0055] Em algumas modalidades de quaisquer dentre os receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, a região V_H inclui a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, selecionada a partir de: uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 1, 4, e 7, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 5, e 8, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 5, e 9, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 5, e 10, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 141, 145, e 149, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 143, 147, e 153, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 144, 148, e 154, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 3, 6, e 155, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 5, e 156, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 5, e 157, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 2, 6, e 376, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 3, 6, e 155, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 3, 372, e 376, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 3, 6, e 376, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 593, 594, e 595, respectivamente; uma CDR-H1,

CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 611, 612, e 613, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 507, 513, e 517, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 604, 605, e 606, respectivamente; uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 288, 290, e 292, respectivamente; ou uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 289, 291, e 293, respectivamente;

[0056] Em algumas modalidades de quaisquer dentre os receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, a região V_H é ou inclui a sequência de aminoácido mencionada em quaisquer dentre SEQ ID NOs: 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609,617, 772-774, ou 814-832. Em algumas modalidades de quaisquer dentre os receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, a região V_H é ou inclui a sequência de aminoácido mencionada em quaisquer dentre SEQ ID NOs: 110, 111, 112, 113, 115, 248, 252, 253, 254, 255, 256, 324, 325, 518, 519, 520, 521, 522, 609,617, 772-774, ou 814-832. Em algumas modalidades, a região V_H inclui a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 593, 594, e 595, respectivamente; ou a região V_H inclui a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 611, 612, e 613, respectivamente. Em algumas modalidades, a região V_H é ou inclui a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 617.

[0057] Em algumas modalidades de quaisquer dentre os receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, a região V_L inclui a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 selecionada a partir de: uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 26, 37, e 47, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 27, 38, e 48, respectiva-

mente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 28, 39, e 49, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 29, 40, e 50, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 30, 39, e 51, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 31, 41, e 52, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 32, 42, e 53, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 30, 39, e 54, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 33, 43, e 55, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 34, 44, e 56, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 35, 45, e 57, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 36, 46, e 58, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 174, 179, e 184, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 174, 179, e 185, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 174, 179, e 186, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 174, 179, e 187, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 175, 180, e 188, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 174, 179, e 189, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 176, 181, e 190, respecti-

vamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 177, 182, e 191, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 174, 179, e 192, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 178, 183, e 193, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 178, 183, e 194, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 30, 399, e 415, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 380, 400, e 416, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 33, 43, e 421, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 381, 401, e 417, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 382, 402, e 418, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 383, 403, e 419, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 384, 39, e 54, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 385, 180, e 58, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 175, 180, e 188, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 386, 404, e 420, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 387, 405, e 422, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 388, 406, e 423, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de

SEQ ID NOs: 388, 407, e 424, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 389, 408, e 425, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 390, 183, e 193, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 391, 409, e 426, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 392, 40, e 427, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 394, 39, e 429, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 395, 411, e 430, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 396, 412, e 431, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 396, 412, e 58, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 397, 413, e 432, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 398, 414, e 433, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 601, 602, e 603, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 614, 615, e 603, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 589, 590, e 591, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 607, 608, e 591, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 302, 304, e 306, respectivamente; ou uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 303, 305, e 307, respectivamente.

[0058] Em algumas modalidades de quaisquer dentre os receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, a região V_L inclui a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 selecionada a partir de: uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 26, 37, e 47, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 27, 38, e 48, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 28, 39, e 49, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 30, 39, e 51, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 31, 41, e 52, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 33, 43, e 55, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 34, 44, e 56, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 174, 179, e 185, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 174, 179, e 189, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 176, 181, e 190, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 177, 182, e 191, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 174, 179, e 192, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 178, 183, e 193, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 178, 183, e 194, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 30, 399, e 415, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de

aminoácido de SEQ ID NOs: 380, 400, e 416, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 33, 43, e 421, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 381, 401, e 417, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 382, 402, e 418, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 601, 602, e 603, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 614, 615, e 603, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 589, 590, e 591, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 607, 608, e 591, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 302, 304, e 306, respectivamente; ou uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 303, 305, e 307, respectivamente.

[0059] Em algumas modalidades de quaisquer dentre os receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, a região V_L é ou inclui a sequência de aminoácido mencionada em quaisquer dentre SEQ ID NOs: 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610,618, 775-777, ou 833-849. Em algumas modalidades de quaisquer dentre os receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, a região V_L é ou inclui a sequência de aminoácido mencionada em quaisquer dentre SEQ ID NOs: 116, 117, 118, 120, 121, 124, 125, 258, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 326, 327, 534, 535, 536, 537, 538, 610,618, 775-777, ou 833-849.

[0060] Em algumas modalidades de quaisquer dentre os receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, a região V_L inclui a CDR-

L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 601, 602, e 603, respectivamente; ou a região V_L inclui a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 614, 615, e 603, respectivamente;

[0061] Em algumas modalidades de quaisquer dentre os receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, a região V_L é ou inclui a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 618. Em algumas modalidades de quaisquer dentre os receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 116, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 116, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 111 e 117, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 111 e 117, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 118, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 118, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 119, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 119, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 120, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 120, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 121, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 121, respectivamente; a região V_H e as re-

giões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 122, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 122, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 123, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 123, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 112 e 124, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 112 e 124, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 113 e 125, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 113 e 125, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 114 e 126, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 114 e 126, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 115 e 127, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 115 e 127, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 247 e 257, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 247 e 257, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 248 e 258, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 248 e 258, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 249 e 259, respectivamente, ou uma

sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 249 e 259, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 250 e 260, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 250 e 260, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 251 e 261, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 251 e 261, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 252 e 262, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 252 e 262, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 253 e 263, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 253 e 263, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 254 e 264, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 254 e 264, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 255 e 265, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 255 e 265, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 256 e 266, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 256 e 266, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 256 e 267, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 256 e 267, respectivamente; a

região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 518 e 534, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 518 e 534, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 519 e 535, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 519 e 535, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 115 e 536, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 115 e 536, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 520 e 264, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 520 e 264, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 521 e 537, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 521 e 537, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 522 e 538, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 522 e 538, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 523 e 539, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 523 e 539, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 519 e 540, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 519 e 540, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 524 e 541, respectiva-

mente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 524 e 541, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 525 e 261, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 525 e 261, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 526 e 542, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 526 e 542, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 527 e 543, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 527 e 543, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 528 e 544, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 528 e 544, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 529 e 545, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 529 e 545, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 528 e 546, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 528 e 546, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 522 e 547, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 522 e 547, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 256 e 548, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 256 e 548,

respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 530 e 549, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 530 e 549, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 531 e 550, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 531 e 550, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 519 e 552, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 519 e 552, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 553, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 553, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 118, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 118, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 533 e 554, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 533 e 554, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 115 e 555, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 115 e 555, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 524 e 556, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 524 e 556, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs:

519 e 557, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 519 e 557, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 609 e 610, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 609 e 610, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 617 e 618, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 617 e 618, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 324 e 326, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 324 e 326, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 325 e 327, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 325 e 327, respectivamente.

[0062] Em algumas modalidades de quaisquer dentre os receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 116, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 116, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 111 e 117, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 111 e 117, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 118, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 118, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de

aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 120, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 120, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 121, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 121, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 112 e 124, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 112 e 124, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 113 e 125, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 113 e 125, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 248 e 258, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 248 e 258, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 252 e 262, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 252 e 262, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 253 e 263, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 253 e 263, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 254 e 264, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 254 e 264, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 255 e 265, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que

tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 255 e 265, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 256 e 266, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 256 e 266, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 256 e 267, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 256 e 267, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 518 e 534, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 518 e 534, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 519 e 535, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 519 e 535, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 115 e 536, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 115 e 536, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 520 e 264, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 520 e 264, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 521 e 537, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 521 e 537, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 522 e 538, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 522 e 538, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a

sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 609 e 610, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 609 e 610, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 617 e 618, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 617 e 618, respectivamente; a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 324 e 326, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 324 e 326, respectivamente; ou a região V_H e as regiões V_L contêm a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 325 e 327, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 325 e 327, respectivamente.

[0063] Em algumas modalidades de quaisquer dentre os receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, o fragmento inclui um scFv. Em algumas modalidades, a região V_H, e a região V_L são unidas por um ligante flexível. Em algumas modalidades, o scFv inclui um ligante contendo a sequência de aminoácido GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 361). Em algumas modalidades, a região V_H é amino-terminal à região V_L.

[0064] Em algumas modalidades de quaisquer dentre os receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, o domínio de ligação ao antígeno inclui a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 128-139, 268-278, 329, 442, 478, 558-576, 578-583, 585, ou 769-771 ou uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 128-139, 268-278, 329, 442, 478, 558-576, 578-583, 585, ou 769-771. Em al-

gumas modalidades, o domínio de ligação ao antígeno inclui a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 128-130, 132, 133, 136, 137, 269, 273-278, 329,442, 478, 558-563 ou 585or uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 128-130, 132, 133, 136, 137, 269, 273-278, 329,442, 478, 558-563 ou 585.

[0065] Em algumas modalidades de quaisquer dentre os receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, a região V_H é carboxy-terminal à região V_L. Em algumas modalidades, o scFv inclui a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NOs: 328 ou 586, ou uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido mencionada em SEQ ID NO: 328 ou 586.

[0066] Em algumas modalidades de qualquer um dos receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, a região de sinalização intracelular inclui um domínio de sinalização citoplasmático de ativação. Em algumas modalidades de qualquer um dos receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, o domínio de sinalização citoplasmático de ativação é capaz de induzir um sinal de ativação primário em uma célula T, é um componente de receptor de célula T (TCR) e/ou inclui um *motif* de ativação com base em tirosina imunoreceptora (ITAM). Em algumas modalidades, o domínio de sinalização citoplasmático de ativação é ou inclui um domínio de sinalização citoplasmático de uma cadeia zeta de uma cadeia de CD3-zeta (CD3ζ) ou uma variante funcional ou porção de sinalização da mesma. Em algumas modalidades, o domínio citoplasmático de ativação é humano ou é derivado de uma proteína humana. Em algumas modalidades, o domínio citoplas-

mático de ativação é ou inclui uma sequência mencionada em SEQ ID NO: 628 ou uma sequência de aminoácidos que possui pelo menos 90% de identidade de sequência para a SEQ ID NO: 628.

[0067] Em algumas modalidades de qualquer um dos receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, a região de sinalização intracelular inclui ainda uma região de sinalização coestimuladora. Em algumas modalidades, a região de sinalização coestimuladora inclui um domínio de sinalização intracelular de uma molécula coestimuladora de células T ou uma porção de sinalização da mesma. Em algumas modalidades, a região de sinalização coestimuladora inclui um domínio de sinalização intracelular de uma CD28, uma 4-1BB ou uma ICOS ou uma porção de sinalização das mesmas. Em algumas modalidades, a região de sinalização coestimuladora inclui um domínio de sinalização intracelular de 4-1BB. Em algumas modalidades, a região de sinalização coestimuladora é humana ou é derivada de uma proteína humana. Em algumas modalidades, a região de sinalização coestimuladora é ou inclui uma sequência mencionada em SEQ ID NO: 626 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 90% de identidade de sequência para a sequência mencionada em SEQ ID NO: 626. Em algumas modalidades, a região de sinalização coestimuladora está entre o domínio de transmembrana, e a região de sinalização intracelular. Em algumas modalidades, o domínio de transmembrana é ou inclui um domínio de transmembrana derivado de CD4, CD28 ou CD8. Em algumas modalidades, o domínio de transmembrana é ou inclui uma domínio de transmembrana derivado de uma CD28. Em algumas modalidades, o domínio de transmembrana é humano ou é derivado de uma proteína humana. Em algumas modalidades de qualquer um dos receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, o domínio de transmembrana é ou inclui uma sequência mencionada em SEQ ID NO : 624 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos

90% de identidade de sequência para a SEQ ID NO: 624.

[0068] Em algumas modalidades de qualquer um dos receptores de antígenos quiméricos aqui descritos, o receptor de antígeno quimérico codificado inclui de seu N a C-terminal em ordem: o domínio de ligação ao antígeno, o espaçador, o domínio de transmembrana, e o domínio de sinalização intracelular.

[0069] Em algumas das modalidades, o receptor de antígeno quimérico é codificado por uma sequência polinucleotídica que compreende a sequência mencionada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 751-756 ou uma sequência que exibe pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para a sequência mencionada em quaisquer dentre SEQ ID NOS: 751-756. Em algumas de quaisquer dentre as modalidades, o receptor de antígeno quimérico é codificado por uma sequência de polinucleotídeo que comprende a sequência mencionada em quaisquer dentre SEQ ID NOS: 755 e 756 ou uma sequência que exibe pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para a sequência mencionada em quaisquer dentre SEQ ID NOS: 755 e 756. Em algumas de quaisquer dentre as modalidades, o receptor de antígeno quimérico é codificado por uma sequência de polinucleotídeo que comprende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 755 ou uma sequência que exibe pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência a isto. Em algumas de quaisquer dentre as modalidades, o receptor de antígeno quimérico é codificado por uma sequência de polinucleotídeo que comprende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 755.

[0070] São fornecidas em algumas modalidades, células modificadas que contêm um polinucleotídeo de qualquer uma das modalidades

aqui descritas. Em algumas modalidades de qualquer uma das células modificadas aqui descritas, a célula modificada contém o receptor de antígeno quimérico de qualquer uma das modalidades aqui descritas.

[0071] Em algumas modalidades de qualquer uma das células modificadas aqui descritas, a célula é uma célula imune. Em algumas modalidades, a célula imune é uma célula primária obtida de um indivíduo. Em algumas modalidades, a célula imune é uma célula NK ou uma célula T. Em algumas modalidades, a célula imune é uma célula T, e a célula T é uma célula T CD4+ e/ou CD8+.

[0072] Em algumas modalidades de qualquer uma das células modificadas aqui descritas, a célula contém RNA transcrito que codifica o receptor de antígeno quimérico, opcionalmente RNA mensageiro (mRNA), que exibe pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90% ou 95% de homogeneidade do RNA. Em algumas modalidades, a célula contém RNA transcrito que codifica o receptor de antígeno quimérico, opcionalmente RNA mensageiro (mRNA), que exibe heterogeneidade reduzida em comparação à heterogeneidade do mRNA transcrito em uma célula que codifica um receptor de antígeno quimérico de referência, o referido receptor de antígeno quimérico de referência contendo o mesma sequência de aminoácidos que o receptor de antígeno quimérico, mas codificado por uma sequência polinucleotídica diferente contendo uma ou mais diferenças de nucleotídeos no polinucleotídeo que codifica os CARs e/ou no qual o receptor de antígeno quimérico de referência é codificado por um polinucleotídeo que contém um ou mais sítios doadores de ligação e/ou um ou mais sítios receptores de ligação no ácido nucleico que codifica o espaçador. Em algumas modalidades, a heterogeneidade do RNA é reduzida em maior ou maior que cerca de 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50% ou mais. Em algumas modalidades, a célula que codifica o CAR de referência inclui o RNA transcrito que codifica o CAR de referência, opcionalmente o RNA

mensageiro (mRNA), que exibe mais ou mais do que cerca de 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50% ou mais de heterogeneidade de RNA. Em algumas modalidades, a homogeneidade e/ou heterogeneidade do RNA é determinada por eletroforese em gel de agarose, eletroforese capilar baseada em chip, ultracentrifugação analítica, fracionamento de fluxo de campo ou cromatografia líquida.

[0073] Em algumas modalidades de qualquer uma das células modificadas aqui descritas, entre uma pluralidade de células modificadas, menor ou menor que cerca de 10%, 9%, 8%, 7%, 5%, 4%, 3%, 2% ou 1% das células na pluralidade contém um receptor de antígeno quimérico que exibe sinalização tônica e/ou atividade ou sinalização independente de antígeno.

[0074] Também são fornecidas composições que compreendem qualquer uma das células modificadas aqui fornecidas. Em algumas dessas modalidades, a composição compreende células T CD4+ e CD8+, e a relação de células T CD4+ para CD8+ é de ou de cerca de 1:3 a 3:1.

[0075] Também são aqui fornecidas, composições contendo um polinucleotídeo de qualquer uma das modalidades aqui descritas, um receptor de antígeno quimérico de qualquer uma das modalidades aqui descritas ou uma célula modificada de qualquer uma das modalidades aqui descritas. Em algumas modalidades, a composição contém ainda um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em algumas dessas modalidades, a composição é estéril.

[0076] Em outros aspectos, são fornecidos métodos de tratamento que envolvem a administração de células modificadas de qualquer uma das modalidades aqui descritas ou a composição de qualquer uma das modalidades aqui descritas a um indivíduo com uma doença ou distúrbio. Em algumas modalidades, o método compreende a administração uma dose das células modificadas ou uma composição

compreendendo uma dose das células modificadas.

[0077] Também são fornecidas utilizações de qualquer uma das células modificadas ou as composições aqui descritas para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou distúrbio. Também são fornecidas utilizações de qualquer uma das células modificadas ou as composições aqui descritas para o tratamento de uma doença ou distúrbio. Em algumas dessas modalidades, as células modificadas ou a composição são para uso em um regime de tratamento, em que o regime de tratamento compreende administrar uma dose das células modificadas ou uma composição compreendendo uma dose das células modificadas.

[0078] Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos aqui descritos, a doença ou distúrbio está associado à expressão do antígeno de maturação das células B (BCMA). Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio associado ao BCMA é um distúrbio relacionado à célula B. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio associado ao BCMA é uma doença ou distúrbio autoimune. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio autoimune é lúpus eritematoso sistêmico (LES), nefrite lúpica, doença inflamatória intestinal, artrite reumatoide, vasculite associada a ANCA, púrpura trombocitopênica idiopática (ITP), púrpura trombocitopênica trombótica (TTP), púrpura trombocitopênica trombótica (TTP), trombocitopenia autoimune, doença de Chagas, doença de Grave, granulomatose de Wegener, poliarterite nodosa, síndrome de Sjogren, pênfigo vulgar, esclerodermia, esclerose múltipla, psoríase, nefropatia por IgA, polineuropatias por IgM, vasculite, diabetes melito, síndrome de Reynaud, síndrome antifosfolipídeo, doença de Goodpasture, doença de Kawasaki, anemia hemolítica autoimune, miastenia grave ou glomerulonefrite progressiva.

[0079] Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos aqui descritos, a doença ou distúrbio associado ao BCMA é um cân-

cer. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer de expressão de BCMA. Em algumas modalidades, o câncer é uma malignidade de células B. Em algumas modalidades, o câncer é um linfoma, uma leucemia ou uma malignidade de células plasmáticas. Em algumas modalidades, o câncer é um linfoma, e o linfoma é o linfoma de Burkitt, o linfoma não Hodgkin (NHL), o linfoma de Hodgkin, a macroglobulinemia de Waldenstrom, o linfoma folicular, o linfoma de células não clivadas pequenas, o linfoma de tecido linfático associado à mucosa (MALT), linfoma da zona marginal, linfoma esplênico, linfoma de células B monocitoide nodais, linfoma imunoblástico, linfoma de células grandes, linfoma difuso de células mistas, linfoma angiocêntrico de células B pulmonares, linfoma linfocítico pequeno, linfoma de células B mediastinais primárias, linfoma linfoplasmocítico (LPL) ou linfoma de células de revestimento (MCL). Em algumas modalidades, o câncer é uma leucemia, e a leucemia é leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia de células plasmáticas ou leucemia linfocítica aguda (ALL). Em algumas modalidades, o câncer é uma neoplasia de células plasmáticas, e a neoplasia de células plasmáticas é mieloma múltiplo (MM) ou plasmocitoma. Em algumas modalidades, o câncer é mieloma múltiplo (MM).

[0080] Em algumas das modalidades, a dose de células T modificadas compreende entre a ou cerca de 1 x 10^7 células T de expressão de CAR e a ou cerca de 2 x 10^9 células T de expressão de CAR. Em algumas das modalidades, a dose de células T modificadas compreende entre a ou cerca de 2,5 x 10^7 células T de expressão de CAR e a ou cerca de 1,2 x 10^9 células T de expressão de CAR, entre a ou cerca de 5,0 x 10^7 células T de expressão de CAR e a ou cerca de 4,5 x 10^8 células T de expressão de CAR, ou entre a ou cerca de 1,5 x 10^8 células T de expressão de CAR e a ou cerca de 3,0 x 10^8 células T de expressão de CAR. Em algumas das modalidades, a dose de células T

modificadas compreende a ou cerca de 2,5 x 10^7, a ou cerca de 5,0 x 10^7, a ou cerca de 1,5 x 10^8, a ou cerca de 3,0 x 10^8, a ou cerca de 4,5 x 10^8, a ou cerca de 8,0 x 10^8 ou a ou cerca de 1,2 x 10^9 células T de expressão de CAR. Em algumas das modalidades, a dose de células T modificadas compreende a ou cerca de 5,0 x 10^7, a ou cerca de 1,5 x 10^8, a ou cerca de 3,0 x 10^8 ou a ou cerca de 4,5x 10^8 células T de expressão de CAR. Em algumas das modalidades, a dose de células T modificadas compreende uma combinação de células T $CD4^+$ e células T $CD8^+$, em uma relação definida de células T $CD4^+$ de expressão de CAR para células T $CD8^+$ de expressão de CAR e/ou de células T $CD4^+$ para células T $CD8^+$, que é ou é aproximadamente 1:1 ou é entre aproximadamente 1:3 e aproximadamente 3:1.

[0081] Em algumas das modalidades, menos de cerca de 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% ou 1% das células T de expressão de CAR em uma dose de células T modificadas expressam um marcador de apoptose, opcionalmente Anexina V ou Caspase 3 ativa. Em algumas das modalidades, menos de 5%, 4%, 3%, 2% ou 1% das células T de expressão de CAR em uma dose de células T modificadas expressam Anexina V ou Caspase 3 ativa.

[0082] Em algumas das modalidades, antes da administração, o indivíduo recebeu uma terapia de linfoesgotamento, que comprende a administração de fludarabina a ou cerca de 20-40 mg/m^2 de área de superfície corporal do indivíduo, opcionalmente a ou cerca de 30 mg/m^2, diariamente, durante 2-4 dias, e/ou ciclofosfamida a ou cerca de 200-400 mg/m^2 de área de superfície corporal do indivíduo, opcionalmente a ou cerca de 300 mg/m^2, diariamente, durante 2-4 dias.

[0083] Em algumas das modalidades, o indivíduo recebeu uma terapia de linfodepletação que compreende a administração de fludarabina a ou cerca de 30 mg/m^2 da superfície corporal do indivíduo, diariamente e ciclofosfamida a ou cerca de 300 mg/m2 da superfície cor-

poral do indivíduo, diariamente, por 3 dias.

[0084] Em algumas modalidades, na ou antes da administração da dose de células, o indivíduo recebeu três ou mais terapias selecionadas dentre: transplante autólogo de células tronco (ASCT); um agente imunomodulador; um inibidor de proteassoma; e um anticorpo anti-CD38.

[0085] Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é selecionado dentre a talidomida, lenalidomida ou pomalidomida. Em algumas modalidades, o inibidor de proteassoma é selecionado dentre bortezomibe, carfilzomibe ou ixazomibe. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-CD38 é ou compreende daratumumabe.

[0086] Em algumas modalidades, na administração da dose de células, o indivíduo não teve história ativa ou leucemia de células plasmáticas (PCL).

[0087] Em algumas modalidades, quando administrada a indivíduos, a dose ou a composição é capaz de alcançar resposta objetiva (OR), em pelo menos 50%, 60%, 70%, 80%, 80%, 90% ou 95% dos indivíduos que foram administrados. Em algumas modalidades, a OR inclui indivíduos que atingem resposta completa rigorosa (sCR), resposta completa (CR), resposta parcial muito boa (VGPR), resposta parcial (PR) e resposta mínima (MR). Em algumas modalidades, quando administrada a indivíduos, a dose ou a composição é capaz de obter resposta completa rigorosa (sCR), resposta completa (CR), resposta parcial muito boa (VGPR) ou resposta parcial (PR), pelo menos 50%, 60%, 70%, 80% ou 85% dos indivíduos que foram administrados. Em algumas modalidades, quando administrada a indivíduos, a dose ou a composição é capaz de obter resposta completa rigorosa (sCR) ou resposta completa (CR) pelo menos 20%, 30%, 40% 50%, 60% ou 70% de indivíduos que foram administrados.

[0088] Em algumas modalidades, a dose de células T modificadas

compreende cerca de 5,0 x 10^7, cerca de 1,5 x 10^8, cerca de 3,0 x 10^8 ou cerca de 4,5 x 10^8 células T de expressão de CAR. Em algumas modalidades, a dose das células T modificadas compreende cerca de 5,0 x 10^7 células T de expressão de CAR.

[0089] Também são aqui fornecidos métodos para determinar a heterogeneidade de um ácido nucleico transcrito de um transgene, o método compreendendo: a) amplificação de um ácido nucleico transcrito usando pelo menos um par de iniciadores 5’ e 3', em que pelo menos um par compreende um iniciador em 5’ que é complementar a uma sequência de ácido nucleico na região 5' não transladada (5’ UTR) do ácido nucleico transcrito e um iniciador em 3' que é complementar a uma sequência de ácido nucleico na região 3' não transladada (3’ UTR) do ácido nucleico transcrito para gerar um ou mais produtos amplificados; e b) detectar os produtos amplificados, em que a presença de dois ou mais produtos amplificados de pelo menos um par de iniciadores 5’ e 3' indica heterogeneidade nos produtos amplificados.

[0090] Em algumas modalidades do método, as diferenças detectadas em b) são diferentes comprimentos das transcrições amplificados. Em algumas modalidades, as diferenças em b) são diferenças nos perfis cromatográficos das transcrições amplificados.

[0091] Em algumas modalidades, as diferenças nos produtos amplificados são determinadas por eletroforese em gel de agarose, eletroforese capilar baseada em *chip*, ultracentrifugação analítica, fracionamento de fluxo de campo ou cromatografia. Em algumas modalidades, o iniciador em 5’ é específico para a sequência transcrita da região promotora do ácido nucleico transcrito. Em algumas modalidades, o ácido nucleico transcrito é amplificado usando um iniciador em 3' específico para uma sequência dentro da sequência de codificação de aminoácidos do polinucleotídeo e/ou a região não transladada de 3',

no pré-mRNA transcrito. Em algumas modalidades, o iniciador em 3 é específico para a sequência de poliadenilação ou região intensificadora da região não transladada em 3’ do pré-mRNA transcrito.

[0092] Em algumas modalidades, a etapa a) é efetuada por uma única reação de amplificação, usando um único par de iniciador em 5’ e 3' compreendendo um iniciador em 5’ que é complementar a uma sequência de ácido nucleico dentro da região não transladada em 5' (5’ UTR) do ácido nucleico transcrito e um iniciador em 3’ que é complementar a uma sequência de ácido nucleico dentro da região não transladada em 3' (3’ UTR). Em algumas modalidades, a etapa a) é efetuada por reações de amplificação paralelas ou subsequentes usando um primeiro par de iniciador em 5’ e 3', um segundo par de iniciador em 5’ e 3' e, opcionalmente, pares adicionais 5’ e 3', em que: o primeiro par 5’ e 3' de polímero contém um iniciador em 5’ que é complementar a uma sequência de ácido nucleico dentro da 5’ UTR do ácido nucleico transcrito e um iniciador em 3’ que é complementar a uma sequência de ácido nucleico dentro da 3’ UTR do ácido nucleico transcrito; o segundo par de iniciadores 5’ e 3' contém um iniciador em 5’ cuja sequência é complementar a uma porção do sequência transladada da transcrição de ácido nucleico e um iniciador em 3’ cuja sequência é complementar a uma sequência de ácido nucleico dentro da 3’ UTR da transcrição; e os pares 5’ e 3' opcionalmente adicionais adicionais contêm sequências complementares às sequências dentro da região transladada da transcrição. Em algumas modalidades, as reações de amplificação paralelas ou subsequentes amplificam partes sobrepostas da transcrição.

[0093] Em algumas modalidades, prevê-se que os produtos amplificados tenham cerca de 1,5 quilobases, 2 quilobases, 2,5 quilobases, 3 quilobases, 3,5 quilobases, 4 quilobases, 4,5 quilobases, 5 quilobases, 5,5 quilobases, 6 quilobases, 7 quilobases ou 8 quilobases de

comprimento .

[0094] Em algumas modalidades, um ácido nucleico transcrito que é detectado como tendo heterogeneidade é identificado como um candidato a transgene para remoção de um ou mais sítios de ligação. Em algumas modalidades, o ácido nucleico transcrito do candidato ao transgene exibe pelo menos ou pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% ou mais heterogeneidade após a expressão em uma célula.

[0095] Também são fornecidos métodos para reduzir a heterogeneidade de uma transcrição expressa de transgene, o método compreendendo: a) identificar um candidato a transgene para a remoção de sítios de ligação de acordo com qualquer um dos métodos para determinar a heterogeneidade de um ácido nucleico transcrito aqui fornecido; b) identificar um ou mais potenciais doadores de ligação e/ou sítios receptores de ligação; e c) modificar a sequência de ácido nucleico no ou próximo a um ou mais sítios doadores de ligação potenciais e/ou receptores de ligação identificados em b), gerando assim um polinucleotídeo modificado.

[0096] Em algumas dessas modalidades, o método também envolve d) avaliar a candidatura de transgene para a remoção de sítios de ligação, como na etapa a). Em algumas dessas modalidades, o método também envolve e) repetir as etapas b)-d) até que a heterogeneidade da transcrição na etapa d) seja reduzida em comparação à heterogeneidade da transcrição, conforme determinado na etapa a).

[0097] Em algumas dessas modalidades, os um ou mais sítios doadores de ligação potenciais e/ou receptores de ligação exibem uma pontuação de cerca de ou pelo menos cerca de 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95 ou 1,0 de um evento de ligação e/ou prevê-se que esteja envolvido em um evento de ligação com uma probabilidade de pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% ou 100%.

[0098] Em algumas dessas modalidades, os sítios doadores de ligação e os sítios receptores de ligação são identificados independentemente. Em algumas dessas modalidades, o(s) sítio(s) receptor(es) e/ou doador(es) de ligação é/são sítio(s) receptor(es) e/ou doador(es) canônico(s) não canônico(s) e/ou críptico(s).

[0099] Em algumas dessas modalidades, o transgene é um receptor de antígeno quimérico ou uma porção de um receptor de antígeno quimérico. Em algumas dessas modalidades, o polipeptídeo de CAR compreende um domínio de ligação ao antígeno compreendendo um fragmento de anticorpo, opcionalmente um fragmento de anticorpo de cadeia única (scFv), compreendendo uma cadeia pesada variável (V_H) e uma cadeia leve variável (V_L), um espaçador (por exemplo, uma região espaçadora localizada entre o domínio de ligação ao ligante, e o domínio de transmembrana, do receptor recombinante), uma região de transmembrana e uma região de sinalização intracelular.

[00100] Em algumas dessas modalidades, o polinucleotídeo modificado não é modificado dentro da sequência de codificação para o domínio de ligação ao antígeno do polipeptídeo de CAR codificado. Em algumas dessas modalidades, a sequência de aminoácidos codificada do transgene permanece inalterada após a modificação do polinucleotídeo. Em algumas dessas modalidades, o RNA transcrito a partir do polinucleotídeo modificado exibe pelo menos ou pelo menos cerca de 70%, 75%, 80%, 85%, 90% ou 95% de homogeneidade após a expressão do polinucleotídeo não modificado em uma célula.

[00101] Em algumas dessas modalidades, a célula é uma célula humana. Em algumas dessas modalidades, a célula é uma célula T.

[00102] Em algumas dessas modalidades, o método é um método implementado por computador e em que uma ou mais etapas a)-c) ocorrem em um dispositivo eletrônico que compreende um ou mais processadores e memória.

[00103] Também são fornecidos sistemas de computador compreendendo um processador e memória, a memória compreendendo instruções operáveis para fazer com que o processador execute uma ou mais etapas dos métodos para reduzir a heterogeneidade de uma transcrição de transgene expresso.

Breve Descrição dos Desenhos

[00104] As **FIG. 1A** e **1B** representam os resultados de um ensaio que avalia a heterogeneidade do RNA conforme avaliado por eletroforese em gel de agarose. A **FIG. 1A** representa a heterogeneidade do RNA de vários CARs anti-BCMA, contendo uma região espaçadora longa (LS) ou uma região espaçadora CD28 mais curta. A **FIG. 1B** representa a heterogeneidade do RNA de três diferentes sequências de codificação de CAR anti-BCMA, contendo a região espaçadora longa (LS), antes e depois da otimização da sequência de codificação e eliminação do sítio de ligação (O/SSE).

[00105] A **FIG. 2** representa os resultados de um ensaio que avalia os níveis de expressão de CAR de BCMA-LS na superfície das células T transduzidas antes (não SSE) e após a otimização (O/SSE), e a eliminação do sítio de ligação da sequência de codificação.

[00106] A **FIG. 3** representa a comparação da eficiência de transdução de vetores lentivirais que codificam construções de CAR de BMCA-LS e vetores lentivirais que codificam construções de CAR de BCMA-LS que foram otimizados por códons e modificados para eliminar os sítios de ligação previstos (O/SSE).

[00107] A **FIG. 4A** mostra os resultados de um ensaio que avalia a atividade citolítica de células T de expressão de CAR de BMCA-LS contra linhagens de célula que expressam níveis altos (K562/BCMA) ou baixos (RPMI 8226) de BCMA em várias relações de efetor:células alvo (E:T). A **FIG. 4B** representa a atividade citolítica de várias células T de expressão de CAR de BMCA-LS contra células RPMI-8226 a

uma relação de E:T de 3:1. As **FIG. 4C** e **FIG. 4D** representam a atividade citolítica de células T de expressão de CAR de BCMA-LS não otimizadas e células T de expressão de CAR de BCMA-LS otimizadas (O/SSE) em várias linhagens de célula de expressão de BCMA.

[00108] A **FIG. 5A** representa os resultados de um ensaio que avalia a liberação de citocinas IFNγ, IL-2 e TNFα de células T de expressão de CAR de BMCA-LS em resposta à incubação com linhagens de célula que expressam níveis altos (K562/BCMA) ou baixos (RPMI 8226) de BCMA em várias relações efetor:célula alvo (E:T) (5:1, 2,5:1, 1,25:1 e 0,6:1 indicadas como a, b, c e d, respectivamente, na figura). A **FIG. 5B** representa a liberação de citocinas IFNγ, IL-2 e TNFα de células T de expressão de CAR de BMCA-LS não otimizadas e células T de expressão de CAR de BCMA-LS otimizadas (O/SSE) em resposta à incubação com células K562/BCMA e RPMI 8226 de expressão de BCMA em diferentes relações de E:T (3:1, 1,5:1, 0,75:1 e 0,375:1 indicadas como a, b, c e d, respectivamente, na figura).

[00109] A **FIG. 6** representa os resultados de um ensaio que avalia a atividade citolítica após a incubação de células T de expressão de CAR de BCMA-55-LS O/SSE, de dois doadores, com células de expressão de BCMA que expressam níveis variáveis de BCMA.

[00110] A **FIG. 7** representa os resultados de um ensaio que avalia a liberação de IFNy após a incubação de células T de expressão de CAR de BCMA-55-LS O/SSE, de dois doadores, com células de expressão de BCMA que expressam níveis variáveis de BCMA.

[00111] A **FIG. 8** representa resultados de um ensaio que avalia a atividade citolítica de células CAR T de expressão de anti-BCMA que expressam CARs contendo diferentes regiões espaçadoras, nas células alvo de OPM2.

[00112] As **FIG. 9A** e **9B** representam resultados de um ensaio que avalia a atividade citolítica de células T de expressão de CAR anti-

BCMA após a incubação de células T de expressão de CAR anti-BCMA com células alvo de OPM2 na presença de BCMA-Fc solúvel.

[00113] A **FIG. 10A** representa os resultados de um ensaio que avalia a atividade citolítica de células T de expressão de CAR anti-BCMA otimizadas (O/SSE) na presença de sobrenadante da linhagem de célula de mieloma múltiplo de H929. A **FIG. 10B** representa os resultados de um ensaio para avaliar a atividade citolítica de células T de expressão de CAR anti-BCMA otimizadas (O/SSE) na presença de fator de ativação de células B recombinantes (BAFF).

[00114] As **FIG. 11A** e **11B** mostram resultados de um ensaio que avalia a liberação de citocinas IFNγ, IL-2 e TNFα após a incubação de células T de expressão de CAR anti-BCMA com células alvo de OPM2 na presença de BCMA-Fc solúvel (**FIG. 11A**) ou sobrenadante de uma linhagem de célula de mieloma múltiplo de H929 (FIG. 11B) em diferentes concentrações (0 ng/mL, 111 ng/mL, 333 ng/mL e 1000 ng/mL indicados como a, b, c e d, respectivamente, nas figuras).

[00115] A **FIG. 12A** representa os resultados de um ensaio que avalia o crescimento do tumor em um modelo de camundongo de xenoenxerto de mieloma múltiplo humano de OPM2, após uma única injeção intravenosa de células CAR T expressando CARs anti-BCMA otimizados (O/SSE). A **FIG. 12B** representa os resultados de um ensaio que avalia a sobrevivência em um modelo de camundongo de xenoenxerto de mieloma múltiplo humano de OPM2, após uma única injeção intravenosa de células CAR T expressando CARs anti-BCMA otimizados (O/SSE).

[00116] A **FIG. 13A** mostra os resultados de um ensaio que avalia o crescimento do tumor em um modelo de xenoenxerto de RPMI-8226 (subcutâneo), após uma única injeção intravenosa de células CAR T expressando CAR anti-BCMA otimizados (O/SSE). A **FIG. 13B** representa a sobrevivência em um modelo de camundongo de xenoenxerto

de RPMI-8226 (subcutâneo), após uma única injeção intravenosa de células CAR T expressando CAR anti-BCMA otimizados (O/SSE).

[00117] As **FIG. 14A** e **14B** representam resultados de um ensaio que avalia o número de células T CAR-positivas CD4+ (**FIG. 14A**) e CD8+ (**FIG. 14B**) no sangue de camundongos de xenoenxerto de RPMI-8226 (subcutâneo) tratados com células CAR T anti-BCMA otimizadas (O/SSE) derivadas de um único doador (Doador 2).

[00118] As **FIG. 15A** e **15B** representam resultados de um ensaio que avalia o número de células T CAR-positivas CD4+ (FIG. 15A) e CD8+ (FIG. 15B) no sangue de camundongos de xenoenxerto de RPMI-8226 (subcutâneo) tratados com células CAR T anti-BCMA otimizadas (O/SSE) derivadas de um único doador (Doador 1).

[00119] A **FIG. 16A** mostra os resultados de um ensaio que avalia o nível de expressão do tdTomato e de um receptor truncado (marcador substituto para a expressão de CAR), detectado por citometria de fluxo, em células de expressão de CAR de BCMA-55-LS-O/SSE, incubadas por 6 horas em placas de cultura celular de 96 cavidades revestidas durante a noite com (0,008 µg/mL, 0,04 µg/mL, 0,2 µg/mL, 1 µg/mL e 5 µg/mL) de BCMA-Fc (BCMA humano solúvel fundido em seu C-terminal a um região Fc do polipeptídeo de fusão de IgG). Um polipeptídeo de Fc recombinante foi usado como um controle (Controle de coFc).

[00120] A **FIG. 16B** representa os resultados de um ensaio que avalia a porcentagem de células tdTomato+ entre células que expressam o receptor truncado, em células repórteres de expressão deCAR de BCMA-55-LS-O/SSE, CAR de BCMA-26-LS-O/SSE, CAR de BCMA-23-LS-O/SSE e CAR de BCMA-25-LS-O/SSE, incubados com 10 (dez) diluições em série 2 vezes de BCMA-Fc. As células que expressam um CAR específico para um antígeno diferente (CAR anti-CD19) foram usadas como controle.

[00121] A **FIG. 17** representa a porcentagem de células tdTomato+ entre células repórteres de expressão de CAR de BCMA-55-LS-O/SSE ou CAR de BCMA-55-SS, após cocultura com células alvo de K562 de expressão de BCMA humanos (BCMA.K562) em várias relações de E:T.

[00122] A **FIG. 18** representa o nível de expressão de tdTomato e GFP (marcador substituto para expressão de CAR), conforme detectado por citometria de fluxo, em células repórteres que expressam um CAR anti-CD19, CAR de BCMA-55-LS-O/SSE, CAR de BCMA-26-LS-O/SSE, CAR de BCMA-23-LS-O/SSE ou CAR de BCMA-52-LS-O/SSE, incubados sem estimulação de antígeno para avaliar o grau de sinalização (tônica) independente de antígeno por 3 dias.

[00123] As **FIGS. 19A** e **19B** representam o nível de expressão de tdTomato e receptor truncado (marcador substituto para expressão de CAR), conforme detectado por citometria de fluxo, em células repórteres que expressam um CAR anti-CD19, CAR de BCMA-55-LS-O/SSE, CAR BCMA-26-LS-O/SSE, CAR de BCMA-23-LS-O/SSE ou CAR de BCMA-52-LS-O/SSE que contêm domínios intracelulares derivados de 4-1BB ou CD28 incubados sem estimulação antigênica para avaliar o grau de sinalização independente de antígeno (tônico).

[00124] A **FIG. 20A** representa a porcentagem de células tdTomato+, avaliada por citometria de fluxo, entre as células repórteres Nur77-tdTomato modificadas para expressar CAR de BCMA-55-LS-O/SSE, específico para BCMA humano, cocultivado com células de leucemia mieloide humana de K562 de expressão de BCMA humano (huBCMA), BCMA de murino (muBCMA) ou BCMA de macaco cinomolgo (cinoBCMA), na relação de E:T de 2:1 ou 5:1. As **FIG. 20B** e **20C** representam a porcentagem (**FIG. 20B**), e a intensidade média de fluorescência (MFI; **FIG. 20C**) das células tdTomato+, avaliadas por citometria de fluxo, entre células repórteres de expressão de CAR de BCMA-55-LS-

O/SSE, incubadas com concentrações crescentes (0, 0,1, 0,25, 1, 2,5, 10, 25 e 100 µg/mL) de huBCMA e cinoBCMA revestidas em placas de fundo plano de 96 cavidades.

[00125] A **FIG. 21A** representa uma estratégia de amplificação exemplar para uma transcrição e um produto amplificado previsto. A **FIG. 21B** representa produtos amplificados exemplares resultantes da amplificação de uma transcrição de sítios de ligação conhecidos e desconhecidos (crípticos). A **FIG. 21C** representa uma amplificação de janela corrediça exemplar de uma transcrição usando pares de iniciadores aninhados.

Descrição Detalhada

[00126] Entre as modalidades fornecidas estão composições, artigos de fabricação, compostos, métodos e usos, incluindo aqueles direcionando ou direcionados a células e doenças de expressão de BCMA e BCMA. Observa-se que o BCMA é expresso, por exemplo, expresso de forma heterogênea, em certas doenças e condições, como malignidades ou tecidos ou células dos mesmos, por exemplo, em células plasmáticas malignas, como em todos os pacientes com mieloma recidivados ou recém-diagnosticados, por exemplo, com pouca expressão em tecidos normais. Entre as modalidades fornecidas, estão métodos úteis no tratamento de tais doenças e condições e/ou para direcionar esses tipos de células, incluindo moléculas de ácido nucléico que codificam receptores de ligação ao BCMA, incluindo receptores de antígeno quimérico (CARs) e os receptores codificados, como os CARs codificados, e composições e artigos de fabricação compreendendo os mesmos. Os receptores geralmente podem conter anticorpos (incluindo fragmentos de anticorpo de ligação ao antígeno, como regiões variáveis de cadeia pesada (V_H), fragmentos de anticorpo de domínio único e fragmentos de cadeia única, incluindo scFvs) específicos para BCMA. Também são fornecidas células, tais como célu-

las modificadas ou recombinantes que expressam esses receptores de ligação ao BCMA, por exemplo, CARs anti-BCMA e/ou contendo ácidos nucleicos que codificam esses receptores e composições e artigos de fabricação e doses terapêuticas que contêm essas células. Também são fornecidos métodos de avaliação, otimização, produção e utilização de sequência (s) de ácido nucleico, por exemplo, sequências de ácido nucleico que codificam receptores de ligação ao BCMA recombinantes. Também são fornecidos métodos para fabricar e usar (como no tratamento ou melhoria de doenças e condições de expressão de BCMA) células (por exemplo, células modificadas) expressando ou contendo os receptores de ligação ao BCMA recombinantes e polinucleotídeos que codificam para receptores de ligação ao BCMA recombinantes ou composições contendo essas células.

[00127] Terapias celulares adotivas (incluindo aquelas que envolvem a administração de células de expressão de receptores quiméricos específicos para uma doença ou distúrbio de interesse, como receptores de antígenos quiméricos (CARs) e/ou outros receptores de antígenos recombinantes, bem como outras terapias de células imunes adotivas e células T adotivas) pode ser eficaz no tratamento de câncer e outras doenças e distúrbios. Em certos contextos, os métodos disponíveis para a terapia de células adotivas nem sempre são totalmente satisfatórios. Em alguns aspectos, a capacidade das células administradas de reconhecer a ligação a um alvo, por exemplo, antígeno alvo, como BCMA, trafegar, localizar e entrar com sucesso em sítios apropriados dentro do indivíduo, tumores e ambientes do mesmo, para ser ativado, expandir, exercer várias funções efetoras, incluindo morte citotóxica e secreção de vários fatores, como citocinas, para persistir, incluindo a longo prazo, para diferenciar, fazer a transição ou se engajar na reprogramação em certos estados fenotípicos para fornecer respostas de recall eficazes e robustas após a depuração e

re-exposição ao ligante ou antígeno alvo ou reduzir a exaustão, anergia, diferenciação terminal e/ou diferenciação em um estado supressivo.

[00128] Em alguns contextos, a resposta ideal à terapia pode depender da capacidade dos receptores recombinantes modificados, como os CARs, de serem expressos de maneira consistente e confiável na superfície das células e/ou ligar o antígeno alvo. Por exemplo, em alguns casos, a heterogeneidade do RNA transcrito de um transgene introduzido (por exemplo, codificando o receptor recombinante) pode afetar a expressão e/ou atividade do receptor recombinante, em alguns casos quando expresso em uma célula, como uma célula T humana, usada em terapia celular. Em alguns contextos, o comprimento, e o tipo de espaçador no receptor recombinante, como um CAR, podem afetar a expressão, atividade e/ou função do receptor.

[00129] Além disso, em alguns contextos, certos receptores recombinantes podem exibir atividade ou sinalização independente de antígeno (também conhecida como "sinalização tônica"), o que pode levar a efeitos indesejáveis, como o aumento da diferenciação e/ou exaustão das células T que expressam a receptor recombinante. Em alguns aspectos, essas atividades podem limitar a atividade, efeito ou potência da célula T. Em alguns casos, durante a modificação, e a expansão *ex vivo* das células para a expressão do receptor recombinante, as células podem exibir fenótipos indicativos de exaustão, devido à sinalização tônica através do receptor recombinante.

[00130] Em alguns contextos, propriedades de antígenos alvo específicos que os receptores recombinantes especificamente ligam, reconhecem ou direcionam, podem afetar a atividade do receptor. Em alguns contextos, o antígeno de maturação das células B (BCMA) é tipicamente expresso em células plasmáticas malignas e é um alvo terapêutico atraente para a terapia celular. Em alguns casos, o BCMA

pode ser clivado pela gama secretase, gerando uma forma solúvel de BCMA (sBCMA) ou "derramado" de BCMA, reduzindo o BCMA expresso na superfície das células alvo. Em alguns casos, a atividade das moléculas de ligação ao BCMA, como receptores de antígeno quimérico anti-BCMA, pode ser bloqueada ou inibida pela presença de BCMA solúvel. Estratégias melhoradas são necessárias para respostas ótimas às terapias celulares, em particular para receptores recombinantes que se ligam, reconhecem ou visam especificamente o BCMA.

[00131] As modalidades fornecidas, em alguns contextos, são baseadas na observação de que espaçadores específicos e otimização das sequências de ácidos nucleicos podem levar a expressão consistente e robusta do receptor recombinante. Os receptores recombinantes de ligação ao BCMA fornecidos oferecem vantagens sobre os métodos disponíveis para terapias celulares, em particular, terapia celular direcionada ao BCMA. Em algumas modalidades, desde que os receptores recombinantes de ligação ao BCMA exibam sinalização tônica reduzida independente do antígeno e falta de inibição pelo BCMA solúvel. Em vários aspectos, os receptores recombinantes de ligação ao BCMA, polinucleotídeos que codificam tais receptores, células modificadas e composições celulares, exibem certas propriedades desejadas que podem superar ou neutralizar certas limitações que podem reduzir as respostas ideais à terapia celular, por exemplo, terapia celular com células modificadas que expressam um receptor recombinante de ligação ao BCMA. Em alguns aspectos, observou-se que as composições contendo células modificadas que expressam um receptor recombinante de ligação ao BCMA exemplar aqui apresentado exibem consistência da saúde celular das células modificadas e foram associadas à resposta clínica. Em alguns contextos, as modalidades fornecidas, incluindo os receptores recombinantes, polinucleotídeos que codi-

ficam tais receptores, células modificadas e composições celulares, podem fornecer várias vantagens sobre as terapias disponíveis direcionadas ao BCMA, para melhorar a atividade dos receptores recombinantes, e a resposta às terapias celulares direcionadas ao BCMA .

I. RECEPTORES DE LIGAÇÃO AO BCMA E POLINUCLEOTÍDEOS DE CODIFICAÇÃO

[00132] Em alguns aspectos, são fornecidos agentes de ligação ao BCMA, como proteínas da superfície celular, como receptores recombinantes ou receptores de antígenos quiméricos que se ligam ou reconhecem moléculas e polinucleotídeos de BCMA que codificam proteínas da superfície celular de ligação ao BCMA, como receptores recombinantes (por exemplo, CARs) e células que expressam esses receptores. As proteínas da superfície celular de ligação ao BCMA geralmente contêm anticorpos (por exemplo, fragmentos de anticorpo de ligação ao antígeno) e/ou outros peptídeos de ligação que reconhecem especificamente, como se ligam especificamente ao BCMA, como proteínas do BCMA, como a proteína de BCMA humano. Em alguns aspectos, o agente porção extracelular do BCMA.

[00133] Em algumas modalidades, os polinucleotídeos são otimizados ou contêm certos recursos modificados para otimização, como para uso de códons, para reduzir a heterogeneidade do RNA e/ou modificar, por exemplo, aumentar ou tornar mais consistente entre lotes de produtos celulares, expressão, como expressão de superfície, do receptor codificado. Em algumas modalidades, os polinucleotídeos, que codificam proteínas da superfície celular de ligação ao BCMA, são modificados em comparação a um polinucleotídeo de referência, como para remover sítios de ligação críptica ou ocultos, para reduzir a heterogeneidade do RNA. Em algumas modalidades, os polinucleotídeos, que codificam proteínas da superfície celular de ligação ao BCMA, são otimizados por códon, como para expressão em mamíferos, por

exemplo, célula humana, como em uma célula T humana. Em alguns aspectos, os polinucleotídeos modificados resultam em um nível de expressão melhorado, por exemplo, aumentado ou mais uniforme ou mais consistente, por exemplo, expressão de superfície, quando expresso em uma célula. Tais polinucleotídeos podem ser utilizados em construções para geração de células modificadas que expressam a proteína da superfície celular de ligação ao BCMA codificada. Assim, também são fornecidas células que expressam os receptores recombinantes codificados pelos polinucleotídeos aqui fornecidos e os utilizam na terapia de células adotivas, como tratamento de doenças e distúrbios associados à expressão de BCMA.

[00134] Entre os polinucleotídeos fornecidos estão aqueles que codificam receptores recombinantes, como receptores de antígeno, que reconhecem especificamente, como ligam especificamente, BCMA. Em alguns aspectos, os receptores codificados, como aqueles que contêm polipeptídeos de ligação ao BCMA, além de composições e artigos de fabricação e usos dos mesmos, também são fornecidos.

[00135] Entre os polipeptídeos de ligação ao BCMA estão anticorpos, tais como anticorpos de cadeia única (por exemplo, fragmentos de anticorpo de ligação ao antígeno) ou porções dos mesmos. Em alguns exemplos, os receptores recombinantes são receptores quiméricos de antígeno, como aqueles que contêm anticorpos anti-BCMA ou seus fragmentos de ligação ao antígeno. Em qualquer uma das modalidades, um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, nos CARs fornecidos, que reconhecem especificamente um antígeno, por exemplo, BCMA, se liga especificamente ao antígeno. Os polinucleotídeos fornecidos podem ser incorporados em construções, tais como ácido desoxirribonucleico (DNA) ou construções de RNA, tais como aquelas que podem ser introduzidas nas células para expressão dos receptores de ligação ao BCMA recombinantes codificados.

[00136] Em alguns casos, o polinucleotídeo que codifica o receptor de ligação ao BCMA contém uma sequência sinal que codifica um peptídeo de sinal; em alguns casos, codificado a montante das sequências de ácidos nucleicos que codificam o receptor de ligação ao BCMA ou unido no terminal 5' das sequências de ácido nucleico que codificam o domínio de ligação ao antígeno. Em alguns casos, o polinucleotídeo contendo sequências de ácido nucleico que codificam o receptor de ligação ao BCMA, por exemplo, receptor de antígeno quimérico (CAR), contém uma sequência sinal que codifica um peptídeo sinal. Em alguns aspectos, a sequência sinal pode codificar um peptídeo sinal derivado de um polipeptídeo nativo. Em outros aspectos, a sequência sinal pode codificar um peptídeo sinal heterólogo ou não nativo. Em alguns aspectos, o peptídeo sinal exemplar não limitante inclui um peptídeo sinal da cadeia capa de IgG mencionada em SEQ ID NO: 620, ou codificado pela sequência nucleotídica mencionada em SEQ ID NO: 619 ou 682-685; uma cadeia alfa de GMCSFR mencionada em SEQ ID NO: 851 e codificada pela sequência nucleotídica mencionada em SEQ ID NO: 850; um peptídeo sinal alfa de CD8 mencionado na SEQ ID NO: 852; ou um peptídeo sinal de CD33 mencionado na SEQ ID NO: 853. Em alguns casos, o polinucleotídeo que codifica o receptor de ligação ao BCMA pode conter sequência de ácido nucleico que codifica moléculas adicionais, como um marcador substituto ou outros marcadores, ou pode conter componentes adicionais, como promotores, elementos reguladores e/ou elementos multicistrônicos. Em algumas modalidades, a sequência de ácido nucleico que codifica o receptor de ligação ao BCMA pode ser operacionalmente ligada a qualquer um dos componentes adicionais.

A. Componentes de Receptores de Ligação ao BCMA Recombinantes Codificados

[00137] Os receptores de ligação ao BCMA fornecidos geralmente

contêm uma molécula de ligação extracelular e um domínio de sinalização intracelular. Entre as moléculas de ligação fornecidas estão polipeptídeos contendo anticorpos, incluindo proteínas da superfície celular de cadeia única, por exemplo, receptores recombinantes, tais como receptores de antígenos quiméricos, contendo esses anticorpos.

[00138] Entre as moléculas de ligação fornecidas (por exemplo, moléculas de ligação ao BCMA) estão proteínas da superfície celular de cadeia única, como receptores recombinantes (por exemplo, receptores de antígeno), que incluem um dos anticorpos fornecidos ou fragmento dos mesmos (por exemplo, fragmento de ligação ao BCMA). Os receptores recombinantes incluem receptores de antígeno que se ligam especificamente a ou reconhecem BCMA, como receptores de antígeno que contêm os anticorpos anti-BCMA fornecidos, por exemplo, fragmentos de ligação ao antígeno. Entre os receptores de antígeno estão receptores funcionais de antígeno não TCR, como receptores de antígenos quiméricos (CARs). Também são fornecidas células que expressam a receptores recombinantes e suas utilizações na terapia de células adotivas, como tratamento de doenças e distúrbios associados à expressão de BCMA.

[00139] Exemplos de receptores de antígeno, incluindo CARs, e métodos para modificação e introdução de tais receptores em células, incluem aqueles descritos, por exemplo, na publicação de pedido de patente internacional Nos. WO200014257, WO2013126726, WO2012/129514, WO2014031687, WO2013166321, WO2013071154, WO2013123061 publicação de aplicativo Nos. US2002131960, US2013287748, US20130149337, Patentes Norte-Americana Nos./ou os descritos por Sadelain *et al.*, Cancer Discov. Abril de 2013; 3 (4): 388-398; Davila *et al.* (2013) PLoS ONE 8 (4): e61338; Turtle *et al.*, Curr. Opin. Immunol., 2012 October; 24 (5): 633-39; Wu *et al.*, Cancer, 2012 March 18(2): 160-75. Em alguns aspectos, os receptores de an-

tígeno incluem um CAR, como descrito na Patente Norte-Americana No. 7.446.190, e os descritos na Publicação de Pedido de Patente Internacional No. WO2014055668. Os CARs exemplares incluem os CARs descritos em qualquer uma das publicações mencionadas, como WO2014031687, US 8.339.645, US 7.446.179, US 2013/0149337, US 7.446.190 e US 8.389.282, e nas quais a porção de ligação ao antígeno, por exemplo, scFv, é substituída por um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno, como aqui fornecido.

[00140] Em algumas modalidades, o CAR fornecido tem uma sequência de aminoácidos selecionada entre as SEQ ID NOs: 757-762 ou exibe pelo menos ou cerca de pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos mencionada em qualquer uma das SEQ ID NOs 757-762. Em algumas modalidades, o CAR fornecido é codificado por um polinucleotídeo, como um polinucleotídeo com a sequência de ácido nucleico mencionada em qualquer uma das SEQ ID NOs 751-756, ou uma sequência que exibe pelo menos ou pelo menos cerca de 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de ácido nucleico mencionada em qualquer uma das SEQ ID NOs: 751-756.

[00141] Em algumas modalidades, o CAR fornecido é codificado por um polinucleotídeo, como um polinucleotídeo com a sequência de ácidos nucleicos mencionada em qualquer uma das SEQ ID NOs: 755 e 756, ou uma sequência que exibe pelo menos ou pelo menos cerca de 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de ácido nucleico mencionada em qualquer uma das SEQ ID NOs: 755 e 756.

[00142] Em algumas modalidades, o CAR fornecido é codificado por um polinucleotídeo, como um polinucleotídeo com a sequência de ácido nucleico mencionada nas SEQ ID NOs: 755 ou uma sequência

que exibe pelo menos ou pelo menos cerca de 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência. Em algumas modalidades, o CAR fornecido é codificado por um polinucleotídeo, como um polinucleotídeo com a sequência de ácidos nucleicos mencionada nas SEQ ID NOs: 755.

[00143] Em algumas modalidades, o ácido nucleico que codifica o domínio de ligação ao antígeno compreende (a) a sequência de nucleotídeos mencionada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 648, 330-352, 647, 716 ou 718; (b) uma sequência de nucleotídeos que possui pelo menos 90% de identidade de sequência com qualquer uma das SEQ ID NOS: 648, 330-352, 647, 716 ou 718; ou (c) uma sequência degenerada de (a) ou (b).

1. Domínio de Ligação ao Antígeno

[00144] Entre os receptores quiméricos estão os receptores de antígenos quiméricos (CARs). Os receptores quiméricos, como CARs, geralmente incluem um domínio de ligação ao antígeno extracelular que inclui, é ou é compreendido dentro ou compreende um dos anticorpos anti-BCMA fornecidos. Assim, os receptores quiméricos, por exemplo, CARs, incluem tipicamente em suas porções extracelulares uma ou mais moléculas de ligação ao BCMA, como um ou mais fragmento, domínio ou porção de ligação ao antígeno, ou uma ou mais regiões variáveis do anticorpo e/ou moléculas de anticorpo, como as aqui descritas.

[00145] O termo "anticorpo" aqui é usado no sentido mais amplo e inclui anticorpos policlonais e monoclonais, incluindo anticorpos intactos e fragmentos de anticorpos funcionais (ligação ao antígeno), incluindo fragmentos de ligação ao antígeno (Fab), fragmentos $F(ab')_2$, fragmentos Fab', fragmentos Fv, fragmentos de IgG recombinante (rIgG), regiões variáveis de cadeia pesada (V_H) capazes de se ligar especificamente ao antígeno, fragmentos de anticorpos de cadeia única, inclu-

indo fragmentos variáveis de cadeia única (scFv) e anticorpos de domínio único (por exemplo, sdAb, fragmentos sdFv, nanocorpos). O termo abrange formas de imunoglobulinas modificadas por engenharia genética e/ou modificadas de outra forma, tais como intracorpos, peptcorpos, anticorpos quiméricos, anticorpos totalmente humanos, anticorpos humanizados e anticorpos heteroconjugados, anticorpos, diacorpos, triaborpos e tetrocorpos multiespecíficos, por exemplo, biespecíficos ou triespecíficos, di-scFv em tandem, tri-scFv em tandem. Salvo indicação em contrário, o termo "anticorpo" deve ser entendido como abrangendo fragmentos funcionais de anticorpos, também aqui referidos como "fragmentos de ligação ao antígeno". O termo também abrange anticorpos intactos ou completos, incluindo anticorpos de qualquer classe ou subclasse, incluindo IgG e suas subclasses, IgM, IgE, IgA e IgD.

[00146] Os termos "região de determinação de complementaridade" e "CDR", sinônimo de "região hipervariável" ou "HVR", são conhecidos na técnica por se referirem a sequências não contíguas de aminoácidos nas regiões variáveis de anticorpos, que conferem especificidade ao antígeno e/ou afinidade de ligação. Em geral, existem três CDRs em cada região variável da cadeia pesada (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) e três CDRs em cada região variável da cadeia leve (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3). "Regiões estruturais" e "FR" são conhecidas na técnica por se referirem às porções não CDR das regiões variáveis das cadeias pesada e leve. Em geral, existem quatro FRs em cada região variável de cadeia pesada de tamanho natural (FR-H1, FR-H2, FR-H3 e FR-H4) e quatro FRs em cada região variável de cadeia leve de tamanho natural (FR- L1, FR-L2, FR-L3 e FR-L4).

[00147] Os limites precisos da sequência de aminoácidos de uma determinada CDR ou FR podem ser facilmente determinados usando qualquer um de vários esquemas bem conhecidos, incluindo os descri-

tos por Kabat *et al.* (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest", 5ª ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD ("Kabat" numbering scheme); Al-Lazikani *et al.*, (1997) JMB 273,927-948 ("Chothia" numbering scheme); MacCallum *et al.*, J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), "Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography," J. Mol. Biol. 262, 732-745." ("Contact" numbering scheme); Lefranc MP *et al.*, "IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains," Dev Comp Immunol, Janeiro de 2003;27(1):55-77 ("IMGT" numbering scheme); Honegger A and Plückthun A, "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool," J Mol Biol, 8 de Junho de 2001; 309(3):657-70, ("Aho" numbering scheme); e Martin *et al.*, "Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm," PNAS, 1989, 86(23):9268-9272, ("AbM" numbering scheme).

[00148] Os limites de uma determinada CDR ou FR podem variar dependendo do esquema usado para identificação. Por exemplo, o esquema de Kabat é baseado em alinhamentos estruturais, enquanto o esquema de Chothia é baseado em informações estruturais. A numeração para os esquemas de Kabat e Chothia baseia-se nos comprimentos de sequência da região de anticorpo mais comuns, com inserções acomodadas por letras de inserção, por exemplo, "30a" e exclusões que aparecem em alguns anticorpos. Os dois esquemas colocam determinadas inserções e exclusões ("indels") em posições diferentes, resultando em numeração diferencial. O esquema de contato é baseado na análise de estruturas cristalinas complexas e é semelhante em muitos aspectos ao esquema de numeração de Chothia. O esquema de AbM é um compromisso entre as definições de Kabat e Chothia, com base no usado pelo software de modelagem de anticorpos AbM da Oxford Molecular.

[00149] A **Tabela 1**, abaixo, lista limites de posição exemplares das CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 e CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, conforme identificados pelos esquemas de Kabat, Chothia, AbM e Contact, respectivamente. Para CDR-H1, a numeração de resíduos é listada usando os esquemas de numeração de Kabat e Chothia. FRs estão localizadas entre CDRs, por exemplo, com FR-L1 localizada antes de CDR-L1, FR-L2 localizado entre CDR-L1 e CDR-L2, FR-L3 localizada entre CDR-L2 e CDR-L3 e assim por diante. Note-se que, como o esquema de numeração de Kabat mostrado coloca inserções em H35A e H35B, o final da alça de CDR-H1 de Chothia quando numerado usando a convenção de numeração de Kabat mostrada varia entre H32 e H34, dependendo do comprimento da alça.

Tabela 1. Limites de CDRs de acordo com vários esquemas de numeração.

CDR	**Kabat**	**Chothia**	**AbM**	**Contato**
CDR-L1	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L30--L36
CDR-L2	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L46--L55
CDR-L3	L89--L97	L89--L97	L89--L97	L89--L96
CDR-H1 (Numeração de Kabat[1])	H31--H35B	H26--H32,34	H26--H35B	H30--H35B
CDR-H1 (Numeração de Chothia[2])	H31--H35	H26--H32	H26--H35	H30--H35
CDR-H2	H50--H65	H52--H56	H50--H58	H47--H58
CDR-H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101

1 - Kabat *et al.* (1991), "Sequences de Proteins de Immunological Interest," 5a. Ed. Public Health Service, National Institutes de Health, Bethesda, MD

2 - Al-Lazikani *et al.*, (1997) JMB 273,927-948

[00150] Assim, a menos que especificado de outra forma, uma "CDR" ou "região de determinação complementar" ou CDRs especifi-

cadas individuais (por exemplo, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) de um determinado anticorpo ou região do mesmo, como uma região variável deve ser entendido como abrangendo uma (ou específica) região de determinação complementar, conforme definido por qualquer um dos esquemas mencionados acima, ou outros esquemas conhecidos. Por exemplo, onde se afirma que uma CDR específica (por exemplo, uma CDR-H3) contém a sequência de aminoácidos de uma CDR correspondente em uma determinada sequência de aminoácidos da região V_H ou V_L, entende-se que essa CDR tem uma sequência da CDR correspondente (por exemplo, CDR-H3) dentro da região variável, conforme definido por qualquer um dos esquemas mencionados acima, ou outros esquemas conhecidos. Em algumas modalidades, sequências de CDR específicas são especificadas. Sequências exemplares de CDR de anticorpos fornecidos são descritas usando vários esquemas de numeração, embora seja entendido que um anticorpo fornecido pode incluir CDRs como descrito de acordo com qualquer um dos outros esquemas de numeração acima mencionados ou outros esquemas de numeração conhecidos por alguém versado.

[00151] Da mesma forma, a menos que especificado de outra forma, uma FR ou FR (s) especificada (s) (por exemplo, FR-H1, FR-H2, FR-H3, FR-H4) de um determinado anticorpo ou região, como uma região variável, deve ser entendido como abrangendo uma região de estrutura (ou a específica) conforme definida por qualquer um dos esquemas conhecidos. Em alguns casos, o esquema para identificação de uma CDR, FR ou FR ou CDRs específico é especificado, como a CDR, conforme definido pelo método de Kabat, Chothia, AbM ou Contact, ou outros esquemas conhecidos. Em outros casos, é dada a sequência de aminoácidos específica de uma CDR ou FR.

[00152] O termo "região variável" ou "domínio variável" refere-se ao domínio de um anticorpo de cadeia pesada ou leve que está envolvido

na ligação do anticorpo ao antígeno. As regiões variáveis da cadeia pesada e da cadeia leve (V_H e V_L, respectivamente) de um anticorpo nativo geralmente têm estruturas semelhantes, com cada domínio compreendendo quatro regiões estruturais conservadas (FRs) e três CDRs. (Veja, por exemplo, Kindt *et al.* Kuby Immunology, 6ª ed., WH Freeman e Co., página 91 (2007). Um único domínio V_H ou V_L pode ser suficiente para conferir especificidade de ligação ao antígeno. Além disso, anticorpos que ligam um um antígeno específico pode ser isolado usando um domínio V_H ou V_L de um anticorpo que liga o antígeno para rastrear uma biblioteca de domínios complementares V_L ou V_H, respectivamente. Veja, por exemplo, Portolano *et al.*, J. Immunol. 150: 880-887 (1993); Clarkson *et al.*, Nature 352: 624-628 (1991).

[00153] Entre os anticorpos incluídos nos CARs fornecidos estão fragmentos de anticorpos. Um "fragmento de anticorpo" ou "fragmento de ligação ao antígeno" refere-se a uma molécula que não seja um anticorpo intacto que compreende uma porção de um anticorpo intacto que liga o antígeno ao qual o anticorpo intacto se liga. Exemplos de fragmentos de anticorpo incluem, porém, não estão limitados a, Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, $F(ab')_2$; diacorpos; anticorpos lineares; regiões variáveis de cadeia pesada (V_H), moléculas de anticorpo de cadeia única, como scFvs e anticorpos de domínio único, compreendendo apenas a região V_H; e anticorpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticorpo. Em algumas modalidades, o domínio de ligação ao antígeno nos CARs fornecidos é ou compreende um fragmento de anticorpo compreendendo uma região variável de cadeia pesada (V_H) e uma variável de cadeia leve (V_L). Em modalidades particulares, os anticorpos são fragmentos de anticorpo de cadeia única compreendendo uma região variável da cadeia pesada (V_H) e/ou uma região variável da cadeia leve (V_L), como scFvs.

[00154] Anticorpos de domínio único (sdAbs) são fragmentos de

anticorpo compreendendo toda ou uma porção da região variável da cadeia pesada ou toda ou uma porção da região variável da cadeia leve de um anticorpo. Em certas modalidades, um anticorpo de domínio único é um anticorpo de domínio único humano.

[00155] Os fragmentos de anticorpos podem ser produzidos por várias técnicas, incluindo, entre outros, a digestão proteolítica de um anticorpo intacto, bem como a produção por células hospedeiras recombinantes. Em algumas modalidades, os anticorpos são fragmentos produzidos de forma recombinante, como fragmentos que compreendem arranjos que não ocorrem naturalmente, como aqueles com duas ou mais regiões ou cadeias de anticorpos unidas por ligantes sintéticos, por exemplo, ligantes peptídicos e/ou que podem não ser produzido pela digestão enzimática de um anticorpo intacto de ocorrência natural. Em alguns aspectos, os fragmentos de anticorpo são scFvs.

[00156] Um anticorpo "humanizado" é um anticorpo no qual todos ou substancialmente todos os resíduos de aminoácidos de CDR são derivados de CDRs não humanas e todos ou substancialmente todos os resíduos de aminoácidos de FR são derivados de FRs humanos. Um anticorpo humanizado pode opcionalmente incluir pelo menos uma porção de uma região constante de anticorpo derivada de um anticorpo humano. Uma "forma humanizada" de um anticorpo não humano, refere-se a uma variante do anticorpo não humano que foi submetido à humanização, tipicamente para reduzir a imunogenicidade para seres humanos, mantendo a especificidade e afinidade do anticorpo não humano parental. Em algumas modalidades, alguns resíduos de FRem um anticorpo humanizado são substituídos por resíduos correspondentes de um anticorpo não humano (por exemplo, o anticorpo do qual os resíduos CDR são derivados), por exemplo, para restaurar ou melhorar a especificidade ou afinidade do anticorpo.

[00157] Entre os anticorpos anti-BCMA incluídos nos CARs forneci-

dos estão os anticorpos humanos. Um "anticorpo humano" é um anticorpo com uma sequência de aminoácidos correspondente à de um anticorpo produzido por uma célula humana ou humana, ou fonte não humana que utiliza repertórios de anticorpos humanos ou outras sequências que codificam anticorpos, incluindo bibliotecas de anticorpos humanos. O termo exclui formas humanizadas de anticorpos não humanos compreendendo regiões de ligação ao antígeno não humanos, tais como aquelas nas quais todas ou praticamente todas as CDRs não são humanas. O termo inclui fragmentos de ligação ao antígeno de anticorpos humanos.

[00158] Os anticorpos humanos podem ser preparados através da administração de um imunogênio a um animal transgênico que foi modificado para produzir anticorpos humanos intactos ou anticorpos intactos com regiões variáveis humanas em resposta ao desafio antigênico. Tais animais tipicamente contêm todos ou uma porção dos loci de imunoglobulina humana, que substituem os loci de imunoglobulina endógena, ou que estão presentes de forma extracromossômica ou integrados aleatoriamente nos cromossomos do animal. Nesses animais transgênicos, os loci de imunoglobulina endógena geralmente foram inativados. Os anticorpos humanos também podem ser derivados de bibliotecas de anticorpos humanos, incluindo bibliotecas de exibição de fagos e sem células, contendo sequências codificadoras de anticorpos derivadas de um repertório humano.

[00159] Entre os anticorpos incluídos nos CARs fornecidos estão aqueles que são anticorpos monoclonais, incluindo fragmentos de anticorpos monoclonais. O termo "anticorpo monoclonal", quando aqui usado, refere-se a um anticorpo obtido de ou dentro de uma população de anticorpos substancialmente homogêneos, ou seja, os anticorpos individuais que compõem a população são idênticos, exceto para possíveis variantes que contêm mutações de ocorrência natural ou que

surgem durante a produção de uma preparação de anticorpo monoclonal, estando essas variantes geralmente presentes em pequenas quantidades. Em contraste com as preparações de anticorpos policlonais, que tipicamente incluem diferentes anticorpos direcionados contra diferentes epitopos, cada anticorpo monoclonal de uma preparação de anticorpo monoclonal é direcionado contra um único epitopo em um antígeno. O termo não deve ser interpretado como requerendo a produção do anticorpo por qualquer método particular. Um anticorpo monoclonal pode ser produzido por uma variedade de técnicas, incluindo, entre outras, a geração a partir de um hibridoma, métodos de DNA recombinante, exibição de fagos e outros métodos de exibição de anticorpos.

[00160] Em algumas modalidades, o CAR inclui uma porção ou partes de ligação ao BCMA da molécula de anticorpo, como uma região variável de cadeia pesada (V_H) e/ou região variável de cadeia leve (V_L) do anticorpo, por exemplo, um fragmento de anticorpo scFv. Em algumas modalidades, os CARs de ligação ao BCMA fornecidos contêm um anticorpo, como um anticorpo anti-BCMA, ou um fragmento de ligação ao antígeno que confere as propriedades de ligação ao BCMA do CAR fornecido. Em algumas modalidades, o anticorpo ou o domínio de ligação ao antígeno pode ser qualquer anticorpo anti-BCMA descrito ou derivado de qualquer anticorpo anti-BCMA descrito. Veja, por exemplo, Carpenter *et al.*, Clin Cancer Res., 2013, 19 (8): 2048-2060, WO 2016090320, WO2016090327, WO2010104949 e WO2017173256. Qualquer um desses anticorpos anti-BCMA ou fragmentos de ligação ao antígeno pode ser usado nos CARs fornecidos. Em algumas modalidades, o CAR anti-BCMA contém um domínio de ligação ao antígeno que é um scFv contendo uma região variável pesada (V_H) e/ou variável variável (V_L) derivada de um anticorpo descrito em WO 2016090320 ou WO2016090327.

[00161] Em algumas modalidades, o anticorpo, por exemplo, o anticorpo anti-BCMA ou fragmento de ligação ao antígeno, contém uma sequência de região variável da cadeia pesada e/ou leve (V_H ou V_L), como descrito, ou uma porção suficiente de ligação ao antígeno. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-BCMA, por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno, contém uma sequência da região V_H ou uma porção suficiente de ligação ao antígeno que contém uma CDR-H1, CDR-H2 e/ou CDR-H3, como descrito. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-BCMA, por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno, contém uma sequência da região V_L ou porção de ligação ao antígeno suficiente que contém uma CDR-L1, CDR-L2 e/ou CDR-L3, como descrito. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-BCMA, por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno, contém uma sequência da região V_H que contém uma CDR-H1, CDR-H2 e/ou CDR-H3 como descrito e contém uma sequência da região V_L que contém uma CDR -L1, CDR-L2 e/ou CDR-L3 como descrito. Também entre os anticorpos estão aqueles que possuem sequências pelo menos ou cerca de 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 98%, ou cerca de 99% idênticas a essa sequência.

[00162] Em algumas modalidades, o anticorpo, por exemplo, seu fragmento de ligação ao antígeno, no CAR fornecido, possui uma região variável de cadeia pesada (V_H) tendo a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer umdas SEQ ID NOs: 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 617 e 772-774 e 814-832, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com o aminoácido da região V_H selecionado a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 110-115, 247-256 324, 325, 518-531, 533, 609, 617, 772-774 e 814-832, ou contém uma CDR-H1, CDR-H2 e/ou CDR-H3 presente nessa sequência de V_H. Em algumas modalidades, o anticor-

po ou fragmento de anticorpo, no CAR fornecido, tem uma região V_H de qualquer um dos anticorpos ou fragmentos de ligação a anticorpos descritos em WO 2016090327, WO 2016090320 ou WO 2017173256.

[00163] Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo anti-BCMA é aquela que inclui uma região de determinação de complementaridade da cadeia pesada 3 (CDR-H3) que compreende a sequência de aminoácidos $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$ (SEQ ID NO: 355), em que X_1 é A, D, E, G, L, V ou W; X_2 é A, D, G, L, P, Q ou S; X_3 é A, D, G, L ou Y; X_4 é D, G, P, R, S, V, Y ou nulo; X_5 é D, I, P, S, T, Y ou nulo; X_6 é A, G, I, S, T, V, Y ou nulo; X_7 é A, D, E, F, L, P, S, Y ou nulo; X_8 é P, Q, T, Y ou nulo; X_9 é D, G, R, Y ou nulo; X_{10} é A, F, Y ou nulo; X_{11} é D, F ou nulo; X_{12} é F ou nulo; X_{13} é D, T ou Y; e X_{14} é I, L, N, V ou Y. Em algumas dessas modalidades, na referida CDR-H3, X_1 é V; X_2 é D; X_3 é G; X_4 é D; X_5 é Y; X_6 é V; X_7 é D; X_8 é nulo; X_9 é nulo; X_{10} é nulo; X_{11} é nulo; X_{12} é nulo; X_{13} é D; e X_{14} é Y.

[00164] Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 7-11, 149-157, 279-287, 292, 293, 376-378, 517, 595, de acordo com a numeração de Kabat. Em algumas modalidades, a região V_H de um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR-H3 com a sequência de aminoácidos que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 7-11, 149-157, 279- 287, 292, 293, 376-378, 517 e 595, de acordo com a numeração de Chothia ou a numeração de AbM. Em algumas modalidades, a região V_H de um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR-H3 com a sequência de aminoácidos que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir das SEQ ID NOs: 606 e 613. Em algumas modalidades, o anticorpo ou antígeno- seu fragmento de ligação contém uma CDR-H3

com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 517, 595, 606 ou 613. Em qualquer um desses exemplos, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno pode conter uma sequência da região V_H selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 617, 772-774 e 814-832 nas quais a sequência de CDR-H3 correspondente nela contida (por exemplo, correspondente a resíduos de aminoácidos H95 a H102 pela numeração de Kabat) é substituído pela sequência de CDR-H3 selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 7-11, 149-157, 279-287, 292, 293, 376-378, 517 e 595 de acordo com a numeração de Kabat, qualquer uma das SEQ ID NOs: 7-11, 149-157, 279-287, 292, 293, 376-378, 517 e 595 de acordo com a numeração de Chothia ou a numeração de AbM ou qualquer uma das SEQ ID NOs: 606 e 613.

[00165] Em algumas modalidades, a região V_H de um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-H3 contida na sequência de aminoácidos da região V_H selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 617, 772-774 e 814-832.

[00166] Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno é uma que inclui uma região de determinação de complementaridade da cadeia pesada 1 (CDR-H1) que compreende a sequência de aminoácidos de $X_1X_2X_3MX_4$ (SEQ ID NO: 353) X_1 é D ou S; X_2 é Y ou S; X_3 é A, G, W ou Y; e X_4 é H, Q ou S. Em algumas modalidades, na referida CDR-H1, X_1 é D; X_2 é Y; X_3 é Y; e X_4 é S.

[00167] Em algumas modalidades, a região V_H de um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR-H1 com a sequência de aminoácidos que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-3, 140-144, 288, 289, 507 e 593 de acordo com a numeração de Kabat. Em algu-

mas modalidades, a região V_H de um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR-H1 com a sequência de aminoácidos que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 12-15, 158-160, 294, 295, 532 e 596 de acordo com a numeração de Chothia. Em algumas modalidades, a região V_H de um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR-H1 com a sequência de aminoácidos que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 19-22, 165-169, 298, 299, 509, 577 e 598 de acordo com a numeração de AbM. Em algumas modalidades, a região V_H de um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR-H1 com a sequência de aminoácidos que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs 604 e 611. Em algumas modalidades, a V_H a região de um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR-H1 com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 507, 532, 577, 593, 596, 598, 604 e 611. Em qualquer um desses exemplos, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno pode conter uma sequência da região V_H selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 617, 772-774 e 814-832, nas quais a sequência de CDR-H1 correspondente contida nela (por exemplo, correspondente aos resíduos de aminoácidos H31 a H35 pela numeração de Kabat) é substituída pela sequência de CDR-H1 selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-3, 140-144, 288, 289, 507 e 593 de acordo com a numeração de Kabat, qualquer uma das SEQ ID NOs: 12-15, 158-160, 294, 295, 532 e 596 de acordo com a numeração de Chothia, qualquer uma das SEQ ID NOs: 19-22, 165-169 , 509, 298, 299, 509, 577 e 598 de acordo com a numeração de AbM ou qualquer uma das SEQ ID NOs: 604 e 611.

[00168] Em algumas modalidades, a região V_H de um anticorpo ou

seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR-H1 contida na sequência de aminoácidos da região V_H selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 617, 772-774 e 814-832.

[00169] Em algumas modalidades, a região V_H de um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno é uma que inclui uma região de determinação de complementaridade da cadeia pesada 2 (CDR-H2) que compreende a sequência de aminoácidos de $X_1IX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}YX_{12}$ X_{13} X_{14} X_{15} X_{16} X_{17} (SEQ ID NO: 354), em que X_1 é F, G, H, V, W ou Y; X_2 é N, R, S ou V; X_3 é P, Q, S, V, W ou Y; X_4 é K ou nulo; X_5 é A ou nulo; X_6 é D, G, N, S ou Y; X_7 é G ou S; X_8 é G ou S; X_9 é E, G, N, T ou S; X_{10} é I, K ou T; X_{11} é E, G, N ou Y; X_{12} é A ou V; X_{13} é A, D ou Q; X_{14} é K ou S; X_{15} é F ou V; X_{16} é K ou Q; e X_{17} é E ou G. Em algumas modalidades na referida CDR-H2, X_1 é Y; X_2 é S, X_3 é S; X_4 é nulo; X_5 é nulo; X_6 é S; X_7 é G; X_8 é S; X_9 é T; X_{10} é I; X_{11} é Y; X_{12} é A; X_{13} é D; X_{14} é S; X_{15} é V; X_{16} é K; e X_{17} é G.

[00170] Em algumas modalidades, a região V_H de um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 4-6, 145-148, 290, 291, 372-374 , 513 e 594 de acordo com a numeração de Kabat. Em algumas modalidades, a região V_H de um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 16-18, 161-164, 296, 297, 514-516 , 551, 597, de acordo com a numeração de Chothia. Em algumas modalidades, a região V_H de um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 23-25, 170-173, 300, 301, 510-512 , 587 e 599 de acordo com a numeração de AbM. Em algumas modalidades, a região V_H

de um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 605 e 612. Em algumas modalidades, a região V_H de um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR-H2 com a sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 513, 551, 587, 594, 597, 599, 605 ou 612. Em qualquer um desses exemplos, o anticorpo ou antígeno- seu fragmento de ligação pode conter uma sequência da região V_H selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 617, 772-774 e 814-832, nas quais a sequência de CDR-H2 correspondente nela contida (por exemplo, correspondente aos resíduos de aminoácidos H50 a H65 pela numeração de Kabat) é substituída pela sequência de CDR-H2 selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 4-6, 145-148, 290, 291 , 372-374, 513 e 594, de acordo com a numeração de Kabat, qualquer uma das SEQ ID NOs: 16-18, 161-164, 296, 297, 514-516, 551, 597, de acordo com a numeração de Chothia, qualquer uma das SEQ ID NOs: 23-25, 170-173, 300, 301, 510-512, 587 e 599, de acordo com a numeração de AbM, ou qualquer uma das SEQ ID NOs 605 ou 612.

[00171] Em algumas modalidades, a região V_H de um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR-H2 contida na sequência de aminoácidos da região V_H selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 617, 772-774 e 814-832.

[00172] Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR-H1 que é ou compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-3, 140-144, 288, 289, 507 e 593 de acordo com a numeração de Kabat; uma CDR-H2 que é ou compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 4-6, 145-148,

290, 291, 372-374, 513 e 594 de acordo com a numeração de Kabat; e uma CDR-H3 que é ou compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 7-11, 149-157, 279-287, 292, 293, 376-378, 517 e 595 de acordo com a numeração de Kabat . Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR-H1 que é ou compreende a sequência de aminoácidos selecionada dentre qualquer uma das SEQ ID NOs: 12-15, 158-160, 294, 295, 532 e 596 de acordo com a numeração de Chothia; uma CDR-H2 que é ou compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 16-18, 161-164, 296, 297, 514-516, 551, 597 de acordo com a numeração de Chothia; e uma CDR-H3 que é ou compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 7-11, 149-157, 279-287, 292, 293, 376-378, 517 e 595 de acordo com a numeração de Chothia. Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR-H1 que é ou compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NO: 19-22, 165-169, 509, 298, 299, 509, 577 e 598 de acordo com a numeração de AbM; uma CDR-H2 que é ou compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 23-25, 170-173, 300, 201, 510-512, 587 e 599 de acordo com a numeração de AbM; e uma CDR-H3 que é ou compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 7-11, 149-157, 279-287, 292, 293, 376-378, 517, 595, 606 e 613 de acordo com a numeração de AbM. Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR-H1 que é ou compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NO: 604 e 611; uma CDR-H2 que é ou compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 605 e 612; e uma CDR-H3 que é ou

compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 606 e 613.

[00173] Em algumas modalidades, a região V_H de um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e/ou CDR-H3 de acordo com a numeração de Kabat. Em algumas modalidades, a região V_H de um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e/ou CDR-H3 de acordo com a numeração de Chothia. Em algumas modalidades, a região V_H de um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e/ou CDR-H3 de acordo com a numeração de AbM.

[00174] Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região V_H compreendendo uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 selecionada do grupo que consiste em: CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1, 4 e 7, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5 e 8, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5 e 9, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5 e 10, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 3, 6 e 11, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 140, 145 e 149, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 141, 145 e 149, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 141, 145 e 150, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 142, 146 e

151, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5 e 152, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 143, 147 e 153, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 144, 148 e 154, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 3, 6 e 155, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5 e 156, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5 e 157, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 6 e 376, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 3, 372 e 376, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 3, 6 e 376, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 3, 6 e 377, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 373 e 152, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5 e 378, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 374 e 9; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 288, 290 e 292; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 289, 291, 293; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 507, 513 e 517; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ

ID NOs: 593, 594 e 595, respectivamente, de acordo com a numeração de Kabat.

[00175] Por exemplo, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno aqui fornecido compreende uma região V_H compreendendo CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos selecionada dentre: SEQ ID NOs: 1, 4 e 7 ; SEQ ID NOs: 2, 5 e 8; SEQ ID NOs: 2, 5 e 9; SEQ ID NOs: 2, 5 e 10; SEQ ID NOs: 3, 6 e 11; SEQ ID NOs: 140, 145 e 149; SEQ ID NOs: 141, 145 e 149; SEQ ID NOs: 141, 145 e 150; SEQ ID NOs: 142, 146 e 151; SEQ ID NOs: 2, 5 e 152; SEQ ID NOs: 143, 147 e 153; SEQ ID NOs: 144148 e 154; SEQ ID NOs: 3, 6 e 155; SEQ ID NOs: 2, 5 e 156; SEQ ID NOs: 2, 5 e 157; SEQ ID NOs: 2, 6 e 376; SEQ ID NOs: 3, 372 e 376; SEQ ID NOs: 3, 6 e 376; SEQ ID NOs: 3, 6 e 377; SEQ ID NOs: 2, 373 e 152; SEQ ID NOs: 2, 5 e 378; SEQ ID NOs: 2, 374 e 9, SEQ ID NOs: 288, 290 e 292; SEQ ID NOs: 289, 291, 293; SEQ ID NOs: 507, 513 e 517; e SEQ ID NOs: 593, 594 e 595, respectivamente, de acordo com a numeração de Kabat.

[00176] Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, respectivamente, que compreende a sequência de aminoácidos de uma CDR-H1, uma CDR-H2 e uma CDR-H3 contido dentro da sequência de aminoácidos da região V_H selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 617, 772-774 e 814-832. Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, respectivamente, que compreende a sequência de aminoácidos de uma CDR-H1, uma CDR-H2 e uma CDR-H3 contido dentro da sequência de aminoácidos da região V_H da SEQ ID NO: 609 ou SEQ IDNO: 617. Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região V_H que

compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 593, 594 e 595, respectivamente; SEQ ID NOS: 596, 597 e 595, respectivamente; SEQ ID NOS: 598, 599 e 595, respectivamente; ou SEQ ID NOS: 611, 612 e 613, respectivamente.

[00177] Em algumas modalidades do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aqui fornecido, a região V_H compreende qualquer um dos CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, como descrito e compreende uma região de estrutura 1 (FR1), uma FR2, uma FR3 e/ou uma FR4 tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência, respectivamente, para uma FR1, uma FR2, uma FR3 e/ou uma FR4 contido na sequência de aminoácidos da região V_H selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 617, 772-774, e 814-832. Por exemplo, o anticorpo anti-BCMA ou seu fragmento de ligação ao antígeno pode compreender uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, respectivamente, contidos na sequência de aminoácidos da região V_H selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 110- 115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 617, 772-774 e 814-832 e uma região de estrutura (por exemplo, uma FR1, uma FR2, uma FR3 e/ou uma FR4) que contém pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% de identidade de sequência para uma região de estrutura (por exemplo, uma FR1, uma FR2, uma FR3 e/ou uma FR4) contido na sequência de aminoácidos da região V_H selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 617, 772-774 e 814-832. Em algumas modalidades, a região V_H compreende uma FR1, uma FR2, uma FR3 e/ou uma FR4 selecionado de uma FR1 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 59-63, 195-203, 308, 309 e 434-439; uma FR2 que

compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 64-66, 204-209, 310 e 311; uma FR3 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 67-69, 210-216, 312, 313, 441 e 443; e/ou uma FR4 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 70-71, 217-220, 314, 315, 444 e 445. Em algumas modalidades, a região V_H compreende uma FR1 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 61, uma FR2 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 65, uma FR3 que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 69 e/ou uma FR4 compreendendo o aminoácido da SEQ ID NO: 70 .

[00178] Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região V_H que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 617, 772-774 e 814-832.

[00179] Também são fornecidos anticorpos e seus fragmentos de ligação ao antígeno, com sequências pelo menos iguais a pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 96%, 97%, 98% ou 99% idênticas para tais sequências. Por exemplo, é aqui fornecido um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, que compreende uma região V_H compreendendo uma sequência de aminoácidos com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da região V_H selecionada entre qualquer uma das SEQ ID NOs: 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 617, 772-774 e 814-832.

[00180] Em algumas modalidades, o anticorpo é um anticorpo de domínio único (sdAb) compreendendo apenas uma sequência da região V_H ou uma porção suficiente de ligação ao antígeno, como qualquer

uma das sequências V_H descritas acima (por exemplo, uma CDR-H1, uma CDR-H2 , uma CDR-H3 e/ou uma CDR-H4).

[00181] Em algumas modalidades, um anticorpo aqui fornecido (por exemplo, um anticorpo anti-BCMA) ou seu fragmento de ligação ao antígeno, compreendendo uma região V_H compreende ainda uma cadeia leve ou uma porção suficiente de ligação ao antígeno. Por exemplo, em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma região V_H e uma região V_L, ou uma porção suficiente de ligação ao antígeno de uma região V_H e V_L. Em tais modalidades, uma sequência da região V_H pode ser qualquer uma das sequência V_H descrita acima. Em algumas dessas modalidades, o anticorpo é um fragmento de ligação ao antígeno, como um Fab ou um scFv. Em algumas dessas modalidades, o anticorpo é um anticorpo completo que também contém uma região constante.

[00182] Em algumas modalidades, o anticorpo, por exemplo, seu fragmento de ligação ao antígeno, possui uma região variável da cadeia leve (V_L) com a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610,618, 775-777 e 833-849, ou uma sequência de aminoácidos que possui pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da região V_L selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610,618, 775- 777 e 833-849. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno tem uma região V_L descrita em qualquer um dentre WO 2016090327, WO 2016090320 ou WO 2017173256

[00183] Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo aqui descrito (por exemplo, um anticorpo anti-BCMA) ou seu fragmento de ligação ao antígeno é aquele que inclui uma região de determinação de complementaridade da cadeia leve 3 (CDR-L3) que compreende a

sequência de aminoácidos $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$, (SEQ ID NO: 358), em que X_1 é A, C, G, H, I, Q ou S; X_2 é A, Q, S ou V; X_3 é S, W ou Y; X_4 é D, F, G, H ou Y; X_5 é D, G, M, R, S ou T; X_6 é A, G, H, L, R, S, T ou Y; X_7 é L, P, R, S ou nulo; X_8 é D, G, N, R, S, T ou nulo; X_9 é A, G, H, L, P ou nulo; X_{10} é F, S ou nulo; X_{11} é L, P, W ou Y; e X_{12} é S, T ou V. Em algumas modalidades, na referida CDR-L3, X_1 é H; X_2 é V; X_3 é W, X_4 é D; X_5 é R; X_6 é S; X_7 é R; X_8 é D; X_9 é H; X_{10} é nulo; X_{11} é Y; e X_{12} é V.

[00184] Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 47-58, 184-194, 306, 307, 415-427, 429-433 , 591 e 603 de acordo com a numeração de Kabat, a numeração de Chothia ou a numeração de AbM. Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR-L3 com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 591 ou 603 de acordo com a numeração de Kabat, a numeração de Chothia ou a numeração de AbM. Em qualquer um desses exemplos, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno pode conter uma sequência da região V_L selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610, 618, 775-777 e 833-849, em que a sequência de CDR-L3 correspondente nela contida (por exemplo, correspondente aos resíduos de aminoácidos L89 a L97 pela numeração de Kabat) é substituída pela sequência de CDR-L3 selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 47-58, 184-194, 306, 307, 415-427, 429-433, 591 e 603 de acordo com a numeração de Kabat, a numeração de Chothia ou a numeração de AbM.

[00185] Em algumas modalidades, a região V_L de um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma CDR-L3 contida na sequência de aminoácidos da região V_L selecionada a partir de

qualquer uma das SEQ ID NOs: 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610,618, 775-777 e 833-849. Em algumas modalidades, a região V_L de um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma CDR-L3 contida na sequência de aminoácidos da região V_L da SEQ ID NO: 610 ou SEQ ID NO: 618.

[00186] Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo aqui descrito (por exemplo, um anticorpo anti-BCMA) ou seu fragmento de ligação ao antígeno é aquele que inclui uma região de determinação 1 de complementaridade da cadeia leve (CDR-L1) que contém a sequência de aminoácidos: $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}$ (SEQ ID NO: 356), em que X_1 é G, K, R, S ou T; X_2 é A, G ou S; X_3 é G, N, S ou T; X_4 é G, K, N, Q, R ou S; X_5 é S ou nulo; X_6 é D, N, V ou nulo; X_7 é L, V ou nulo; X_8 é H, S, Y ou nulo; X_9 é S, T ou nulo; X_{10} é S ou nulo; X_{11} é D, G, I, N, S ou nulo; X_{12} é D, E, G, K, I, N ou nulo; X_{13} é F, G, K, N, R, S, Y ou nulo; X_{14} é D, K, N, T ou nulo; X_{15} é A, D, G, L, N, S, T ou Y; X_{16} é L ou V; X_{17} é A, H, N, Q ou S. Em algumas modalidades, X_1 é G; X_2 é A; X_3 é N; X_4 é N; X_5 é nulo; X_6 é nulo; X_7 é nulo; X_8 é nulo; X_9 é nulo; X_{10} é nulo; X_{11} é I; X_{12} é G; X_{13} é S; X_{14} é K; X_{15} é S; X_{16} é V; X_{17} é H.

[00187] Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR-L1 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 26-36, 174-178, 302, 303, 380-392, 394-398 , 589 ou 601 de acordo com a numeração de Kabat, a numeração de Chothia ou a numeração de AbM. Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR-L1 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 607 e 614. Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR -L1 tendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 589 ou 601 de acordo com a numeração de

Kabat, a numeração de Chothia ou a numeração de AbM. Em qualquer um desses exemplos, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno pode conter uma sequência da região V_L selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610,618 , 775-777 e 833-849, nas quais a sequência correspondente contida nela (por exemplo, correspondente aos resíduos de aminoácidos L24 a L34 pela numeração de Kabat) é substituída pela sequência de CDR-L1 selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 26-36, 174-178, 302, 303, 380-392 , 394-398, 589 ou 601, de acordo com a numeração de Kabat, a numeração de Chothia ou a numeração de AbM.

[00188] Em algumas modalidades, a região V_L de um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma CDR-L1 contida na sequência de aminoácidos da região V_L selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610,618, 775-777 e 833-849. Em algumas modalidades, a região V_L de um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma CDR-L1 contida na sequência de aminoácidos da região V_L da SEQ ID NO: 589, 601, 607 ou 614.

[00189] Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo aqui fornecido (por exemplo, um anticorpo anti-BCMA) ou seu fragmento de ligação ao antígeno é um que inclui uma região de determinação de complementaridade da cadeia leve 2 (CDR-L2) que contém a sequência de aminoácidos de $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$ (SEQ ID NO: 357), em que X_1 é A, D, E, N, S, V ou W; X_2 é A, D, N, S ou V; X_3 é A, D, H, I, N ou S; X_4 é D, K, N, Q, R ou T; X_5 é L, R ou V; X_6 é A, E, P ou Q; e X_7 é A, D, S ou T. Em algumas modalidades, X_1 é D; X_2 é D; X_3 é D; X_4 é D; X_5 é R; X_6 é P; e X_7 é S.

[00190] Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR-L2 que compreende a sequên-

cia de aminoácidos selecionada dentre qualquer uma das SEQ ID NOs: 37-46, 179-183, 304, 305, 399-409,411-414, 590 e 602 de acordo com a numeração de Kabat, a numeração de Chothia ou a numeração de AbM. Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR-L2 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 608 e 615. Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR -L2 possuindo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 590 ou SEQ ID NO: 602 de acordo com a numeração de Kabat, a numeração de Chothia ou a numeração de AbM. Em qualquer um desses exemplos, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno pode conter uma sequência da região V_L selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610,618, 775-777 e 833-849, em que a sequência de CDR-L2 correspondente nela contida (por exemplo, correspondente aos resíduos de aminoácidos L50 a L56 pela numeração de Kabat) é substituída pela sequência de CDR-L2 selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 37-46, 179-183, 304, 305, 399-409,411-414, 590 e 602 de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM, ou com qualquer uma das SEQ ID NOs: 608 e 615.

[00191] Em algumas modalidades, a região V_L de um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma CDR-L2 contida na sequência de aminoácidos da região V_L selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610,618, 775-777 e 833-849. Em algumas modalidades, a região V_L de um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma CDR-L2 contida na sequência de aminoácidos da região V_L da SEQ ID NO: 589, 601, 607 ou 614.

[00192] Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de

ligação ao antígeno contém uma CDR-L1 que é ou compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 26-36, 174-178, 302, 303, 380-392, 394-398, 589 ou 601 de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM; uma CDR-L2 que é ou compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 37-46, 179-183, 304, 305, 399-409,411-414, 590 e 602 de acordo com a numeração de Kabat, a numeração de Chothia ou numeração de AbM; e uma CDR-L3 que é ou compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 47-58, 184-194, 306, 307, 415-427, 429-433, 591 e 603, de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM.

[00193] Em algumas modalidades, a região V_L de um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e/ou CDR-L3 de acordo com a numeração de Kabat. Em algumas modalidades, a região V_L de um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e/ou CDR-L3 de acordo com a numeração de Chothia. Em algumas modalidades, a região V_L de um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e/ou CDR-L3 de acordo com a numeração de AbM.

[00194] Em algumas modalidades do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno aqui fornecido, a região V_L compreende uma CDR-L1, a CDR-L2, e a CDR-L3 selecionada dentre: a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 26, 37, e 47, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 27, 38, e 48, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 28, 39, e 49, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência

de aminoácido de SEQ ID NOs: 29, 40, e 50, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 30, 39, e 51, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 31, 41, e 52, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 32, 42, e 53, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 30, 39, e 54, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 33, 43, e 55, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 34, 44, e 56, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 35, 45, e 57, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 36, 46, e 58, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 174, 179, e 184, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 174, 179, e 185, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 174, 179, e 186, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 174, 179, e 187, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 175, 180, e 188, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 174, 179, e 189, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 176, 181, e 190, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID

NOs: 177, 182, e 191, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 174, 179, e 192, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 178, 183, e 193, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 178, 183, e 194, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 30, 399, e 415, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 380, 400, e 416, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 33, 43, e 421, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 381, 401 e 417, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 382, 402, e 418, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 383, 403, e 419, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 384, 39, e 54, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 385, 180, e 58, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 175, 180, e 188, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 386, 404, e 420, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 387, 405, e 422, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 388, 406, e 423, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 388,

407, e 424, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 389, 408, e 425, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 390, 183, e 193, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 391, 409, e 426, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 392, 40, e 427, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 394, 39, e 429, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 395, 411, e 430, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 396, 412, e 431, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 396, 412, e 58, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 397, 413, e 432, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 398, 414, e 433, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 302, 304, e 306, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 303, 305, e 307, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 589, 590, e 591, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 607, 608, e 591, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 601, 602, e 603, respectivamente; uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprende a sequência de aminoácido de SEQ ID NOs: 614,

615, e 603, respectivamente. Em algumas modalidades do anticorpo ou seu fragmento de ligação de antígeno aqui fornecido, a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 589, 590, e 591, respectivamente; SEQ ID NOs: 607, 608, e 591, respectivamente; SEQ ID NOs: 601, 602, e 603, respectivamente; ou SEQ ID NOs: 614, 615, e 603, respectivamente.

[00195] Por exemplo, o anticorpo ou seu fragmento de ligação de antígeno aqui fornecido compreende uma região V_L que comprende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprendem a sequência de aminoácido selecionada dentre: SEQ ID NOs: 26, 37, e 47; SEQ ID NOs: 27, 38, e 48; SEQ ID NOs: 28, 39, e 49; SEQ ID NOs: 29, 40, e 50; SEQ ID NOs: 30, 39, e 51; SEQ ID NOs: 31, 41, e 52; SEQ ID NOs: 32, 42, e 53; SEQ ID NOs: 30, 39, e 54; SEQ ID NOs: 33, 43, e 55; SEQ ID NOs: 34, 44, e 56; SEQ ID NOs: 35, 45, e 57; SEQ ID NOs: 36, 46, e 58; SEQ ID NOs: 174, 179, e 184; SEQ ID NOs: 174, 179, e 185; SEQ ID NOs: 174, 179, e 186; SEQ ID NOs: 174, 179, e 187; SEQ ID NOs: 175, 180, e 188; SEQ ID NOs: 174, 179, e 189; SEQ ID NOs: 176, 181, e 190; SEQ ID NOs: 177, 182, e 191; SEQ ID NOs: 174, 179, e 192; SEQ ID NOs: 178, 183, e 193; SEQ ID NOs: 178, 183, e 194; SEQ ID NOs: 30, 399, e 415; SEQ ID NOs: 380, 400, e 416; SEQ ID NOs: 33, 43, e 421; SEQ ID NOs: 381, 401, e 417; SEQ ID NOs: 382, 402, e 418; SEQ ID NOs: 383, 403, e 419; SEQ ID NOs: 384, 39, e 54; SEQ ID NOs: 385, 180, e 58; SEQ ID NOs: 175, 180, e 188; SEQ ID NOs: 386, 404, e 420; SEQ ID NOs: 387, 405, e 422; SEQ ID NOs: 388, 406, e 423; SEQ ID NOs: 388, 407, e 424; SEQ ID NOs: 389, 408, e 425; SEQ ID NOs: 390, 183 e 193; SEQ ID NOs: 391, 409, e 426; SEQ ID NOs: 392, 40, e 427; SEQ ID NOs: 394, 39, e 429; SEQ ID NOs: 395, 411, e 430; SEQ ID NOs: 396, 412, e 431; SEQ ID NOs: 396, 412, e 58; SEQ ID NOs: 397, 413, e 432; SEQ ID NOs: 398, 414,

e 433; SEQ ID NOs: 589, 590, e 591; SEQ ID NOs: 607, 608, e 591; SEQ ID NOs: 601, 602, e 603; ou SEQ ID NOs: 614, 615, e 603, respectivamente.

[00196] Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente, contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610, 618, 775-777, e 833-849. Em algumas modalidades, o anticorpo contém uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente, contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada de SEQ ID NO: 610 ou SEQ ID NO: 618.

[00197] Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem a região V_L que compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NOS: 601, 602, e 603, respectivamente; ou SEQ ID NOS: 614, 615, e 603, respectivamente.

[00198] Em algumas modalidades do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno fornecido aqui, a região V_L compreende qualquer uma das CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 como descrito e compreende uma região de estrutura 1 (FR1), uma FR2, uma FR3 e/ou uma FR4 tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência, respectivamente, a uma FR1, uma FR2, uma FR3 e/ou uma FR4 contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610, 618, 775-777, e 833-849. Por exemplo, o anticorpo anti-BCMA ou seu fragmento de ligação ao antígeno pode compreender uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente, contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610,

618, 775-777, e 833-849, e uma região de estrutura (por exemplo, uma FR1, uma FR2, uma FR3 e/ou uma FR4) que contém pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% de identidade de sequência para uma região de estrutura (por exemplo, uma FR1, uma FR2, uma FR3 e/ou uma FR4) contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610, 618, 775-777, e 833-849. Em algumas modalidades, a região V_L compreende uma FR1, uma FR2, uma FR3 e/ou uma FR4 selecionada a partir de uma FR1 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 72-82, 221-227, 316, 317, 446-459 e 461-466; uma FR2 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 83-92, 228-232, 318, 319, 467-477 e 479-482; uma FR3 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 93-101, 233-242, 320, 321, 483-495 e 497-501; e/ou uma FR4 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 102-109, 243-246, 322, 323, 502-506 e 508. Em algumas modalidades, a região V_L compreende uma FR1 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 79, uma FR2 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 89, uma FR3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 98, e/ou uma FR4 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 108.

[00199] Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem a região V_L que compreende uma sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610, 618, 775-777, e 833-849. Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém a região V_L que compre-

ende a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 610 ou SEQ ID NO: 618.

[00200] Da mesma forma são anticorpos que tem sequências pelo menos a ou cerca de pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% idênticas a tais sequências.

[00201] Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo ou fragmento compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 617, 772-774, e 814-832, e a região V_L do anticorpo ou fragmento compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610, 618, 775-777, e 833-849.

[00202] Da mesma forma são anticorpos e seus fragmentos de ligação ao antígeno tendo sequências pelo menos a ou cerca de pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% idênticas a tais sequências. Por exemplo, é aqui fornecido um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno contendo a região V_L que compreende uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610, 618, 775-777, e 833-849 e/ou que compreende uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido de região V_H selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 617, 772-774, e 814-832. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno contém a região V_L que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550,

552-557, 610, 618, 775-777, e 833-849, e a região V_H a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 617,772-774, e 814-832.

[00203] Em algumas modalidades, a região V_H é ou compreende uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de região V_H de qualquer uma das SEQ ID NOs: 617, 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 772-774, ou 814-832; e a região V_L é ou compreende uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para a sequência de região V_L de qualquer uma das SEQ ID NOs: 618, 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610, 775-777, ou 833-849.

[00204] Em algumas modalidades, a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 617 e 618, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 110 e 116, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 111 e 117, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 110 e 118, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 110 e 119, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 110 e 120, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo

menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 110 e 121, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 110 e 122, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 110 e 123, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 112 e 124, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 113 e 125, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 114 e 126, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 115 e 127, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 247 e 257, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 248 e 258, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 249 e 259, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 250 e 260, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região

V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 251 e 261, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 252 e 262, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 253 e 263, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 254 e 264, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 255 e 265, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 256 e 266, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 256 e 267, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 518 e 534, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 519 e 535, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 115 e 536, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 520 e 264, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência

de SEQ ID NOs: 521 e 537, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 522 e 538, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 523 e 539, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 519 e 540, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 524 e 541, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 525 e 261, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 526 e 542, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 527 e 543, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 528 e 544, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 529 e 545, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 528 e 546, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 522 e 547, respectivamente,

ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 256 e 548, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 530 e 549, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 531 e 550, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 519 e 552, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 110 e 553, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 533 e 554, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 115 e 555, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 524 e 556, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 519 e 557, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 324 e 326, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 325 e 327, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo

menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 609 e 610, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 772 e 775, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 773 e 776, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 774 e 777, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 815 e 833, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 816 e 834, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 817 e 835, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 818 e 836, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 819 e 837, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 820 e 838, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 821 e 839, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região

V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 822 e 840, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 823 e 841, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 824 e 842, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 825 e 843, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 826 e 844, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 827 e 845, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 828 e 846, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 829 e 847, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 830 e 847, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 831 e 848, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto; ou a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de SEQ ID NOs: 832 e 849, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90% de identidade para isto.

[00205] Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma CDR-H1, uma CDR-H2, uma CDR-H3, respectivamente, que compreende as sequências de aminoácidos de CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido de região V_H selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 617, 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 772-774, e 814-832; e compreende uma CDR-L1, uma CDR-L2, uma CDR-L3, respectivamente, que compreende as sequências de aminoácidos de CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente contida dentro da sequência de aminoácidos de região V_L selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 618,116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610, 775-777, e 833-849.

[00206] Em algumas de quaisquer modalidades, a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência V_H de SEQ ID NO: 617; e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência V_L de SEQ ID NO: 618; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência V_H de SEQ ID NO: 256; e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência V_L de SEQ ID NO: 267; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequeência V_H de SEQ ID NO: 519; e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência V_L de SEQ ID NO: 535; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência V_H de SEQ ID NO: 115; e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência V_L de SEQ ID NO: 536; ou a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência V_H de SEQ ID NO: 609; e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência V_L de SEQ ID NO: 610. Em algumas das modalidades, a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequên-

cia de aminoácidos de região V_H mencionada em SEQ ID NO: 617; e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_L mencionada em SEQ ID NO: 618; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_H mencionada em SEQ ID NO: 256; e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_L mencionada em SEQ ID NO: 267; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_H mencionada em SEQ ID NO: 519; e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_L mencionada em SEQ ID NO: 535; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_H mencionada em SEQ ID NO: 115; e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_L mencionada em SEQ ID NO: 536; ou a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_H mencionada em SEQ ID NO: 609; e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_L mencionada em SEQ ID NO: 610.

[00207] Em algumas modalidades, a região V_H é ou compreende (a) uma CDR-H1 que compreende a sequência selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 593, 611, 1-3, 140-144, 288, 289, 294, 295, 507, 532, 596, ou 604; (b) uma CDR-H2 que compreende a sequência selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 594, 612, 4-6, 145-148, 290, 291, 296, 297, 372-374, 513, 551, 597, ou 605; e (c) uma CDR-H3 que compreende a sequência selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 595, 613, 7-11, 149-157, 279-287, 292, 293, 376-378, 517, ou 606; e a região V_L é ou compreende (a)

uma CDR-L1 que compreende a sequência selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 601, 614, 26-36, 174-178, 302, 303, 380-392, 394-398, 589, ou 607; (b) uma CDR-L2 que compreende a sequência selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 602, 615, 37-46, 179-183, 304, 305, 399-409, 411-414, 590, ou 608; e (c) uma CDR-L3 que compreende a sequência selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 603, 47-58, 184-194, 306, 307, 415-427, 429-433, ou 591.

[00208] Em algumas modalidades, a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 593, 594, e 595, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 601, 602, e 603, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 26, 37, e 47, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 2, 5, e 8, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 27, 38, e 48, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 28, 39, e 49, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 29, 40, e 50, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de

SEQ ID NOS: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 30, 39, e 51, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 31, 41, e 52, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 32, 42, e 53, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 30, 39, e 54, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 2, 5, e 9, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 33, 43, e 55, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 2, 5, e 10, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 34, 44, e 56, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 3, 6, e 11, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 35, 45, e 57, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 2, 5, e 10, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de

SEQ ID NOS: 36, 46, e 58, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 140, 145, e 149, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 174, 179, e 184, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 141, 145, e 149, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 174, 179, e 185, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 141, 145, e 150, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 174, 179, e 186, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 142, 146, e 151, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 174, 179, e 187, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 2, 5, e 152, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 175, 180, e 188, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 143, 147, e 153, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 174, 179, e 189, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 144, 148, e 154, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 176, 181, e 190, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-

H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 3, 6, e 155, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 177, 182, e 191, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 2, 5, e 156, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 174, 179, e 192, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 2, 5, e 157, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 178, 183, e 193, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 2, 5, e 157, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 178, 183, e 194, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 2, 6, e 376, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 30, 399, e 415, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 380, 400, e 416, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 2, 5, e 10, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 33, 43, e 421, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 3, 6, e 155, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e

CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 177, 182, e 191, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 3, 372, e 376, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 381, 401, e 417, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 3, 6, e 376, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 382, 402, e 418, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 3, 6, e 377, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 383, 403, e 419, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 384, 39, e 54, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 2, 5, e 10, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 385, 180, e 58, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 2, 373, e 152, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 175, 180, e 188, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 3, 6, e 11, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 386, 404, e 420, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2

e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 2, 5, e 378, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 33, 43, e 421, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 2, 5, e 9, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 387, 405, e 422, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 2, 5, e 9, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 388, 406, e 423, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 2, 5, e 9, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 388, 407, e 424, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 3, 6, e 376, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 389, 408, e 425, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 2, 5, e 157, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 390, 183, e 193, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 2, 374, e 9, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 391, 409, e 426, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e

CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 392, 40, e 427, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 394, 39, e 429, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 395, 411, e 430, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 28, 39, e 49, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 2, 5, e 10, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 396, 412, e 431, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 2, 5, e 10, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 396, 412, e 58, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 2, 5, e 10, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 397, 413, e 432, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 398, 414, e 433, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2

e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 288, 290, e 292, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 302, 304, e 306, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 288, 290, e 292, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 302, 304, e 306, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 289, 291, e 293, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 303, 305, e 307, respectivamente; a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 289, 291, e 293, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 303, 305, e 307, respectivamente; ou a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 507, 513, e 517, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 589, 590, e 591, respectivamente.

[00209] Em algumas modalidades, a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 596, 597, e 595, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 601, 602, e 603, respectivamente. Em algumas modalidades, a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 598, 599, e 595, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 601, 602, e 603, respectivamente. Em algumas modalidades, a região V_H compre-

ende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 611, 612, e 613, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de SEQ ID NOS: 614, 615, e 603, respectivamente.

[00210] Em algumas modalidades, a região V_H é ou compreende a sequência de quaisquer das SEQ ID NOs: 617, 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 772-774, ou 814-832; e a região V_L é ou compreende a sequência de quaisquer das SEQ ID NOs: 618, 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610, 775-777, ou 833-849.

[00211] Em algumas modalidades, as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 110 e 116, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 111 e 117, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 110 e 118, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 110 e 119, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 110 e 120, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 110 e 121, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 110 e 122, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 110 e 123, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as se-

quências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 112 e 124, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 113 e 125, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 114 e 126, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 115 e 127, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 247 e 257, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 248 e 258, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 249 e 259, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 250 e 260, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 251 e 261, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 252 e 262, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 253 e 263, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 254 e 264, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 255 e 265, respectivamente; as regiões

V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 256 e 266, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 256 e 267, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 518 e 534, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 519 e 535, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 115 e 536, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 520 e 264, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 521 e 537, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 522 e 538, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 523 e 539, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 519 e 540, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 524 e 541, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 525 e 261, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as se-

quências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 526 e 542, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 527 e 543, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 528 e 544, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 529 e 545, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 528 e 546, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 522 e 547, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 256 e 548, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 530 e 549, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 531 e 550, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 519 e 552, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 110 e 553, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 110 e 118, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 533 e 554, respectivamente; as regiões

V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 115 e 555, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 524 e 556, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 519 e 557, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 324 e 326, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 325 e 327, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 609 e 610, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 617 e 618, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 772 e 775, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 773 e 776, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 774 e 777, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 815 e 833, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 816 e 834, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as se-

quências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 817 e 835, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 818 e 836, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 819 e 837, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 820 e 838, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 821 e 839, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 822 e 840, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 823 e 841, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 824 e 842, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 825 e 843, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 826 e 844, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 827 e 845, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 828 e 846, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 829 e 847, respectivamente; as regiões

V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 830 e 847, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 831 e 848, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOs: 832 e 849, respectivamente, ou qualquer anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno que tem pelo menos 90% de identidade de sequência para quaisquer das V_H e V_L acima, tal como pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para isto.

[00212] Por exemplo, as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno fornecido nestas compreendem as sequências de aminoácidos selecionadas a partir de: SEQ ID NOs: 110 e 116; SEQ ID NOs: 111 e 117; SEQ ID NOs: 110 e 118; SEQ ID NOs: 110 e 119; SEQ ID NOs: 110 e 120; SEQ ID NOs: 110 e 121; SEQ ID NOs: 110 e 122; SEQ ID NOs: 110 e 123; SEQ ID NOs: 112 e 124; SEQ ID NOs: 113 e 125; SEQ ID NOs: 114 e 126; SEQ ID NOs: 115 e 127; SEQ ID NOs: 247 e 257; SEQ ID NOs: 248 e 258; SEQ ID NOs: 249 e 259; SEQ ID NOs: 250 e 260; SEQ ID NOs: 251 e 261; SEQ ID NOs: 252 e 262; SEQ ID NOs: 253 e 263; SEQ ID NOs: 254 e 264; SEQ ID NOs: 255 e 265; SEQ ID NOs: 256 e 266; SEQ ID NOs: 256 e 267; SEQ ID NOs: 518 e 534; SEQ ID NOs: 519 e 535; SEQ ID NOs: 115 e 536; SEQ ID NOs: 520 e 264; SEQ ID NOs: 521 e 537; SEQ ID NOs: 522 e 538; SEQ ID NOs: 523 e 539; SEQ ID NOs: 519 e 540; SEQ ID NOs: 524 e 541; SEQ ID NOs: 525 e 261; SEQ ID NOs: 526 e 542; SEQ ID NOs: 527 e 543; SEQ ID NOs: 528 e 544; SEQ ID NOs: 529 e 545; SEQ ID NOs: 528 e 546; SEQ ID NOs: 522 e 547; SEQ ID NOs: 256 e 548; SEQ ID NOs: 530 e 549; SEQ ID NOs: 531 e 550; SEQ ID NOs: 519 e 552; SEQ ID NOs: 110 e 553; SEQ ID NOs: 110 e

118; SEQ ID NOs: 533 e 554; SEQ ID NOs: 115 e 555; SEQ ID NOs: 524 e 556; SEQ ID NOs: 519 e 557, SEQ ID NOs: 324 e 326, SEQ ID NOs: 325 e 327, SEQ ID NOs: 609 e 610; SEQ ID NOs: 617 e 618; SEQ ID NOs: 772 e 775; SEQ ID NOs: 773 e 776; SEQ ID NOs: 774 e 777; SEQ ID NOs: 815 e 833; SEQ ID NOs: 816 e 834; SEQ ID NO: 817 e 835; SEQ ID NO: 818 e 836; SEQ ID NO: 819 e 837; SEQ ID NO: 820 e 838; SEQ ID NO: 821 e 839; NO: 822 e 840; SEQ ID NO: 823 e 841; SEQ ID NO: 824 e 842; SEQ ID NO: 825 e 843; SEQ ID NO: 826 e 844; SEQ ID NO: 827 e 845; SEQ ID NO: 828 e 846; SEQ ID NO: 829 e 847; SEQ ID NO: 830 e 847; SEQ ID NO: 831 e 848; e SEQ ID NO: 832 e 849, respectivamente, ou qualquer anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno que tem pelo menos 90% de identidade de sequência para quaisquer das V_H e V_L acima, como pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para isto, ou qualquer anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno que compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da região V_H, e uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da região V_L de quaisquer dentre as V_H e V_L acima.

[00213] Em algumas modalidades, as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno fornecido nestas compreende as sequências de aminoácidos selecionadas a partir de: SEQ ID NOs: 617 e 618; SEQ ID NOs: 256 e 267; SEQ ID NOs: 519 e 535; SEQ ID NOs: 115 e 536; ou SEQ ID NOs: 609 e 610; respectivamente, ou qualquer anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno que tem pelo menos 90% de identidade de sequência para quaisquer das V_H e V_L acima, como pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para isto, ou qualquer anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno que compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da região

V_H, e uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da região V_L de quaisquer dentre as V_H e V_L acima.

[00214] Em algumas modalidades, as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno fornecido nestas compreendem as sequências de aminoácidos selecionadas a partir de: SEQ ID NOs: 617 e 618, ou qualquer anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno que tem pelo menos 90% de identidade de sequência para quaisquer das V_H e V_L acima, como pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para isto, ou qualquer anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno que compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da região V_H, e uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contida dentro da região V_L de quaisquer dentre as V_H e V_L acima.

[00215] Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno é um fragmento de anticorpo de cadeia única, como um fragmento variável de cadeia única (scFv) ou um diacorpo ou um anticorpo de domínio único (sdAb). Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é um anticorpo de domínio único que compreende apenas a região V_H. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é um scFv compreendendo uma região variável da cadeia pesada (V_H) e uma região variável da cadeia leve (V_L). Em algumas modalidades, o fragmento de anticorpo de cadeia única (por exemplo, scFv) inclui um ou mais ligantes que unem dois domínios ou regiões de anticorpo, como uma região variável de cadeia pesada (V_H) e uma região variável de cadeia leve (V_L). O ligante é tipicamente um ligante de peptídeo, por exemplo, um ligante de peptídeo flexível e/ou solúvel. Entre os ligantes estão os ricos em glicina e serina e/ou em alguns casos treonina. Em algumas modalidades, os ligantes incluem ainda resíduos carregados, como lisina e/ou glutamato, que podem melhorar a solubilidade. Em

algumas modalidades, os ligantes incluem ainda uma ou mais prolinas.

[00216] Por conseguinte, os anticorpos anti-BCMA fornecidos incluem fragmentos de anticorpo de cadeia única, como scFvs e diacorpos, particularmente fragmentos de anticorpo de cadeia única humana, tipicamente compreendendo ligante(s) que une(m) dois domínios ou regiões de anticorpo, como regiões V_H e V_L. O ligante é tipicamente um ligante de peptídeo, por exemplo, um ligante de peptídeo flexível e/ou solúvel, tal como um rico em glicina e serina.

[00217] Em alguns aspectos, os ligantes ricos em glicina e serina (e/ou treonina) incluem pelo menos 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% desse(s) aminoácido(s). Em algumas modalidades, eles incluem pelo menos a ou cerca de 50%, 55%, 60%, 70% ou 75% de glicina, serina e/ou treonina. Em algumas modalidades, o ligante é compreendido substancialmente inteiramente de glicina, serina e/ou treonina. Os ligantes geralmente estão entre cerca de 5 e cerca de 50 aminoácidos no comprimento, tipicamente entre a ou cerca de 10 e a ou cerca de 30, por exemplo, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ou 30 e em alguns exemplos entre 10 e 25 aminoácidos no comprimento. Ligantes exemplares incluem ligantes com vários números de repetições da sequência GGGGS (4GS; SEQ ID NO: 359) ou GGGS (3GS; SEQ ID NO: 360), como entre 2, 3, 4 e 5 repetições dessa sequência. Ligantes exemplares incluem aqueles que têm ou consistem em uma sequência mencionada em SEQ ID NO: 361 (GGGGSGGGGSGGGGS). Ligantes exemplares incluem ainda aqueles que têm ou consistem da sequência mencionada em SEQ ID NO: 362 (GSTSGSGKPGSGEGSTKG). Os ligantes exemplares incluem ainda aqueles que têm ou consistem na sequência mencionada em SEQ ID NO: 778 (SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA).

[00218] Por conseguinte, em algumas modalidades, as modalida-

des fornecidas incluem fragmentos de anticorpo de cadeia única, por exemplo, scFvs, compreendendo um ou mais dos ligantes mencionados acima, como ligantes ricos em glicina/serina, incluindo ligantes com repetições de GGGS (SEQ ID NO: 360) ou GGGGS (SEQ ID NO: 359), como o vinculador mencionada em SEQ ID NO: 361.

[00219] Em algumas modalidades, o ligante tem uma sequência de aminoácidos contendo a sequência mencionada em SEQ ID NO: 361. O fragmento, por exemplo, scFv, pode incluir uma região V_H ou uma porção da mesma, seguida pelo ligante, seguida por uma região V_L ou uma porção da mesma. O fragmento, por exemplo, o scFv, pode incluir a região V_L ou parte dela, seguida pelo ligante, seguida pela região V_H ou parte dela.

[00220] Em algumas modalidades, o domínio de ligação ao antígeno compreende a sequência selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 478, 128-139, 268-278, 329, 442, 558-576, 578-583, 585, ou 769-771 ou uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para a sequência selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 478, 128-139, 268-278, 329, 442, 558-576, 578-583, 585, ou 769-771.

[00221] Em alguns aspectos, um scFv aqui fornecido compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 128-139, 268-278, 328, 329, 442, 478, 558-576, 578-583, 585, 586, e 769-771, ou tem uma sequência de aminoácido tendo pelo menos a ou cerca de 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOs: 128-139, 268-278, 328, 329, 442, 478, 558-576, 578-583, 585, 586, e 769-771.

[00222] Por exemplo, o scFv aqui fornecido compreende a sequên-

cia de aminoácido selecionada a partir de quaisquer dentre SEQ ID NOS: 128, 129, 130, 132, 133, 136, 137, 269, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 328, 329, 442, 478, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583 585, 586, 769, 770,771, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, ou 813 ou tem uma sequência de aminoácido tendo pelo menos a ou cerca de 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID NOS: 128, 129, 130, 132, 133, 136, 137, 269, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 328, 329, 442, 478, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583 585, 586, 769, 770, 771, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, ou 813.

[00223] A **Tabela 2** fornece a SEQ ID NOS: de domínios de ligação ao antígeno exemplares, como anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno, que podem estar compreendidos nos receptores de ligação ao BCMA fornecidos, como receptores de antígeno quimérico (CARs) anti-BCMA. Em algumas modalidades, o receptor de ligação ao BCMA contém um anticorpo de ligação ao BCMA ou um fragmento do mesmo, compreendendo uma região V_H que compreende a sequência de CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 e uma região V_L que compreende a sequência de CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 mencionada em SEQ ID NOS: listada em cada linha da **Tabela 2** abaixo (por numeração de Kabat). Em algumas modalidades, o receptor de ligação ao BCMA contém um anticorpo de ligação ao BCMA ou um fragmento do mesmo, compreendendo uma sequência da região V_H e uma sequência da região V_L

mencionada em SEQ ID NOS: listada em cada linha da Tabela 2 abaixo, ou um anticorpo compreendendo uma sequência de aminoácidos da região V_H e V_L que possui pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência da sequência da região V_H, e a sequência da região V_L mencionada em SEQ ID NOS: listada em cada linha da **Tabela 2** abaixo. Em algumas modalidades, o receptor de ligação ao BCMA contém um anticorpo de ligação ao BCMA ou um fragmento do mesmo, compreendendo uma sequência da região V_H e uma sequência da região V_L mencionada em SEQ ID NOS: listada em cada linha da Tabela 2 abaixo. Em algumas modalidades, o receptor de ligação ao BCMA contém um anticorpo de ligação ao BCMA ou um fragmento do mesmo, compreendendo uma sequência de scFv mencionada em SEQ ID NOS: listada em cada linha da **Tabela 2** abaixo, ou um anticorpo compreendendo uma sequência de aminoácidos de scFv que possui pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência scFv mencionada em SEQ ID NOS: listada em cada linha da **Tabela 2** abaixo. Em algumas modalidades, o receptor de ligação ao BCMA contém um anticorpo de ligação ao BCMA ou seu fragmento, compreendendo uma sequência de scFv mencionada em SEQ ID NOS: listada em cada linha da **Tabela 2** abaixo.

Tabela 2. Identificador de sequência (SEQ ID NO) para Domínios de Ligação ao Antígeno Exemplares

Domínio de ligação ao antígeno	**CDR-H1**	**CDR-H2**	**CDR-H3**	**CDR-L1**	**CDR-L2**	**CDR-L3**	**V_H**	**V_L**	**scFv**
BCMA-1	1	4	7	26	37	47	110	116	128
BCMA-2	2	5	8	27	38	48	111	117	129
BCMA-3	1	4	7	28	39	49	110	118	130
BCMA-4	1	4	7	29	40	50	110	119	131
BCMA-5	1	4	7	30	39	51	110	120	132

Tabela 2. Identificador de sequência (SEQ ID NO) para Domínios de Ligação ao Antígeno Exemplares									
Domínio de ligação ao antígeno	**CDR-H1**	**CDR-H2**	**CDR-H3**	**CDR-L1**	**CDR-L2**	**CDR-L3**	**V_H**	**V_L**	**scFv**
BCMA-6	1	4	7	31	41	52	110	121	133
BCMA-7	1	4	7	32	42	53	110	122	134
BCMA-8	1	4	7	30	39	54	110	123	135
BCMA-9	2	5	9	33	43	55	112	124	136
BCMA-10	2	5	10	34	44	56	113	125	137
BCMA-11	3	6	11	35	45	57	114	126	138
BCMA-12	2	5	10	36	46	58	115	127	139
BCMA-13	140	145	149	174	179	184	247	257	268
BCMA-14	141	145	149	174	179	185	248	258	269
BCMA-15	141	145	150	174	179	186	249	259	270
BCMA-16	142	146	151	174	179	187	250	260	271
BCMA-17	2	5	152	175	180	188	251	261	272
BCMA-18	143	147	153	174	179	189	252	262	273
BCMA-19	144	148	154	176	181	190	253	263	274
BCMA-20	3	6	155	177	182	191	254	264	275
BCMA-21	2	5	156	174	179	192	255	265	276
BCMA-22	2	5	157	178	183	193	256	266	277
BCMA-23	2	5	157	178	183	194	256	267	278
BCMA-24	2	6	376	30	399	415	518	534	558
BCMA-25	1	4	7	380	400	416	519	535	559
BCMA-26	2	5	10	33	43	421	115	536	560
BCMA-27	3	6	155	177	182	191	520	264	561
BCMA-28	3	372	376	381	401	417	521	537	562
BCMA-29	3	6	376	382	402	418	522	538	563
BCMA-30	3	6	377	383	403	419	523	539	564
BCMA-31	1	4	7	384	39	54	519	540	565
BCMA-32	2	5	10	385	180	58	524	541	566
BCMA-33	2	373	152	175	180	188	525	261	567

Tabela 2. Identificador de sequência (SEQ ID NO) para Domínios de Ligação ao Antígeno Exemplares									
Domínio de ligação ao antígeno	**CDR-H1**	**CDR-H2**	**CDR-H3**	**CDR-L1**	**CDR-L2**	**CDR-L3**	**V_H**	**V_L**	**scFv**
BCMA-34	3	6	11	386	404	420	526	542	568
BCMA-35	2	5	378	33	43	421	527	543	569
BCMA-36	2	5	9	387	405	422	528	544	570
BCMA-37	2	5	9	388	406	423	529	545	571
BCMA-38	2	5	9	388	407	424	528	546	572
BCMA-39	3	6	376	389	408	425	522	547	573
BCMA-40	2	5	157	390	183	193	256	548	574
BCMA-41	2	374	9	391	409	426	530	549	575
BCMA-42	1	4	7	392	40	427	531	550	576
BCMA-44	1	4	7	394	39	429	519	552	578
BCMA-45	1	4	7	395	411	430	110	553	579
BCMA-46	1	4	7	28	39	49	110	118	130
BCMA-47	2	5	10	396	412	431	533	554	580
BCMA-48	2	5	10	396	412	58	115	555	581
BCMA-49	2	5	10	397	413	432	524	556	582
BCMA-51	1	4	7	398	414	433	519	557	583
BCMA-52	507	513	517	589	590	591	609	610	442
BCMA-55	593	594	595	601	602	603	617	618	478
BCMA-C1, V_H-V_L	288	290	292	302	304	306	324	326	585
BCMA-C1, V_L-V_H	288	290	292	302	304	306	324	326	328
BCMA-C2, V_H-V_L	289	291	293	303	305	307	325	327	329
BCMA-C2, V_L-V_H	289	291	293	303	305	307	325	327	586
BCMA-D1							772	775	769
BCMA-D2							773	776	770
BCMA-D3							774	777	771
BCMA-D4							814		
BCMA-D5							815	833	781
BCMA-D6							816	834	782

Tabela 2. Identificador de sequência (SEQ ID NO) para Domínios de Ligação ao Antígeno Exemplares									
Domínio de ligação ao antígeno	**CDR-H1**	**CDR-H2**	**CDR-H3**	**CDR-L1**	**CDR-L2**	**CDR-L3**	**V_H**	**V_L**	**scFv**
BCMA-D7							816	834	783
BCMA-D8							817	835	784
BCMA-D9							817	835	785
BCMA-D10							818	836	786
BCMA-D11							818	836	787
BCMA-D12							819	837	788
BCMA-D13							819	837	789
BCMA-D14							820	838	790
BCMA-D15							820	838	791
BCMA-D16							821	839	792
BCMA-D17							821	839	793
BCMA-D18							822	840	794
BCMA-D19							822	840	795
BCMA-D20							823	841	796
BCMA-D21							823	841	797
BCMA-D22							824	842	798
BCMA-D23							824	842	799
BCMA-D24							824	842	800
BCMA-D25							825	843	801
BCMA-D26							826	844	802
BCMA-D27							827	845	803
BCMA-D28							828	846	804
BCMA-D29									805
BCMA-D30							829	847	806
BCMA-D31							830	847	807
BCMA-D32							831	848	808
BCMA-D33							832	849	809
BCMA-D34									810

Tabela 2. Identificador de sequência (SEQ ID NO) para Domínios de Ligação ao Antígeno Exemplares									
Domínio de ligação ao antígeno	**CDR-H1**	**CDR-H2**	**CDR-H3**	**CDR-L1**	**CDR-L2**	**CDR-L3**	**V_H**	**V_L**	**scFv**
BCMA-D35							832	849	811
BCMA-D36							831	848	812
BCMA-D37									813

[00224] Entre os anticorpos, por exemplo, fragmentos de ligação ao antígeno, nos CARs fornecidos, são anticorpos humanos. Em algumas modalidades de um anticorpo anti-BCMA humano fornecido, por exemplo, fragmentos de ligação ao antígeno, o anticorpo humano contém uma região V_H que compreende uma porção com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos codificada por um segmento V de cadeia pesada humana de nucleotídeo da linha germinativa, uma porção com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos codificada por um segmento D de cadeia pesada humana de nucleotídeo da linha germinativa e/ou uma porção com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácidos codificada por um segmento J de cadeia pesada humana de nucleotídeo da linha germinativa; e/ou contém uma região V_L que compreende uma porção com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos codificada por uma segmento V de cadeia capa ou lambda humana de nucleotídeo da linha germinativa e/ou uma porção com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos codificada por um segmento J de cadeia capa ou cadeia lambda humana de nucleotídeo de linha germinativa. Em algumas modalidades, a porção da região V_H corresponde ao

CDR-H1, CDR-H2 e/ou CDR-H3. Em algumas modalidades, a porção da região V_H corresponde à região de estrutura 1 (FR1), FR2, FR2 e/ou FR4. Em algumas modalidades, a porção da região V_L corresponde ao CDR-L1, CDR-L2 e/ou CDR-L3. Em algumas modalidades, a porção da região V_L corresponde à FR1, FR2, FR2 e/ou FR4.

[00225] Em algumas modalidades, o anticorpo humano, por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno, contém uma CDR-H1 com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da região de CDR-H1 correspondente dentro de uma sequência codificada por um segmento V de cadeia pesada humana de nucleotídeo da linha germinativa. Por exemplo, o anticorpo humano em algumas modalidades contém uma CDR-H1 com uma sequência 100% idêntica ou com não mais que uma, duas ou três diferenças de aminoácidos em comparação com a região de CDR-H1 correspondente dentro de uma sequência codificada por um segmento V de cadeia pesada humana de nucleotídeo de linha germinativa.

[00226] Em algumas modalidades, o anticorpo humano, por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno, contém uma CDR-H2 com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da região de CDR-H2 correspondente dentro de uma sequência codificada por um segmento V de cadeia pesada humana de nucleotídeo da linha germinativa. Por exemplo, o anticorpo humano em algumas modalidades contém uma CDR-H2 tendo uma sequência que é 100% idêntica ou com não mais que uma, duas ou três diferenças de aminoácidos em comparação com a região de CDR-H2 correspondente dentro de uma sequência codificada por um segmento V de cadeia pesada humana de nucleotídeo de linha germinativa.

[00227] Em algumas modalidades, o anticorpo humano, por exem-

plo, fragmento de ligação ao antígeno, contém uma CDR-H3 com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da região de CDR-H3 correspondente dentro de uma sequência codificada pelos segmento V, segmento D e segmento J de cadeia pesada humana de nucleotídeo da linha germinativa. Por exemplo, o anticorpo humano em algumas modalidades contém uma CDR-H3 com uma sequência 100% idêntica ou com não mais que uma, duas ou três diferenças de aminoácidos em comparação com a região de CDR-H3 correspondente dentro de uma sequência codificada pelos segmento V, segmento D e segmento J de cadeia pesada humana de nucleotídeo da linha germinativa.

[00228] Em algumas modalidades, o anticorpo humano, por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno, contém uma CDR-L1 com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da região de CDR-L1 correspondente dentro de uma sequência codificada por um segmento V de cadeia leve humana de nucleotídeo da linha germinativa. Por exemplo, o anticorpo humano em algumas modalidades contém uma CDR-L1 com uma sequência 100% idêntica ou com não mais que uma, duas ou três diferenças de aminoácidos em comparação com a região de CDR-L1 correspondente dentro de uma sequência codificada por um segmento V de cadeia leve humana de nucleotídeo de linha germinativa.

[00229] Em algumas modalidades, o anticorpo humano, por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno, contém uma CDR-L2 com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da região de CDR-L2 correspondente dentro de uma sequência codificada por um segmento V de cadeia leve humana de nucleotídeo da linha germinativa. Por exemplo, o anticorpo humano em algumas modalidades contém uma CDR-L2

com uma sequência 100% idêntica ou com não mais que uma, duas ou três diferenças de aminoácidos em comparação com a região de CDR-L2 correspondente dentro de uma sequência codificada por um segmento V de cadeia leve humana de nucleotídeo de linha germinativa.

[00230] Em algumas modalidades, o anticorpo humano, por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno, contém uma CDR-L3 com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos da região de CDR-L3 correspondente dentro de uma sequência codificada pelos segmento V e segmento J de cadeia leve humana de nucleotídeo da linha germinativa. Por exemplo, o anticorpo humano em algumas modalidades contém uma CDR-L3 tendo uma sequência que é 100% idêntica ou com não mais que uma, duas ou três diferenças de aminoácidos em comparação com a região de CDR-L3 correspondente dentro de uma sequência codificada pelos segmento V e segmento J de cadeia leve humana de nucleotídeo da linha germinativa.

[00231] Em algumas modalidades, o anticorpo humano, por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno, contém uma região de estrutura que contém sequências de segmentos de genes da linha germinativa humana. Por exemplo, em algumas modalidades, o anticorpo humano contém uma região V_H na qual a região de estrutura, por exemplo FR1, FR2, FR3 e FR4, tem pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma região de estrutura codificada por um segmento de anticorpo da linha germinativa humana, como um segmento V e/ou segmento J. Em algumas modalidades, o anticorpo humano contém uma região V_L na qual a região de estrutura p. FR1, FR2, FR3 e FR4, tem pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma região de estrutura codificada por um segmento de anticorpo da linha germinativa humana, co-

mo um segmento V e/ou segmento J. Por exemplo, em algumas dessas modalidades, a sequência da região de estrutura contida na região V_H e/ou na região V_L não difere em mais do que 10 aminoácidos, como não mais do que 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ou 1 aminoácido, em comparação com a sequência da região de estrutura codificada por um segmento de anticorpo da linha germinativa humana.

[00232] Em algumas modalidades, o anticorpo de referência pode ser um scFv anti-BCMA descrito em Pub. de Pedido de Patente International No. WO 2010/104949.

[00233] O anticorpo, por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno, pode conter pelo menos uma porção de uma região constante de imunoglobulina, como um ou mais domínio da região constante. Em algumas modalidades, as regiões constantes incluem uma região constante da cadeia leve e/ou uma região constante da cadeia pesada 1 (C_H1). Em algumas modalidades, o anticorpo inclui um domínio C_H2 e/ou C_H3, como uma região Fc. Em algumas modalidades, a região Fc é uma região Fc de uma IgG humana, como uma IgG1 ou IgG4.

2. Espaçador

[00234] Em algumas modalidades, o receptor recombinante, como um CAR compreendendo um anticorpo (por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno) aqui fornecido, inclui ainda um espaçador ou região espaçadora. O espaçador é tipicamente um espaçador de polipeptídeo e, em geral, está localizado dentro do CAR entre o domínio de ligação ao antígeno, e o domínio de transmembrana do CAR. Em alguns aspectos, o espaçador pode ser ou incluir pelo menos uma porção de uma região constante de imunoglobulina ou sua variante ou versão modificada, como uma região de articulação de uma imunoglobulina, como uma região de articulação de IgG, por exemplo, um derivado de IgG4 ou IgG4 região da articulação e/ou uma região de C_H1/CL e/ou Fc. Em algumas modalidades, a região constante ou uma

ou mais partes dela é de uma IgG humana, tal como de uma IgG4 ou IgG1 ou IgG2 humana. Em geral, o espaçador, como a porção da região constante, serve como uma região espaçadora entre o componente de reconhecimento de antígeno (por exemplo, scFv), e o domínio de transmembrana. Em algumas modalidades, o comprimento e/ou composição do espaçador é modificado para otimizar ou promover certas características da interação entre o CAR e seu alvo; em alguns aspectos, é modificado para otimizar a distância sinapsed biofísica entre a célula que expressa o CAR, e a célula que expressa o alvo do CAR durante ou após ou após a ligação do CAR ao seu alvo na célula que expressa o alvo; em alguns aspectos, a célula que expressa o alvo é uma célula tumoral que expressa o BCMA. Em algumas modalidades, o CAR é expresso por uma célula T, e o comprimento do espaçador é compatível com a ativação da célula T ou para otimizar o desempenho da célula T do CAR. Em algumas modalidades, o espaçador é uma região espaçadora, localizada entre o domínio de ligação ao ligante, e o domínio de transmembrana do receptor recombinante, por exemplo, CAR. Em algumas modalidades, a região espaçadora é uma região localizada entre o domínio de ligação ao ligante, e o domínio de transmembrana do receptor recombinante, por exemplo, CAR.

[00235] Em algumas modalidades, o espaçador pode ter um comprimento que forneça maior capacidade de resposta da célula após a ligação ao antígeno, em comparação com a ausência do espaçador e/ou na presença de um espaçador diferente, como um diferente apenas em comprimento . Em algumas modalidades, o espaçador tem pelo menos 100 aminoácidos no comprimento, como pelo menos 110, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 160, 170, 180, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240 ou 250 aminoácidos no comprimento. Em alguns exemplos, o espaçador tem cerca de 12 aminoácidos no comprimento ou não tem mais que 12 aminoácidos no comprimento. Espaçadores exemplares

incluem aqueles que possuem pelo menos cerca de 10 a 300 aminoácidos, cerca de 10 a 200 aminoácidos, cerca de 50 a 175 aminoácidos, cerca de 50 a 150 aminoácidos, cerca de 10 a 125 aminoácidos, cerca de 50 a 100 aminoácidos, cerca de 100 a 300 aminoácidos, cerca de 100 a 250 aminoácidos, cerca de 125 a 250 aminoácidos ou cerca de 200 a 250 aminoácidos e incluindo qualquer número inteiro entre os pontos finais de qualquer uma das faixas listadas. Em algumas modalidades, a região espaçadora ou espaçador é de pelo menos cerca de 12 aminoácidos, pelo menos cerca de 119 aminoácidos ou menos, pelo menos cerca de 125 aminoácidos, pelo menos cerca de 200 aminoácidos, ou pelo menos cerca de 220 aminoácidos, ou pelo menos cerca de 225 aminoácidos no comprimento.

[00236] Em algumas modalidades, o espaçador tem um comprimento de 125 a 300 aminoácidos no comprimento, 125 a 250 aminoácidos no comprimento, 125 a 230 aminoácidos no comprimento, 125 a 200 aminoácidos no comprimento, 125 a 180 aminoácidos no comprimento, 125 a 150 aminoácidos no comprimento, 150 a 300 aminoácidos no comprimento, 150 a 250 aminoácidos no comprimento, 150 a 230 aminoácidos no comprimento, 150 a 200 aminoácidos no comprimento, 150 a 180 aminoácidos no comprimento, 180 a 300 aminoácidos no comprimento, 180 a 250 aminoácidos no comprimento, 180 a 230 aminoácidos no comprimento, 180 a 200 aminoácidos no comprimento, 200 a 300 aminoácidos no comprimento, 200 a 250 aminoácidos no comprimento, 200 a 230 aminoácidos no comprimento, 230 a 300 aminoácidos no comprimento, 230 a 250 aminoácidos no comprimento ou 250 a 300 aminoácidos no comprimento. Em algumas modalidades, o espaçador é pelo menos ou pelo menos cerca de ou é ou é cerca de 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228 ou 229 aminoácidos no comprimento, ou um comprimento entre quaisquer dos anteriores.

[00237] Espaçadores exemplares incluem aqueles que contêm porção (ões) de uma região constante de imunoglobulina, como aqueles que contêm uma articulação de Ig, como um domínio de articulação de IgG. Em alguns aspectos, o espaçador inclui uma articulação de IgG sozinha, uma articulação de IgG ligada a um ou mais dos domínios C_H2 e C_H3 ou articulação de IgG ligada ao domínio C_H3. Em algumas modalidades, a articulação de IgG, CH2 e/ou C_H3 pode ser derivada total ou parcialmente de IgG4 ou IgG2. Em algumas modalidades, o espaçador pode ser um polipeptídeo quimérico contendo uma ou mais de uma articulação, sequência (s) de C_H2 e/ou C_H3 derivada (s) de IgG4, IgG2 e/ou IgG2 e IgG4. Em algumas modalidades, a região de articulação compreende toda ou uma porção de uma região de articulação de IgG4 e/ou de uma região de articulação de IgG2, em que a região de articulação de IgG4 é opcionalmente uma região de articulação de IgG4 humana, e a região de articulação de IgG2 é opcionalmente uma região de articulação de IgG2 humana ; a região de C_H2 compreende toda ou uma porção de uma região de C_H2 de IgG4 e/ou de uma região de C_H2 de IgG2, em que a região de C_H2 de IgG4 é opcionalmente uma região de C_H2 de IgG4 humana, e a região de C_H2 de IgG2 é opcionalmente uma região de C_H2 de IgG2 humana; e/ou a região de C_H3 compreende toda ou uma porção de uma região de C_H3 de IgG4 e/ou de uma região de C_H3 de IgG2, em que a região de C_H3 de IgG4 é opcionalmente uma região de C_H3 de IgG4 humana, e a região de C_H3 de IgG2 é opcionalmente uma região de C_H3 de IgG2 humana. Em algumas modalidades, a articulação, C_H2 e C_H3 compreende toda ou uma porção de cada uma de uma região de articulação, C_H2 e C_H3 de IgG4. Em algumas modalidades, a região de articulação é quimérica e compreende uma região de articulação de IgG4 humana e IgG2 humana; a região de C_H2 é quimérica e compreende uma região de C_H2 de IgG4 humana e IgG2 humana; e/ou a região de C_H3 é

quimérica e compreende uma região de C_H3 de IgG4 humana e IgG2 humana. Em algumas modalidades, o espaçador compreende uma articulação quimérica de IgG4/2 ou uma articulação de IgG4 modificada que compreende pelo menos uma substituição de aminoácidos em comparação com a região de articulação de IgG4 humana; uma região de C_H2 quimérica de IgG2/4 humana; e uma região de C_H3 de IgG4 humana.

[00238] Em algumas modalidades, o espaçador pode ser derivado total ou parcialmente de IgG4 e/ou IgG2 e pode conter mutações, como uma ou mais mutações de aminoácidos isoladas em um ou mais domínios. Em alguns exemplos, a modificação de aminoácidos é uma substituição de uma prolina (P) por uma serina (S) na região de articulação de uma IgG4. Em algumas modalidades, a modificação de aminoácidos é uma substituição de uma asparagina (N) por uma glutamina (Q) para reduzir a heterogeneidade da glicosilação, como uma mutação N177Q na posição 177, na região de C_H2, da sequência IgG4 Fc completa mencionada em SEQ ID NO: 750 ou na posição N176Q.at 176, na região de C_H2, da sequência IgG2 Fc de tamanho natural definida na SEQ ID NO: 749. Em algumas modalidades, o espaçador é ou compreende um IgG4/2 articulação quimérica ou articulação de IgG4 modificada; uma região de C_H2 quimérica de IgG2/4; e uma região de C_H3 de IgG4 e opcionalmente tem cerca de 228 aminoácidos no comprimento; ou um espaçador mencionado na SEQ ID NO: 649. Em algumas modalidades, o espaçador compreende a sequência de aminoácidos

ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ

ID NO: 649)
codificado por um polinucleotídeo que foi otimizado para a expressão do códon e/ou para eliminar sítios de ligação, como sítios de ligação críptica. Em algumas modalidades, a sequência de codificação para o espaçador compreende a sequência de ácido nucleico mencionada em SEQ ID NO: 622. Em algumas modalidades, a sequência de codificação para o espaçador compreende a sequência de ácido nucleico mencionada em SEQ ID NO: 855 ou 856.

[00239] Espaçadores exemplares adicionais incluem, mas não se limitam aos descritos em Hudecek *et al.* (2013) *Clin. Cancer Res.*, 19: 3153, Hudecek *et al.* (2015) *Cancer Immunol. Res.*, 3 (2): 125-135 ou publicação do pedido de patente internacional número WO2014031687. Em algumas modalidades, a sequência nucleotídica do espaçador é otimizada para reduzir a heterogeneidade do RNA após a expressão. Em algumas modalidades, a sequência nucleotídica do espaçador é otimizada para reduzir os sítios de ligação críptica ou reduzir a probabilidade de um evento de ligação em um sítio de ligação.

[00240] Em algumas modalidades, o espaçador tem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 363 e é codificada pela sequência polinucleotídica mencionada em SEQ ID NO: 364. Em algumas modalidades, o espaçador tem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 365. Em algumas modalidades, o espaçador tem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 366. Em algumas modalidades, o espaçador tem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 630 e é codificado pela sequência polinucleotídica mencionada em SEQ ID NO: 629. Em algumas modalidades, o espaçador tem uma sequência de aminoácidos estabelecida em SEQ ID NO: 649, codificada pela sequência de polinucleotídeos mencionada em SEQ ID NO: 621,622,855 ou 856 ou um polinucleotí-

deo que exibe pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais identidade de sequência para a SEQ ID NO: 621, 622, 855 ou 856. Em algumas modalidades o espaçador possui uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais de identidade de sequência da SEQ ID NO: 649, codificada por um polinucleotídeo que foi opcionalmente otimizado para uso de códons e/ou para reduzir a heterogeneidade do RNA.

[00241] Em algumas modalidades, o espaçador é ou compreende uma sequência de aminoácidos codificada pela sequência de nucleotídeos mencionada em SEQ ID NO: 622.

3. Domínio de transmembrana e componentes de sinalização intracelular

[00242] O componente de reconhecimento de antígeno geralmente está ligado as uma ou mais regiões de sinalização intracelular contendo componentes de sinalização, como componentes de sinalização que imitam a estimulação e/ou ativação por meio de um complexo receptor de antígeno, como um complexo TCR, no caso de um CAR, e/ou sinal através de outro receptor de superfície celular. Assim, em algumas modalidades, a molécula de ligação ao BCMA (por exemplo, anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno da mesma) está ligada a um ou mais domínios de transmembrana, como os aqui descritos, e regiões ou domínios de sinalização intracelular que compreende um ou mais componentes intracelulares, como os descritos aqui em. Em algumas modalidades, o domínio de transmembrana é fundido ao domínio extracelular. Em uma forma de realização, é utilizado um domínio de transmembrana que naturalmente está associado a um dos domínios no receptor, por exemplo, CAR. Em alguns casos, o domínio de transmembrana é selecionado ou modificado por substituição de

aminoácidos para evitar a ligação de tais domínios aos domínios de transmembrana da mesma ou de diferentes proteínas da membrana superficial para minimizar as interações com outros membros do complexo receptor.

[00243] O domínio de transmembrana em algumas modalidades é derivado de uma fonte natural ou de uma fonte sintética. Onde a fonte é natural, em alguns aspectos, o domínio é derivado de qualquer proteína ligada à membrana ou transmembrana. Os domínios de transmembrana incluem aqueles derivados (ou seja, compreendem pelo menos o (s) domínio (s) de transmembrana) da cadeia alfa, beta ou zeta do receptor de células T, CD3 épsilon, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD28, CD33, CD37, CD45, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 e/ou CD154. Por exemplo, o domínio de transmembrana pode ser um domínio de transmembrana CD28 que compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 624, codificada pela sequência de ácido nucleico mencionada em SEQ ID NO: 623 ou SEQ ID NO: 688. Alternativamente, o domínio de transmembrana em algumas modalidades é sintético. Em alguns aspectos, o domínio de transmembrana sintético compreende resíduos predominantemente hidrofóbicos, como leucina e valina. Em alguns aspectos, um tripleto de fenilalanina, triptofano e valina será encontrado em cada extremidade de um domínio de transmembrana sintético. Em algumas modalidades, a ligação é feita por ligantes, espaçadores e/ou domínios de transmembrana.

[00244] Entre as regiões ou domínios de sinalização intracelular estão aqueles que imitam ou aproximam um sinal através de um receptor de antígeno natural, um sinal através desse receptor em combinação com um receptor coestimulador e/ou um sinal através de um receptor coestimulador sozinho. Em algumas modalidades, um ligante oligo- ou polipeptídico curto, por exemplo, um ligante de 2 a 10 aminoácidos no

comprimento, como um contendo glicina e serinas, por exemplo, dupleto de glicina-serina, está presente e forma uma ligação entre o domínio de transmembrana e de domínio de sinalização intracelular do CAR.

[00245] O receptor, por exemplo, o CAR, geralmente inclui uma região de sinalização intracelular compreendendo pelo menos um componente ou componentes de sinalização intracelular. Em algumas modalidades, o receptor inclui um componente intracelular ou domínio de sinalização de um complexo TCR, como uma cadeia de CD3 de TCR que media a ativação de células T e citotoxicidade, por exemplo, cadeia CD3 zeta. Assim, em alguns aspectos, o anticorpo de ligação ao BCMA está ligado a um ou mais módulos de sinalização celular. Em algumas modalidades, os módulos de sinalização celular incluem o domínio de transmembrana CD3, domínios de sinalização intracelular CD3 e/ou outros domínios de transmembrana CD. Em algumas modalidades, o receptor, por exemplo, CAR, inclui ainda uma porção de uma ou mais moléculas adicionais, tais como o receptor γ de Fc, CD8, CD4, CD25 ou CD16. Por exemplo, em alguns aspectos, o CAR inclui uma molécula quimérica entre CD3-zeta (CD3-ζ) ou receptor γ de Fc e CD8, CD4, CD25 ou CD16.

[00246] Em algumas modalidades, após ou após a ligação do CAR, o domínio citoplasmático ou domínio de sinalização intracelular do CAR estimula e/ou ativa pelo menos uma das funções efetoras normais ou respostas da célula imune, por exemplo, célula T modificada para expressar o CAR. Por exemplo, em alguns contextos, o CAR induz uma função de uma célula T, como atividade citolítica ou atividade auxiliar de T, como secreção de citocinas ou outros fatores. Em algumas modalidades, uma porção truncada de um domínio de sinalização intracelular de um componente receptor de antígeno ou molécula coestimuladora é usada no lugar de uma cadeia imunoestimuladora in-

tacta, por exemplo, se ela transduz o sinal da função efetora. Em algumas modalidades, No entanto, o domínio ou domínios de sinalização intracelular incluem as sequências citoplasmáticas do receptor de células T (TCR) e, em alguns aspectos, também os de correceptores que, no contexto natural, agem em conjunto com esse receptor para iniciar a transdução sinal após o envolvimento do receptor de antígeno e/ou qualquer derivado ou variante de tais moléculas e/ou qualquer sequência sintética que tenha a mesma capacidade funcional.

[00247] No contexto de um TCR natural, a ativação completa geralmente requer não apenas sinalização através do TCR, mas também um sinal coestimulador. Assim, em algumas modalidades, para promover a ativação completa, um componente para gerar sinal secundário ou coestimulador também é incluído no CAR. Em outras modalidades, o CAR não inclui um componente para gerar um sinal coestimulador. Em alguns aspectos, um CAR adicional é expresso na mesma célula e fornece o componente para gerar o sinal secundário ou coestimulador.

[00248] A ativação de células T é, em alguns aspectos, descrita como mediada por duas classes de sequências de sinalização citoplasmáticas: aquelas que iniciam a ativação primária dependente de antígeno através do TCR (sequências primárias de sinalização citoplasmática) e aquelas que agem de maneira independente de antígeno para fornecer um sinal secundário ou coestimulador (sequências secundárias de sinalização citoplasmática). Em alguns aspectos, o CAR inclui uma ou ambas as classes de sequências de sinalização citoplasmáticas.

[00249] Em alguns aspectos, o CAR inclui uma sequência de sinalização citoplasmática primária que regula a estimulação primária e/ou a ativação do complexo TCR. As sequências de sinalização citoplasmáticas primárias que atuam de maneira estimuladora podem conter *mo-*

tifs de sinalização que são conhecidos como *motifs* de ativação à base de tirosina imunorreceptora ou ITAMs. Exemplos de ITAM contendo sequências de sinalização citoplasmáticas primárias incluem aquelas derivadas de TCR ou CD3 zeta, FcR gama, CD3 gama, CD3 delta e CD3 épsilon. Em algumas modalidades, a região ou domínio de sinalização intracelular no CAR contém um domínio de sinalização citoplasmático, uma porção do mesmo ou uma sequência derivada de CD3 zeta. Em algumas modalidades, o CD3 zeta compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 628, codificada pela sequência de ácido nucleico mencionada em SEQ ID NO: 627 ou na SEQ ID NO: 652.

[00250] Em algumas modalidades, o CAR inclui um domínio de sinalização (por exemplo, um domínio de sinalização intracelular ou citoplasmático) e/ou porção de transmembrana de uma molécula coestimuladora, tal como uma molécula coestimuladora de células T. Moléculas coestimuladoras exemplares incluem CD28, 4-1BB, OX40, DAP10 e ICOS. Por exemplo, uma molécula coestimuladora pode ser derivada de 4-1BB e pode compreender a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 626, codificada pela sequência de nucleotídeos mencionada em SEQ ID NO: 625 ou na SEQ ID NO: 681. Em Em alguns aspectos, o mesmo CAR inclui os componentes estimuladores ou ativadores (por exemplo, sequência de sinalização citoplasmática) e os componentes coestimuladores.

[00251] Em algumas modalidades, os componentes estimuladores ou ativadores são incluídos dentro de um CAR, enquanto o componente coestimulador é fornecido por outro CAR reconhecendo outro antígeno. Em algumas modalidades, os CARs incluem CARs ativadores ou estimuladores e CARs coestimuladores, ambos expressos na mesma célula (veja, WO2014/055668). Em alguns aspectos, o CAR direcionado ao BCMA é o CAR estimulador ou ativador; em outros as-

pectos, é o CAR coestimulador. Em algumas modalidades, as células incluem ainda CARs inibidors (iCARs, ver Fedorov *et al.*, Sci. Transl. Medicine, 5 (215) (dezembro de 2013), como um CAR que reconhece um antígeno diferente de BCMA, pelo qual um estimulador ou um sinal de ativação liberado através do CAR direcionado ao BCMA é diminuído ou inibido pela ligação do CAR inibidor ao seu ligante, por exemplo, para reduzir os efeitos fora do alvo.

[00252] Em certas modalidades, a região de sinalização intracelular compreende um domínio de sinalização e transmembrana de CD28 ligado a um domínio intracelular de CD3 (por exemplo, CD3-zeta). Em algumas modalidades, o domínio de sinalização intracelular compreende um domínio coestimulador quimérico CD28 e CD137 (4-1BB, TNFRSF9), ligado a um domínio intracelular de CD3 zeta.

[00253] Em algumas modalidades, o CAR abrange um ou mais, por exemplo, dois ou mais domínios coestimuladores e um domínio estimulador ou de ativação, por exemplo, domínio de ativação primário, na porção citoplasmática. Exemplos de CARs incluem componentes intracelulares de CD3-zeta, CD28 e 4-1BB.

[00254] Em algumas modalidades, o receptor de antígeno quimérico fornecido compreende: (a) um domínio de ligação ao antígeno extracelular que reconhece especificamente o antígeno de maturação das células B (BCMA), como qualquer domínio de ligação ao antígeno aqui descrito; (b) um espaçador de pelo menos 125 aminoácidos no comprimento; (c) um domínio de transmembrana; e (d) uma região de sinalização intracelular. Em algumas modalidades, o domínio de ligação ao antígeno desse receptor, compreende uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácidos das SEQ ID NOs: 617 e 618, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos com pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NOS: 617 e 618, respectivamente. Em algumas modalidades, o domínio de ligação ao

antígeno desse receptor, compreende uma região V_H que é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas na sequência de aminoácidos da região V_H da SEQ ID NO: 617; e uma região V_L que é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas na sequência de aminoácidos da região V_L da SEQ ID NO: 618. Em algumas modalidades, o domínio de ligação ao antígeno desse receptor, compreende uma região V_H compreendendo uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo SEQ ID NOS: 593, 594 e 595, respectivamente, e uma região V_L compreendendo uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente. Em algumas modalidades, o domínio de ligação ao antígeno desse receptor, compreende uma região V_H compreendendo uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo SEQ ID NOS: 596, 597 e 595, respectivamente, e uma região V_L compreendendo uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente. Em algumas modalidades, o domínio de ligação ao antígeno desse receptor, compreende uma região V_H compreendendo uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo SEQ ID NOS: 598, 599 e 595, respectivamente, e uma região V_L compreendendo uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente. Em algumas modalidades, o domínio de ligação ao antígeno desse receptor, compreende uma região V_H compreendendo uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo SEQ ID NOS: 611, 612 e 613, respectivamente, e uma região V_L compreendendo uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo SEQ ID NOS: 614, 615 e 603, respectivamente. Em algumas modalidades, o domínio de ligação ao antígeno desse receptor, compreende uma região V_H que é ou compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 617; e uma região V_L que é ou compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 618. Em algumas modalidades, o domínio de ligação ao antí-

geno desse receptor, que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 478. Em algumas modalidades, a intracelular a região de sinalização inclui um domínio de sinalização citoplasmático estimulante. Em algumas modalidades, o domínio de sinalização citoplasmático estimulante é capaz de induzir um sinal de ativação primário em uma célula T, é um componente do receptor de célula T (TCR) e/ou inclui um *motif* de ativação baseado em tirosina imunoreceptora (ITAM). Em algumas modalidades, o domínio de sinalização citoplasmático estimulante é ou inclui um domínio de sinalização citoplasmático de uma cadeia de CD3-zeta (CD3ζ) ou uma variante funcional ou porção de sinalização. Em algumas modalidades, o domínio citoplasmático estimulante é humano ou é derivado de uma proteína humana. Em algumas modalidades, o domínio citoplasmático estimulante é ou inclui uma sequência mencionada em SEQ ID NO: 628 ou uma sequência de aminoácidos que possui pelo menos 90% de identidade de sequência para a SEQ ID NO: 628. Em algumas modalidades, o ácido nucleico que codifica o domínio citoplasmático estimulante é ou inclui uma sequência mencionada em SEQ ID NO: 627 ou é uma sequência otimizada por códon e/ou sequência degenerada da mesma. Em outras modalidades, o ácido nucleico que codifica o domínio de sinalização citoplasmático estimulante é ou inclui uma sequência mencionada em SEQ ID NO: 652. Em algumas modalidades, a região de sinalização intracelular inclui ainda uma região de sinalização coestimuladora. Em algumas modalidades, a região de sinalização coestimuladora inclui um domínio de sinalização intracelular de uma molécula coestimuladora de células T ou uma porção de sinalização da mesma. Em algumas modalidades, a região de sinalização coestimuladora inclui um domínio de sinalização intracelular de uma CD28, uma 4-1BB ou uma ICOS ou uma porção de sinalização das mesmas. Em algumas modalidades, a região de sinalização coestimuladora inclui um domínio de sinalização

intracelular de 4-1BB. Em algumas modalidades, a região de sinalização coestimuladora é humana ou é derivada de uma proteína humana. Em outras modalidades, a região de sinalização coestimuladora é ou inclui uma sequência mencionada em SEQ ID NO: 626 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 90% de identidade de sequência para a sequência mencionada em SEQ ID NO: 626. Em algumas modalidades , o ácido nucleico que codifica a região coestimuladora é ou inclui uma sequência mencionada em SEQ ID NO: 625 ou é uma sequência otimizada por códon e/ou sequência degenerada da mesma. Em algumas modalidades, o ácido nucleico que codifica a região de sinalização coestimuladora inclui a sequência mencionada em SEQ ID NO: 681. Em algumas modalidades, a região de sinalização coestimuladora está entre o domínio de transmembrana, e a região de sinalização intracelular. Em algumas modalidades, o domínio de transmembrana é ou inclui um domínio de transmembrana derivado de CD4, CD28 ou CD8. Em algumas modalidades, o domínio de transmembrana é ou inclui um domínio de transmembrana derivado de uma CD28. Em algumas modalidades, o domínio de transmembrana é humano ou é derivado de uma proteína humana. Em outras modalidades, o domínio de transmembrana é ou inclui uma sequência mencionada em SEQ ID NO: 624 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 90% de identidade de sequência para a SEQ ID NO: 624.

[00255] São fornecidos anticeptores quiméricos, compreendendo: (1) um domínio de ligação ao antígeno extracelular que se liga especificamente ao antígeno de maturação das células B humanas (BCMA), em que o domínio de ligação ao antígeno extracelular compreende: (i) uma cadeia pesada variável (V_H) compreendendo uma sequência de aminoácido possuindo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência

da região V_H da SEQ ID NO: 617; e (ii) uma região variável da cadeia leve (V_L) compreendendo uma sequência de aminoácidos com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência da região V_L de qualquer uma das SEQ ID NO: 618; (2) um espaçador mencionado na SEQ ID NO: 649 ou em que o ácido nucleico que codifica o espaçador é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 622; (3) um domínio de transmembrana, opcionalmente um domínio de transmembrana de uma CD28 humana; e (4) uma região de sinalização intracelular que compreende um domínio de sinalização citoplasmático de uma cadeia de CD3-zeta (CD3ζ) e um domínio de sinalização intracelular de uma molécula coestimuladora de células T. Também são fornecidos polinucleotídeos que codificam esse receptor de antígeno quimérico.

[00256] Em algumas modalidades, a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de região V_H de SEQ ID NO: 617; e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de região V_L de SEQ ID NO: 618; ou a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de SEQ ID NOS: 593, 594, e 595, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de SEQ ID NOS: 601, 602, e 603, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de SEQ ID NOS: 596, 597, e 595, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de SEQ ID NOS: 601, 602, e 603, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de SEQ ID NOS: 598, 599, e 595, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de SEQ ID NOS: 601, 602, e 603, respectivamente;

ou a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que comprendem a sequência de SEQ ID NOS: 611, 612, e 613, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprendem a sequência de SEQ ID NOS: 614, 615, e 603, respectivamente.

[00257] São fornecidos receptores de antígenos quiméricos, que compreendem: (1) um domínio de ligação ao antígeno extracelular que especificamente se liga ao antígeno de maturação de célula B humana (BCMA), em que o domínio de ligação ao antígeno extracelular compreende: uma região variável de cadeia pesada (V_H) que comprende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de região V_H de SEQ ID NO: 617; e a região leve variável (V_L) que comprende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de região V_L de SEQ ID NO: 618; ou a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de região V_H de SEQ ID NO: 617; e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de região V_L de SEQ ID NO: 618; ou a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que comprendem a sequência de SEQ ID NOS: 593, 594, e 595, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprendem a sequência de SEQ ID NOS: 601, 602, e 603, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que comprendem a sequência de SEQ ID NOS: 596, 597, e 595, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprendem a sequência de SEQ ID NOS: 601, 602, e 603, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que comprendem a sequência de SEQ ID NOS: 598, 599, e 595, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprendem a sequência de SEQ ID NOS: 601, 602, e 603, respectivamente; ou a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que comprendem a

sequência de SEQ ID NOS: 611, 612, e 613, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que comprendem a sequência de SEQ ID NOS: 614, 615, e 603, respectivamente; (2) um espaçador mencionado em SEQ ID NO: 649 ou em que o ácido nucleico que codifica o espaçador é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 622; (3) um domínio de transmembrana, opcionalmente um domínio de transmembrana de uma CD28 humana; e (4) uma região de sinalização intracelular que compreende um domínio de sinalização citoplasmático de uma cadeia de CD3-zeta humana (CD3ζ) e um domínio de sinalização intracelular de uma molécula coestimuladora de células T, opcionalmente a partir de uma 4-1BB humana ou uma CD28 humana. Também são fornecidos polinucleotídeos que codificam esse receptor de antígeno quimérico. Em algumas modalidades, o domínio de ligação ao antígeno extracelular compreende a sequência da região V_H da SEQ ID NO: 617, e a sequência da região V_L da SEQ ID NO: 618. Em algumas modalidades, o domínio de ligação ao antígeno de tal receptor, que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 478. Em algumas modalidades, outros domínios, regiões ou componentes do receptor de antígeno quimérico incluem quaisquer domínios, regiões ou componentes descritos aqui em.

4. Marcador substituto

[00258] Em algumas modalidades, o CAR inclui ainda um marcador substituto, como um marcador de superfície celular (por exemplo, um marcador de superfície celular truncado), que pode ser usado para confirmar a transdução ou modificação da célula para expressar o receptor. Por exemplo, em alguns aspectos, genes marcadores extrínsecos são utilizados em conexão com terapias celulares modificadas para permitir a detecção ou seleção de células e, em alguns casos, também para promover o suicídio celular pelo ADCC. Exemplos de genes marcadores incluem o receptor do fator de crescimento epidérmico

truncado (EGFRt), que pode ser coexpresso com um transgene de interesse (por exemplo, um CAR ou TCR) em células transduzidas (veja, por exemplo, Patente Norte-Americana No. 8,802,374). O EGFRt contém um epitopo reconhecido pelo anticorpo cetuximabe (Erbitux®). Por esse *motif*, o Erbitux® pode ser usado para identificar ou selecionar células que foram modificadas com a construção de EGFRt, inclusive em células também comodificadas com outro receptor recombinante, como um receptor de antígeno quimérico (CAR). Além disso, o EGFRt é comumente usado como um mecanismo de suicídio em conexão com terapias celulares. Em alguns aspectos, quando o EGFRt é coexpresso em células com um transgene de interesse (por exemplo, CAR ou TCR), ele pode ser direcionado pelo anticorpo monoclonal cetuximabe para reduzir ou esgotar as células modificadas por genes transferidos via ADCC (veja, Patente Norte-Americana No. 8.802.374 e Liu *et al.*, Nature Biotech. 2016 abril; 34 (4): 430-434). É importante ressaltar que o método de suicídio usando tEGFR requer disponibilidade do epitopo do anticorpo. Outro exemplo desse gene marcador é o antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) ou uma forma modificada do mesmo. O PSMA ou suas formas modificadas podem compreender uma sequência de aminoácidos ligados ou reconhecidos por uma molécula alvo de PSMA, como um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. As moléculas alvo de PSMA podem ser usadas para identificar ou selecionar células que foram modificadas com um PSMA ou construção modificado, inclusive em células também comodificadas com outro receptor recombinante, como um receptor de antígeno quimérico (CAR) aqui fornecido. Em alguns aspectos, o marcador inclui todo ou parte (por exemplo, forma truncada) de CD34, um receptor do fator de crescimento nervoso (NGFR), receptor do fator de crescimento epidérmico (por exemplo, EGFR) ou PSMA.

[00259] Marcadores substitutos exemplares podem incluir formas truncadas de polipeptídeos da superfície celular, como formas truncadas que não são funcionais e não transduzem ou não são capazes de transduzir um sinal ou um sinal normalmente transduzido pela forma completa do polipeptídeo da superfície celular, e/ou não são ou não são capazes de internalizar. Polipeptídeos de superfície celular truncados exemplares, incluindo formas truncadas de fatores de crescimento ou outros receptores, como um receptor do fator de crescimento epidérmico humano truncado 2 (tHER2), um receptor do fator de crescimento epidérmico truncado (tEGFR, sequência de tEGFR exemplar mencionada em SEQ ID NO: 11 ou 76) ou um antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) ou sua forma modificada. O tEGFR pode conter um epitopo reconhecido pelo anticorpo cetuximabe (Erbitux®) ou outro anticorpo terapêutico anti-EGFR ou molécula de ligação, que pode ser usado para identificar ou selecionar células que foram modificadas com a construção de tEGFR e uma proteína exógena codificada e/ou eliminar ou separar células que expressam a proteína exógena codificada. Veja, Patente Norte-Americana No. 8.802.374 e Liu *et al.*, Nature Biotech. Abril de 2016; 34 (4): 430-434). Em alguns aspectos, o marcador, por exemplo, marcador substituto, inclui todo ou parte (por exemplo, forma truncada) de CD34, um NGFR, uma CD19 ou uma CD19 truncado, por exemplo, uma CD19 não humano truncado ou receptor do fator de crescimento epidérmico (por exemplo, tEGFR). Em algumas modalidades, o marcador é ou compreende uma proteína fluorescente, como proteína fluorescente verde (GFP), proteína fluorescente verde melhorada (EGFP), como GFP super dobrável (sfGFP), proteína fluorescente vermelha (RFP), como tdTomato , mCherry, mStrawberry, AsRed2, DsRed ou DsRed2, proteína fluorescente ciana (CFP), proteína fluorescente verde azulada (BFP), proteína fluorescente azul melhorada (EBFP) e proteína fluorescente amare-

la (YFP) e suas variantes, incluindo variantes de espécies, variantes monoméricas e variantes otimizadas e/ou melhoradas por códons das proteínas fluorescentes. Em algumas modalidades, o marcador é ou compreende uma enzima, como uma luciferase, o gene lacZ de E. coli, fosfatase alcalina, fosfatase alcalina embrionária secretada (SEAP), cloranfenicol acetil transferase (CAT). Exemplos de genes repórteres emissores de luz incluem luciferase (luc), β-galactosidase, cloranfenicol acetiltransferase (CAT), β-glucuronidase (GUS) ou variantes dos mesmos.

[00260] Em algumas modalidades, o marcador é um marcador de seleção. Em algumas modalidades, o marcador de seleção é ou compreende um polipeptídeo que confere resistência a agentes ou fármacos exógenos. Em algumas modalidades, o marcador de seleção é um gene de resistência a antibióticos. Em algumas modalidades, o marcador de seleção é um gene de resistência a antibióticos que confere resistência a antibióticos a uma célula de mamífero. Em algumas modalidades, o marcador de seleção é ou compreende um gene de resistência à Puromicina, um gene de resistência à Higromicina, um gene de resistência à Blasticidina, um gene de resistência à Neomicina, um gene de resistência à Geneticina ou um gene de resistência à Zeocina ou uma forma modificada do mesmo.

[00261] Em algumas modalidades, o ácido nucleico que codifica o marcador está operacionalmente ligado a um polinucleotídeo que codifica para uma sequência ligante, como uma sequência ligante clivável, por exemplo, T2A. Veja, WO2014031687. Em algumas modalidades, a introdução de uma construção que codifica o CAR e marcador substituto, separada por um comutador de ribossoma T2A, pode expressar duas proteínas da mesma construção, de modo que o marcador substituto possa ser usado como um marcador para detectar células que expressam tal construção. Em algumas modalidades, o marcador

substituto e, opcionalmente, uma sequência de ligação, pode ser qualquer como descrito na publicação internacional no. WO2014031687. Por exemplo, o marcador pode ser um EGFR truncado (tEGFR) ou PSMA que está, opcionalmente, vinculado a uma sequência de ligante, como uma sequência de ligante clivável 2A (por exemplo, um ligante de clivagem T2A, P2A, E2A ou F2A, descrito em outra parte neste documento) Um polipeptídeo exemplar para um marcador substituto de EGFR truncado compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 634 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais de identidade de sequência da SEQ ID NO: 634. Em algumas modalidades, o espaçador é ou compreende uma sequência rica em glicina-serina ou outro ligante flexível, como ligantes flexíveis conhecidos.

[00262] Em algumas modalidades, o marcador é uma molécula, por exemplo, proteína da superfície celular, não encontrada naturalmente nas células T ou não encontrada naturalmente na superfície das células T ou em uma porção das mesmas.

[00263] Em algumas modalidades, a molécula é uma molécula não própria, por exemplo, proteína não própria, isto é, uma que não é reconhecida como "própria" pelo sistema imunológico do hospedeiro no qual as células serão transferidas adotivamente.

[00264] Em algumas modalidades, o marcador não tem função terapêutica e/ou produz outro efeito além de ser usado como marcador para engenharia genética, por exemplo, para selecionar células modificadas com sucesso. Em outras modalidades, o marcador pode ser uma molécula ou molécula terapêutica que exerce algum efeito desejado, como um ligante para uma célula a ser encontrada *in vivo*, como uma molécula de ponto de verificação imunoestimulador ou imunológico para melhorar e/ou diminuir as respostas das células após transfe-

rência adotiva e encontro com ligante.

[00265] Em alguns casos, os CARs são referidos como CARs de primeira, segunda e/ou terceira geração. Em alguns aspectos, um CAR de primeira geração é aquele que apenas fornece um sinal induzido pela cadeia de CD3 sobre ou em resposta à ligação ao antígeno; em alguns aspectos, um CAR de segunda geração é aquele que fornece esse sinal e sinal coestimulador, como um que inclui um domínio de sinalização intracelular de um receptor coestimulador como CD28 ou CD137; em alguns aspectos, um CAR de terceira geração em alguns aspectos é aquele que inclui múltiplos domínios coestimuladores de diferentes receptores coestimuladores.

[00266] Em algumas modalidades, o receptor de antígeno quimérico inclui uma porção extracelular contendo o anticorpo ou fragmento aqui descrito. Em alguns aspectos, o receptor de antígeno quimérico inclui uma porção extracelular contendo o anticorpo ou fragmento aqui descrito e um domínio de sinalização intracelular. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento inclui um scFv ou um anticorpo de domínio único compreendendo apenas a região V_H, e o domínio de sinalização intracelular contém um ITAM. Em alguns aspectos, o domínio de sinalização intracelular inclui um domínio de sinalização de uma cadeia zeta de uma cadeia de CD3-zeta (CD3ζ). Em algumas modalidades, o receptor de antígeno quimérico inclui um domínio de transmembrana ligando o domínio extracelular, e o domínio de sinalização intracelular. Em alguns aspectos, o domínio de transmembrana contém uma porção de transmembrana de CD28. O domínio extracelular, e a transmembrana podem ser ligados direta ou indiretamente. Em algumas modalidades, o domínio extracelular, e a transmembrana estão ligados por um espaçador, como qualquer um aqui descrito. Em algumas modalidades, o receptor de antígeno quimérico contém um domínio intracelular de uma molécula coestimuladora (por exemplo, molé-

cula coestimuladora de células T), como entre o domínio de transmembrana, e o domínio de sinalização intracelular. Em alguns aspectos, a molécula coestimuladora de células T é CD28 ou 4-1BB.

[00267] Em algumas modalidades, o domínio de transmembrana do receptor (por exemplo, CAR) é um domínio de transmembrana do CD28 humana ou uma variante do mesmo, por exemplo, um domínio de transmembrana de 27 aminoácidos de uma CD28 humana (nº de acesso: P10747,1). Em algumas modalidades, o domínio de sinalização intracelular compreende um domínio de sinalização coestimulador intracelular da CD28 humana ou sua variante funcional, como um domínio de 41 aminoácidos e/ou um domínio com uma substituição de LL a GG nas posições 186-187 de uma proteína CD28 nativa. Em algumas modalidades, o domínio intracelular compreende um domínio de sinalização coestimulador intracelular de 4-1BB ou uma variante funcional do mesmo, como um domínio citoplasmático de 42 aminoácidos de uma 4-1BB humana (Nº de acesso Q07011,1). Em algumas modalidades, o domínio de sinalização intracelular compreende um domínio de sinalização estimuladora de CD3 zeta humano ou uma variante funcional do mesmo, como um domínio citoplasmático 112 AA da isoforma 3 de CD3ζ humana (nº de acesso: P20963,2) ou um domínio de sinalização de CD3 zeta como descrito na Patente Norte-Americana No.: 7.446.190.

[00268] Por exemplo, em algumas modalidades, o CAR inclui um anticorpo de BCMA ou fragmento, como qualquer um dos anticorpos de BCMA humanos, incluindo sdAbs e scFvs, aqui descritos, um espaçador como qualquer espaçador contendo articulações de Ig, um domínio de transmembrana CD28 , um domínio de sinalização intracelular de CD28 e um domínio de sinalização de CD3 zeta. Em algumas modalidades, o CAR inclui o anticorpo de BCMA ou fragmento, como qualquer um dos anticorpos de BCMA humanos, incluindo sdAbs e

scFvs aqui descritos, um espaçador como qualquer espaçador que contenha articulação de Ig, um domínio de transmembrana CD28, um domínio de sinalização intracelular de 4-1BB e um domínio de sinalização de CD3 zeta. Em algumas modalidades, essas construções de CAR incluem ainda um elemento de salto ribossômico T2A e/ou uma sequência de tEGFR, por exemplo, a jusante do CAR.

[00269] Em certas modalidades, moléculas de ligação multiespecíficas, por exemplo, receptores quiméricos multiespecíficos, como CARs multiespecíficos, podem conter qualquer um dos anticorpos multiespecíficos, incluindo, por exemplo, anticorpos biespecíficos, anticorpos multiespecíficos de cadeia única, por exemplo, diacorpos, triacorpos e tetracorpos, di-scFvs em tandem e tri-scFvs em tandem, como os descritos acima na Seção I.A.

B. Aspectos exemplares

[00270] Em alguns aspectos, os anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno, nos CARs fornecidos, têm um ou mais recursos funcionais especificados, como propriedades de ligação, incluindo o reconhecimento ou a ligação a epitopos específicos, como epitopos que são semelhantes ou se sobrepõem a aqueles especificamente ligados por outros anticorpos, como anticorpos de referência, ou epitopos diferentes daqueles especificamente ligados por outros anticorpos, como anticorpos de referência, a capacidade de competir pela ligação com outros anticorpos, como anticorpos de referência e/ou afinidades de ligação específicas. Em outras modalidades, os anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno, nos CARs fornecidos, reconhecem, como reconhecem especificamente, ou se ligam, por exemplo, se ligam especificamente, a epitopos que são diferentes ou não se sobrepõem àqueles especificamente ligados por outros anticorpos como anticorpos de referência. Por exemplo, os epitopos especificamente ligados pelos anticorpos, nos CARs fornecidos, são diferentes daqueles

especificamente ligados por outros anticorpos, como os anticorpos de referência. Em algumas modalidades, os anticorpos e seus fragmentos de ligação ao antígeno não competem diretamente, ou competem em menor grau, com a ligação com outros anticorpos, como os anticorpos de referência.

[00271] Em algumas modalidades, os anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno reconhecem ou se ligam especificamente à proteína de BCMA. Em qualquer uma das modalidades, um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, nos CARs fornecidos, que reconhecem especificamente o BCMA, liga-se especificamente ao BCMA. Em algumas modalidades aqui fornecidas, a proteína de BCMA refere-se ao BCMA humano, uma proteína de BCMA de camundongo ou um não humano proteína de BCMA de primata (por exemplo, macaco cinomolgo). Em algumas modalidades de qualquer uma das modalidades aqui, a proteína de BCMA refere-se à proteína de BCMA humano. A observação de que um anticorpo ou outra molécula de ligação se liga à proteína de BCMA ou se liga especificamente à proteína de BCMA não significa necessariamente que se liga a uma proteína de BCMA de todas as espécies. Por exemplo, em algumas modalidades, características de ligação à proteína de BCMA, como a capacidade de se ligar especificamente a ela e/ou competir pela ligação a um anticorpo de referência e/ou se ligar a uma afinidade específica ou competir em um determinado grau , em algumas modalidades, refere-se à capacidade em relação a uma proteína de BCMA humano, e o anticorpo pode não ter esse recurso em relação a uma proteína de BCMA de outra espécie, como camundongo.

[00272] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno se liga a uma proteína de BCMA de mamífero, incluindo variantes de ocorrência natural de BCMA, como certas variantes de ligação ou variantes alélicas.

[00273] Em algumas modalidades, os anticorpos se ligam especificamente à proteína de BCMA humano, como um epitopo ou região da proteína de BCMA humano, como a proteína de BCMA humano que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 367 (GenBank No. BAB60895,1), ou SEQ ID NO: 368 (NCBI NP_001183,2) ou uma variante alélica ou variante de ligação da mesma. Em uma forma de realização, a proteína de BCMA humano é codificada por uma variante de transcrição ou é uma isoforma que possui a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 369. Em algumas modalidades, os anticorpos se ligam à proteína de BCMA do macaco cinomolgo, como a proteína de BCMA do macaco cinomolgo mencionada em SEQ ID NO: 371 (GenBank No. EHH60172,1). Em algumas modalidades, os anticorpos se ligam ao BCMA humano, mas não se ligam ou se ligam em um nível ou grau ou afinidade mais baixo à proteína de BCMA do macaco cinomolgo, tal como a proteína de BCMA do macaco cinomolgo mencionada em SEQ ID NO: 371 (GenBank No. EHH60172,1). Em algumas modalidades, os anticorpos não se ligam ou se ligam em um nível ou grau ou afinidade mais baixo à proteína de BCMA de camundongo, como a proteína de BCMA de camundongo mencionada em SEQ ID NO: 370 (NCBI NP_035738,1). Em algumas modalidades, os anticorpos se ligam à proteína de BCMA de camundongo, como a proteína de BCMA de camundongo mencionada em SEQ ID NO: 370 (NCBI NP_035738,1). Em algumas modalidades, os anticorpos se ligam à proteína de BCMA de camundongo, com menor afinidade do que sua ligação a uma proteína de BCMA humano e/ou a uma proteína de BCMA de macaco cinomolgo. Em algumas modalidades, os anticorpos se ligam à proteína de BCMA de camundongo e/ou a uma proteína de BCMA de macaco cinomolgo com menor afinidade do que sua ligação a uma proteína de BCMA humano. Em algumas modalidades, os anticorpos se ligam à proteína de BCMA de camun-

dongo e/ou a uma proteína de BCMA de macaco cinomolgo com afinidade de ligação semelhante em comparação à sua ligação a uma proteína de BCMA humano.

[00274] Em algumas modalidades, o domínio de ligação ao antígeno fornecido ou CAR exibe ligação preferencial ao BCMA ligado à membrana em comparação ao BCMA solúvel. Em algumas modalidades, o domínio de ligação ao antígeno fornecido ou CAR exibe maior afinidade de ligação ao BCMA ligado à membrana em comparação ao BCMA solúvel.

[00275] Em uma forma de realização, a extensão da ligação de um anticorpo anti-BCMA ou domínio de ligação ao antígeno ou CAR a uma proteína não BCMA não relacionada, como uma proteína de BCMA não humano ou outra proteína não BCMA, é menor do que a ou cerca de 10% da ligação do anticorpo ou domínio de ligação ao antígeno ou CAR à proteína de BCMA humano ou BCMA ligado à membrana humana medidos, por exemplo, por um radioimunoensaio (RIA). Em algumas modalidades, entre os anticorpos ou domínios de ligação ao antígeno nos CARs fornecidos, estão anticorpos ou domínios de ligação ao antígeno ou CARs nos quais a ligação à proteína de BCMA de camundongo é menor ou igual a ou cerca de 10% da ligação do anticorpo à proteína de BCMA humano. Em algumas modalidades, entre os anticorpos ou domínios de ligação ao antígeno nos CARs fornecidos, estão os anticorpos nos quais a ligação à proteína de BCMA do macaco cinomolgo é menor ou igual a ou cerca de 10% da ligação do anticorpo à proteína de BCMA humano. Em algumas modalidades, entre os anticorpos ou domínios de ligação ao antígeno nos CARs fornecidos, há anticorpos nos quais a ligação à proteína de BCMA de macaco cinomolgo e/ou uma proteína de BCMA de camundongo é semelhante ou cerca de a mesma que a ligação do anticorpo à proteína de BCMA humano . Em algumas modalidades, entre os anticorpos ou

domínios de ligação ao antígeno nos CARs fornecidos, estão anticorpos ou domínios de ligação ao antígeno ou CARs nos quais a ligação à proteína solúvel de BCMA é menor ou igual a cerca de 10% da ligação do anticorpo à proteína de BCMA ligada à membrana.

[00276] Em algumas modalidades, o anticorpo liga-se especificamente e/ou compete pela ligação a ele com um anticorpo de referência e/ou liga-se a uma afinidade específica ou compete em um determinado grau a uma proteína de BCMA, por exemplo, BCMA humano, proteína de BCMA de camundongo ou uma proteína de BCMA de primata não humano (por exemplo, macaco cinomolgo).

[00277] Em algumas modalidades, os anticorpos, nos CARs fornecidos, são capazes de se ligar à proteína de BCMA, como a proteína de BCMA humano, com pelo menos uma certa afinidade, conforme medido por qualquer um de vários métodos conhecidos. Em algumas modalidades, a afinidade é representada por uma constante de dissociação de equilíbrio (K_D); em algumas modalidades, a afinidade é representada por EC_{50}.

[00278] Uma variedade de ensaios é conhecida por avaliar a afinidade de ligação e/ou determinar se uma molécula de ligação (por exemplo, um anticorpo ou seu fragmento) se liga especificamente a um ligante específico (por exemplo, um antígeno, como uma proteína de BCMA). Está dentro do nível de alguém versado na técnica determinar a afinidade de ligação de uma molécula de ligação, por exemplo, um anticorpo, para um antígeno, por exemplo, BCMA, como BCMA humano ou BCMA humano ou BCMA de cinomolgo ou BCMA de camundongo, como o uso de qualquer um de um número de ensaios de ligação que são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, em algumas modalidades, um instrumento BIAcore® pode ser usado para determinar a cinética de ligação e constantes de um complexo entre duas proteínas (por exemplo, um anticorpo ou fragmento do mesmo e um antí-

geno, como uma proteína de BCMA), usando análise de ressonância de plasmônio superfícial (SPR) (veja, por exemplo, Scatchard *et al.*, *Ann. NY Acad. Sci*. 51: 660, 1949; Wilson, *Science* 295: 2103, 2002; Wolff *et al.*, *Cancer Res*. 53: 2560, 1993; e Patentes Norte-Americanas Nos. 5.283.173, 5.468.614, ou equivalente).

[00279] A SPR mede alterações na concentração de moléculas na superfície do sensor, à medida que as moléculas se ligam ou se dissociam da superfície. A mudança no sinal de SPR é diretamente proporcional à mudança na concentração de massa próxima à superfície, permitindo assim a medição da cinética de ligação entre duas moléculas. A constante de dissociação para o complexo pode ser determinada pelo monitoramento de alterações no índice de refração em relação ao tempo em que o tampão é passado sobre o chip. Outros ensaios adequados para medir a ligação de uma proteína a outra incluem, por exemplo, imunoensaios, como ensaios imunoabsorventes ligados a enzimas (ELISA) e radioimunoensaios (RIA), ou determinação da ligação, monitorando a alteração nas propriedades espectroscópicas ou ópticas das proteínas através de fluorescência, absorção de UV, dicroísmo circular ou ressonância magnética nuclear (RMN). Outros ensaios exemplares incluem, porém, não estão limitados a, Western blot, ELISA, ultracentrifugação analítica, espectroscopia, citometria de fluxo, sequenciação e outros métodos para detecção de polinucleotídeos expressos ou ligação de proteínas.

[00280] Em algumas modalidades, a molécula de ligação, por exemplo, anticorpo ou fragmento do mesmo ou domínio de ligação ao antígeno de um CAR, liga-se, como especificamente se liga, a um antígeno, por exemplo, uma proteína de BCMA ou um epitopo nela, com uma afinidade ou KA (isto é, uma constante de associação de equilíbrio de uma interação de ligação específica com unidades de 1/M; igual à relação da taxa on [k_{on} ou k_a], e a taxa off [k_{off} ou k_d] para essa

reação de associação, assumindo interação bimolecular) igual ou maior a 10^5 M^{-1}. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento do mesmo ou domínio de ligação ao antígeno de um CAR exibe uma afinidade de ligação para o epitopo peptídico com uma K_D (isto é, uma constante de dissociação de equilíbrio de uma interação de ligação específica com unidades de M; igual à relação da taxa off [k_{off} ou k_d] à taxa on [k_{on} ou k_a] para esta reação de associação, assumindo interação bimolecular) igual ou menor que 10^{-5} M. Por exemplo, a constante de dissociação de equilíbrio K_D varia de 10^{-5} M a 10^{-13} M, como 10^{-7} M a 10^{-11} M, 10^{-8} M a 10^{-10} M ou 10^{-9} M a 10^{-10} M. A taxa on (constante da taxa de associação; k_{on} ou k_a; unidades de 1/Ms), e a taxa off (constante da taxa de dissociação; k_{off} ou k_d; unidades de 1/s) podem ser determinadas usando qualquer um dos métodos de ensaio conhecidos na técnica, por exemplo, ressonância de plasmônio superfícial (SPR).

[00281] Em algumas modalidades, a afinidade de ligação (EC_{50}) e/ou a constante de dissociação do anticorpo (por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno) ou domínio de ligação ao antígeno de um CAR para a proteína de BCMA, como a proteína de BCMA humano, é de ou de cerca de 0,01 nM a cerca de 500 nM, de ou de cerca de 0,01 nM a cerca de 400 nM, de ou de cerca de 0,01 nM a cerca de 100 nM, de ou de cerca de 0,01 nM a cerca de 50 nM, de ou de cerca de 0,01 nM a cerca de 10 nM, de ou de cerca de 0,01 nM a cerca de 1 nM, de ou de cerca de 0,01 nM a cerca de 0,1 nM, é de ou de cerca de 0,1 nM a cerca de 500 nM, de ou de cerca de 0,1 nM a cerca de 400 nM, de ou de cerca de 0,1 nM a cerca de 100 nM, de ou de cerca de 0,1 nM a cerca de 50 nM, de ou de cerca de 0,1 nM a cerca de 10 nM, de ou de cerca de 0,1 nM a cerca de 1 nM, de ou de cerca de 0,5 nM a cerca de 200 nM, de ou de cerca de 1 nM a cerca de 500 nM, de ou de cerca de 1 nM a cerca de 100 nM, de ou de cerca de 1 nM a cerca de 50 nM, de ou de cerca de 1 nM a cerca de 10 nM, de ou de ut 2 nM a cerca de 50

nM, de ou de cerca de 10 nM a cerca de 500 nM, de ou de cerca de 10 nM a cerca de 100 nM, de ou de cerca de 10 nM a cerca de 50 nM, de ou de cerca de 50 nM a cerca de 500 nM, de ou de cerca de 50 nM a cerca de 100 nM ou de ou de cerca de 100 nM a cerca de 500 nM. Em certas modalidades, a afinidade de ligação (EC_{50}) e/ou a constante de dissociação de equilíbrio, K_D, do anticorpo para uma proteína de BCMA, como a proteína de BCMA humano, é igual ou inferior a cerca de 400 nM, 300 nM, 200 nM, 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM ou 1 nM ou menos. Em algumas modalidades, os anticorpos se ligam a uma proteína de BCMA, como a proteína de BCMA humano, com uma afinidade de ligação subnanomolar, por exemplo, com uma afinidade de ligação menor que cerca de 1 nM, como menor que cerca de 0,9 nM, cerca de 0,8 nM, cerca de 0,7 nM, cerca de 0,6 nM, cerca de 0,5 nM, cerca de 0,4 nM, cerca de 0,3 nM, cerca de 0,2 nM ou cerca de 0,1 nM ou menos.

[00282] Em algumas modalidades, a afinidade de ligação pode ser classificada como alta afinidade ou baixa afinidade. Em alguns casos, a molécula de ligação (por exemplo, anticorpo ou seu fragmento) ou domínio de ligação ao antígeno de um CAR que exibe ligação de afinidade baixa a moderada exibe um KA de até $10^{7}\ M^{-1}$, até $10^{6}\ M^{-1}$, até $10^{5}\ M^{-1}$. Em alguns casos, uma molécula de ligação (anticorpo ou fragmento do mesmo) que exibe alta ligação de afinidade a um epitopo específico interage com esse epitopo com uma KA de pelo menos $10^{7}\ M^{-1}$, pelo menos $10^{8}\ M^{-1}$, pelo menos $10^{9}\ M^{-1}$, pelo menos $10^{10}\ M^{-1}$, pelo menos $10^{11}\ M^{-1}$, pelo menos $10^{12}\ M^{-1}$ ou pelo menos $10^{13}\ M^{-1}$. Em algumas modalidades, a afinidade de ligação (EC_{50}) e/ou a constante de dissociação de equilíbrio, K_D, da molécula de ligação, por exemplo, anticorpo anti-BCMA ou seu fragmento ou domínio de ligação ao antí-

geno de um CAR, a uma proteína de BCMA, é de ou de cerca de 0,01 nM a cerca de 1 μM, 0,1 nM a 1 μM, 1 nM a 1 μM, 1 nM a 500 nM, 1 nM a 100 nM, 1 nM a 50 nM, 1 nM a 10 nM, 10 nM a 500 nM, 10 nM a 100 nM, 10 nM a 50 nM, 50 nM a 500 nM, 50 nM a 100 nM ou 100 nM a 500 nM. Em certas modalidades, a afinidade de ligação (EC_{50}) e/ou a constante de dissociação da constante de dissociação de equilíbrio, K_D, da molécula de ligação, por exemplo, anticorpo anti-BCMA ou seu fragmento ou domínio de ligação ao antígeno de um CAR, a uma proteína de BCMA, é igual ou inferior a 1 μM, 500 nM, 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM ou 1 nM ou menos. O grau de afinidade de um anticorpo específico pode ser comparado com a afinidade de um anticorpo conhecido, como um anticorpo de referência.

[00283] Em algumas modalidades, a afinidade de ligação de uma molécula de ligação, como um anticorpo anti-BCMA ou domínio de ligação ao antígeno de um CAR, para diferentes antígenos, por exemplo, proteínas de BCMA de diferentes espécies pode ser comparada para determinar a reatividade cruzada da espécie. Por exemplo, a reatividade cruzada de espécies pode ser classificada como alta reatividade cruzada ou baixa reatividade cruzada. Em algumas modalidades, a constante de dissociação de equilíbrio, K_D, para diferentes antígenos, por exemplo, proteínas de BCMA de diferentes espécies, como humano, macaco cinomolgo ou camundongo, pode ser comparada para determinar a reatividade cruzada das espécies. Em algumas modalidades, a reatividade cruzada de espécies de um anticorpo anti-BCMA ou domínio de ligação ao antígeno de um CAR pode ser alta, por exemplo, o anticorpo anti-BCMA se liga ao BCMA humano e uma variante da espécie de BCMA em um grau semelhante, por exemplo, a relação de K_D para BCMA humano e K_D para a variante de espécie de

BCMA é ou é de cerca de 1. Em algumas modalidades, a reatividade cruzada de espécies de um anticorpo anti-BCMA ou domínio de ligação ao antígeno de um CAR pode ser baixa, por exemplo, o anticorpo anti-BCMA possui alta afinidade pelo BCMA humano, mas baixa afinidade pela variante BCMA da espécie ou vice-versa. Por exemplo, a relação de K_D para a variante da espécie de BCMA e K_D para o BCMA humano é superior a 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 1000 , 2000 ou mais, e o anticorpo anti-BCMA tem baixa reatividade cruzada entre espécies. O grau de reatividade cruzada de espécies pode ser comparado com a reatividade cruzada de espécies de um anticorpo conhecido, como um anticorpo de referência.

[00284] Em algumas modalidades, a afinidade de ligação do anticorpo anti-BCMA ou domínio de ligação ao antígeno de um CAR, para forma diferente ou tipo topológico de antígenos, por exemplo, proteína de BCMA solúvel em comparação com a afinidade de ligação a um BCMA ligado à membrana, para determinar a ligação preferencial ou afinidade relativa para uma forma ou tipo topológico específico. Por exemplo, em alguns aspectos, os anticorpos anti-BCMA ou domínios de ligação ao antígeno fornecidos podem exibir ligação preferencial ao BCMA ligado à membrana em comparação ao BCMA solúvel e/ou exibir maior afinidade de ligação ao BCMA ligado à membrana em comparação ao BCMA solúvel. Em algumas modalidades, a constante de dissociação de equilíbrio, K_D, para diferentes formas ou tipos topológicos de proteínas de BCMA, pode ser comparada para determinar a ligação preferencial ou a afinidade de ligação relativa. Em algumas modalidades, a ligação preferencial ou afinidade relativa a um BCMA ligado à membrana em comparação ao BCMA solúvel pode ser alta. Por exemplo, em alguns casos, a relação de K_D para BCMA solúvel, e a K_D para BCMA ligado à membrana é superior a 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 1000, 2000 ou mais, e o domínio

de ligação ao anticorpo ou ao antígeno se liga preferencialmente ou possui uma maior afinidade de ligação ao BCMA ligado à membrana. Em alguns casos, a relação de K_A para BCMA ligado à membrana e de K_A para BCMA solúvel é superior a 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 1000, 2000 ou mais, e o domínio de ligação ao anticorpo ou ao antígeno se liga preferencialmente ou possui uma maior afinidade de ligação ao BCMA ligado à membrana. Em alguns casos, o anticorpo ou o domínio de ligação ao antígeno do CAR liga BCMA solúvel e BCMA ligado à membrana em um grau semelhante, por exemplo, a relação de K_D para BCMA solúvel e K_D para BCMA ligado à membrana é ou é de cerca de 1. Em alguns casos, o anticorpo ou o domínio de ligação ao antígeno do CAR se liga ao BCMA solúvel e ao BCMA ligado à membrana em um grau semelhante, por exemplo, a relação de K_A para BCMA solúvel e K_A para BCMA ligado à membrana é ou é cerca de 1. O grau de ligação preferencial ou afinidade relativa para BCMA ligado à membrana ou BCMA solúvel pode ser comparado com o de um anticorpo conhecido, como um anticorpo de referência.

[00285] Em algumas modalidades, os anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno, nos CARs fornecidos, se ligam em um grau semelhante a uma proteína de BCMA humano e uma proteína de BCMA não humano ou outras proteínas não BCMA. Por exemplo, em algumas modalidades, os anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno ou o domínio de ligação ao antígeno de um CAR se ligam a uma proteína de BCMA humano, como a proteína de BCMA humano que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 367 (GenBank No. BAB60895,1), ou SEQ ID NO: 368 (NCBI NP_001183,2) ou uma variante alélica ou variante de ligação, com uma constante de dissociação de equilíbrio (K_D), e a um BCMA não humano, como um BCMA de macaco cinomolgo, como a proteína de

BCMA do macaco cinomolgo mencionada em SEQ ID NO: 371 (GenBank No. EHH60172,1), com uma K_D semelhante, ou cerca de o mesmo, ou com menos de 2 vezes de diferença, ou com menos de 5 vezes de diferença.

[00286] Em algumas modalidades, os anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno, nos CARs fornecidos, se ligam em um grau semelhante a uma proteína de BCMA solúvel, e a uma proteína de BCMA ligada à membrana, com uma constante de dissociação de equilíbrio (K_D) que é semelhante ou quase o mesmo ou menor que 2 vezes de diferença ou menor que 5 vezes de diferença.

[00287] Por exemplo, em algumas modalidades, os anticorpos, nos CARs fornecidos ou em seus fragmentos de ligação ao antígeno, se ligam a um BCMA humano com uma K_D de cerca de ou menos do que cerca de 1 μM, 500 nM, 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM ou 1 nM ou menos e liga-se a um BCMA de macaco cinomolgo com uma K_D de cerca de ou menos que a ou cerca de 1 μM, 500 nM, 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM ou 1 nM ou menos. Em algumas modalidades, os anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno se ligam a uma proteína de BCMA de camundongo com uma K_D de cerca de ou menos que cerca de 1 μM, 500 nM, 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM ou 1 nM ou menos. Em algumas modalidades, os anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno, nos CARs fornecidos, se ligam a um BCMA humano, a um BCMA de macaco cinomolgo, e a um BCMA de camundongo com alta afinidade. Em algumas modalidades, os anticorpos ou

seus fragmentos de ligação ao antígeno se ligam a um BCMA humano e ao BCMA de macaco cinomolgo com alta afinidade, e a um BCMA de camundongo com baixa afinidade. Em algumas modalidades, os anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno se ligam a um BCMA humano e BCMA de outras espécies, ou outras variantes da proteína de BCMA, com alta afinidade.

[00288] Em algumas modalidades, a capacidade total de ligação ($R_{máx}$), medida usando condições específicas de ressonância de plasmônio superficial (SPR), é usada para determinar a abilidade ou capacidade de ligação do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno ao antígeno, por exemplo, uma proteína de BCMA, como uma proteína de BCMA humano. Para análise de SPR, o "ligante" é a molécula alvo imobilizada na superfície do sensor, por exemplo, uma proteína de BCMA, e o "analisado" é a molécula testada, por exemplo, anticorpo, para ligação ao "ligante". Por exemplo, o "analisado" pode ser qualquer um dos anticorpos, ou seus fragmentos de ligação ao antígeno, que se liga a uma proteína de BCMA. Para um par de ligante e analisado particular no SPR, o $R_{máx}$ pode ser determinado assumindo um modelo de estequiometria de ligação 1:1, para uma condição específica. A capacidade de ligação ($R_{máx}$) foi determinada usando a seguinte fórmula: $R_{máx}$ (RU) = (peso molecular do analisado)/(peso molecular do ligante) × nível de ligante imobilizado (RU). Por exemplo, em condições particulares de SPR, a $R_{máx}$ de ligação entre qualquer anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno e uma proteína de BCMA, como uma BCMA humano ou uma BCMA de cinomolgo, é de pelo menos ou pelo menos cerca de 50 unidades de ressonância (RU), como cerca de 25 RU, 20 RU, 15 RU, 10 RU, 5 RU ou 1 RU.

[00289] Em algumas modalidades, os anticorpos, como os anticorpos humanos, no CAR fornecido, se ligam especificamente a um epitopo ou região específica da proteína de BCMA, como geralmente um

epitopo ou região extracelular. A proteína de BCMA é uma proteína de 184 aminoácidos com membrana de tipo III que contém um domínio extracelular, um domínio de transmembrana e um domínio citoplasmático. Com referência a uma sequência de aminoácidos de BCMA humano mencionada em SEQ ID NO: 367, o domínio extracelular corresponde aos aminoácidos 1-54, os aminoácidos 55-77 correspondem ao domínio de transmembrana e os aminoácidos 78-184 correspondem ao domínio citoplasmático.

[00290] Entre os CARs fornecidos estão CARs que exibem atividade ou sinalização dependente de antígeno, ou seja, atividade de sinalização que está mensurável ausente ou a níveis de base na ausência de antígeno, por exemplo, BCMA. Assim, em alguns aspectos, desde que os CARs não exibam, ou exibam não mais que base ou um nível tolerável ou baixo de sinalização tônica ou atividade independente de antígeno ou sinalização na ausência de antígeno, por exemplo, BCMA, estando presente. Em algumas modalidades, as células de expressão de CAR anti-BCMA fornecidas exibem atividade ou função biológica, incluindo atividade citotóxica, produção de citocinas e capacidade de proliferar.

[00291] Em algumas modalidades, a atividade biológica ou a atividade funcional de um receptor quimérico, como a atividade citotóxica, pode ser medida usando qualquer um de vários métodos conhecidos. A atividade pode ser avaliada ou determinada *in vitro* ou *in vivo*. Em algumas modalidades, a atividade pode ser avaliada uma vez que as células são administradas ao indivíduo (por exemplo, humano). Os parâmetros para avaliar incluem a ligação específica de uma célula T modificada ou natural ou outra célula imune ao antígeno, por exemplo, *in vivo*, por exemplo, por imagem ou *ex vivo*, por exemplo, por ELISA ou citometria de fluxo. Em certas modalidades, a capacidade das células modificadas para destruir as células alvo pode ser medida usando

qualquer método adequado conhecido na técnica, como ensaios de citotoxicidade descritos em, por exemplo, Kochenderfer *et al.*, J. Immunotherapy, 32 (7): 689-702 (2009) e Herman *et al.* J. Immunological Methods, 285 (1): 25-40 (2004). Em certas modalidades, a atividade biológica das células também pode ser medida testando a expressão e/ou secreção de certas citocinas, como interleucucina-2 (IL-2), interferon-gama (IFNγ), interleucina-4 (IL- 4), TNF-alfa (TNFα), interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10), interleucina-12 (IL-12), fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), CD107a e/ou TGF-beta (TGFβ). Os ensaios para medir citocinas são bem conhecidos na técnica e incluem, porém, não estão limitados a, ELISA, manchamento intracelular de citocinas, matriz de contas citométricas, RT-PCR, ELISPOT, citometria de fluxo e bioensaios nos quais as células responsivas à citocina relevante são testadas quanto à capacidade de resposta (por exemplo, proliferação) na presença de uma amostra de teste. Em alguns aspectos, a atividade biológica é medida pela avaliação do resultado clínico, como redução na sobrecarga ou carga do tumor.

[00292] Em alguns aspectos, uma linhagem de célula repórter pode ser empregada para monitorar a atividade independente de antígeno e/ou a sinalização tônica através de células de expressão de CAR anti-BCMA. Em algumas modalidades, uma linhagem de células T, como uma linhagem de célula de Jurkat, contém uma molécula repórter, como uma proteína fluorescente ou outra molécula detectável, como uma proteína fluorescente vermelha, expressa sob o controle dos elementos reguladores da transcrição endógena Nur77. Em algumas modalidades, a expressão do repórter Nur77 é uma célula intrínseca e dependente da sinalização através de um repórter recombinante contendo um sinal de ativação primário em uma célula T, um domínio de sinalização de um componente do receptor de célula T (TCR) e/ou um

domínio de sinalização compreendendo um *motif* de ativação à base de tirosina (ITAM) de imunoreceptores, como uma cadeia de CD3ζ. A expressão de Nur77 geralmente não é afetada por outras vias de sinalização, como sinalização de citocinas ou sinalização de receptor *toll-like* (TLR), que podem atuar de maneira extrínseca celular e podem não depender da sinalização através do receptor recombinante. Assim, apenas células que expressam o receptor recombinante exógeno, por exemplo, O CAR anti-BCMA, contendo as regiões de sinalização apropriadas, é capaz de expressar Nur77 por estimulação (por exemplo, ligação do antígeno específico). Em alguns casos, a expressão de Nur77 também pode mostrar uma resposta dependente da dose à quantidade de estimulação (por exemplo, antígeno).

[00293] Em algumas modalidades, os CARs anti-BCMA fornecidos exibem expressão melhorada na superfície das células, como em comparação a um CAR alternativo que possui uma sequência de aminoácidos idêntica, mas que é codificada por um sítio de não ligação eliminado e/ou um sequência de nucleotídeos otimizada por códon. Em algumas modalidades, a expressão do receptor recombinante na superfície da célula pode ser avaliada. Os métodos para determinar a expressão do receptor recombinante na superfície da célula podem incluir o uso de anticorpos específicos para o receptor de antígeno quimérico (CAR) (por exemplo, Brentjens *et al.*, Sci. Transl. Med. 2013 Mar; 5 (177): 177ra38), Proteína L (Zheng *et al.*, J. Transl. Med. 2012 fev; 10:29), marcadores epitópicos e anticorpos monoclonais que se ligam especificamente a um polipeptídeo de CAR (veja, Pub. de pedido de patente internacional No. WO2014190273). Em algumas modalidades, a expressão do receptor recombinante na superfície da célula, por exemplo, célula T primária, pode ser avaliada, por exemplo, por citometria de fluxo, usando moléculas de ligação que podem se ligar ao receptor recombinante ou a uma porção dele que pode ser detecta-

do. Em algumas modalidades, as moléculas de ligação usadas para detectar a expressão do receptor recombinante um anticorpo anti-idiotípico, por exemplo, um anticorpo agonista anti-idiotípico específico para um domínio de ligação, por exemplo, scFv ou uma porção do mesmo. Em algumas modalidades, a molécula de ligação é ou compreende um antígeno morto, por exemplo, antígeno expresso de forma recombinante.

C. Anticorpos multiespecíficos

[00294] Em certas modalidades, as moléculas de ligação ao BCMA, por exemplo, anticorpos ou polipeptídeos, como receptores quiméricos contendo os mesmos, são multiespecíficos. Entre as moléculas de ligação multiespecíficas estão anticorpos multiespecíficos, incluindo, por exemplo, anticorpos biespecíficos. Parceiros de ligação multiespecíficos, por exemplo, anticorpos, têm especificidades de ligação para pelo menos dois sítios diferentes, que podem estar no mesmo ou em antígenos diferentes. Em certas modalidades, uma das especificidades de ligação é para BCMA, e a outra é para outro antígeno. Em algumas modalidades, moléculas de ligação adicionais se ligam e/ou reconhecem um terceiro ou mais antígenos. Em certas modalidades, os anticorpos biespecíficos podem se ligar a dois epitopos diferentes de BCMA. Anticorpos biespecíficos também podem ser utilizados para localizar agentes citotóxicos em células de expressão de BCMA. Os anticorpos biespecíficos podem ser preparados como anticorpos completos ou fragmentos de anticorpos. Entre os anticorpos multiespecíficos estão os anticorpos multiespecíficos de cadeia única, por exemplo, diacorpos, triacorpos e tetracorpos, di-scFvs em tandem e tri-scFvs em tandem. Também são fornecidos receptores quiméricos multiespecíficos, como CARs multiespecíficos, contendo os anticorpos (por exemplo, fragmentos de ligação ao antígeno). Também são fornecidas células multiespecíficas contendo os anticorpos ou polipeptídeos, incluindo

os mesmos, como células contendo uma proteína da superfície celular incluindo o anticorpo anti-BCMA e uma proteína adicional da superfície celular, como um receptor quimérico adicional, que se liga a um antígeno diferente ou a um epitopo diferente no BCMA.

[00295] Exemplos de antígenos incluem antígenos específicos de células B, outros antígenos específicos de tumores, como antígenos expressos especificamente ou associados a uma leucemia (por exemplo, leucemia de células B), linfoma (por exemplo, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, etc.) ou um mieloma, por exemplo, um mieloma múltiplo (MM), uma malignidade das células plasmáticas (por exemplo, plasmocitoma). Por exemplo, os antígenos incluem aqueles expressos especificamente ou associados à leucemia linfocítica crônica de células B (CLL), um linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica aguda (ALL), linfoma de Burkitt (por exemplo, linfoma endêmico de Burkitt ou linfoma esporádico de Burkitt), linfoma de células de revestimento (MCL), câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), leucemia mieloide crônica (ou mielógena) (CML), leucemia de células pilosas (HCL), linfoma linfocítico pequeno (SLL), Linfoma da zona marginal, linfoma de Hodgkin (HL), linfoma não Hodgkin (NHL), linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), linfoma folicular refratário, macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma folicular, linfoma de células pequenas não clivadas, linfoma do tecido linfático associado à mucosa (MALT), linfoma de zona marginal, linfoma de células B monocitoide nodais, linfoma imunoblástico, linfoma de células grandes, linfoma difuso de células mistas, linfoma angiocêntrico de células B pulmonares, linfoma linfocítico pulmonar, linfoma linfocítico pequeno, linfoma de células B mediastinal primário, linfoma linfoplasmocítico (LPL), neuroblastoma, carcinoma de células renais, câncer de cólon, câncer colorretal, câncer de mama, câncer de células escamosas epiteliais, melanoma, mieloma como mi-

eloma múltiplo (por exemplo, mieloma múltiplo não secretório, mieloma múltiplo latente), câncer de estômago, câncer de esôfago, câncer de cérebro, câncer de pulmão (por exemplo, câncer de pulmão de pequenas células), câncer de pâncreas, câncer de colo do útero, câncer de ovário, câncer de fígado (por exemplo, carcinoma hepático, hepatoma etc.), câncer de bexiga, câncer de próstata, câncer testicular, câncer de tireoide, câncer uterino, câncer de baço (por exemplo, linfoma esplênico), câncer adrenal e/ou câncer de cabeça e pescoço e antígenos expressos nas células T.

[00296] Em algumas modalidades, entre o segundo ou antígenos adicionais para estratégias de múltiplos direcionamentos inclui aqueles nos quais pelo menos um dos antígenos é um antígeno tumoral universal ou um membro da família do mesmo. Em algumas modalidades, o segundo antígeno ou adicional é um antígeno expresso em um tumor. Em algumas modalidades, as moléculas de ligação ao BCMA aqui fornecidas direcionam um antígeno no mesmo tipo de tumor que o segundo ou antígeno adicional. Em algumas modalidades, o segundo antígeno ou adicional também pode ser um antígeno tumoral universal ou pode ser um antígeno tumoral específico para um tipo de tumor.

[00297] Segundo antígenos exemplares ou adicionais incluem CD4, CD5, CD8, CD14, CD15, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD25, CD33, CD37, CD38, CD40, CD40L, CD46, CD52, CD54, CD74, CD80, CD126, CD138, B7, MUC-1, Ia, HM1,24, HLA-DR, tenascina, um fator de angiogênese, VEGF, PIGF, fibronectina ED-B, um oncogene, um produto de oncogene, CD66a-d, antígenos de necrose, Ii, IL -2, T101, TAC, IL-6, ROR1, TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5), tEGFR, Her2, L1-CAM, mesotelina, CEA, antígeno de superfície da hepatite B, receptor antifolato, CD24, CD30, CD44, EGFR, EGP-2, EGP-4, EPHa2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, dímeros de erbB, EGFR vIII, FBP, FCRL5,

FCRH5, receptor de acetilcolina fetal, GD2, GD3, membro D do grupo 5 do receptor acoplado à proteína G classe C (GPRC5D), HMW-MAA, IL-22R-alfa, IL-13R-alfa2, kdr, cadeia leve capa, Lewis Y, molécula de adesão de células L1 (L1-CAM), antígeno associado ao melanoma (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, antígeno do melanoma expresso preferencialmente (PRAME), survivina, EGP2, EGP40, TAG72, B7 - H6, receptor a2 de IL-13 (IL-13Ra2), CA9, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE AI, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, receptor-a de folato, CD44v6, CD44v7/8, integrina de avb6, 8H9, NCAM, receptores de VEGF, 5T4, AchR Fetal, ligantes de NKG2D, antígeno dual, antígeno associado a um marcador universal, antígeno câncer-testículo, MUC1, MUC16, NY-ESO-1, MART-1, gp100 , antígeno oncofetal, VEGF-R2, antígeno carcinoembrionário (CEA), antígeno específico da próstata, PSMA, Her2/neu, receptor de estrogênio, receptor de progesterona, efrinaB2, CD123, c-Met, GD-2, GD2 acetilado (OGD2), CE7, Tumor de Wilms 1 (WT-1), uma ciclina, ciclina A2, CCL-1, hTERT, MDM2, CYP1B, WT1, livina, AFP, p53, ciclina (D1), CS-1, BAFF-R, TACI, CD56, TIM-3, CD123, molécula de adesão de células L1, MAGE-A1, MAGE A3, uma ciclina, como ciclina A1 (CCNA1) e/ou um antígeno específico de patógeno, moléculas biotiniladas, moléculas expressas por HIV, HCV, HBV e/ou outros patógenos e/ou em alguns aspectos, neoepitopos ou neoantígenos. Em algumas modalidades, o antígeno está associado ou é um marcador universal.

[00298] Em alguns aspectos, o antígeno, por exemplo, o segundo ou antígeno adicional, como o antígeno específico da doença e/ou o antígeno relacionado, é expresso em mieloma múltiplo, como o membro D do grupo 5 do receptor acoplado à proteína G classe C (GPRC5D), CD38 (ADP ribose hidrolase cíclica), CD138 (sindecano-1, sindecano, SYN-1), CS-1 (CS1, CD2 subconjunto 1, CRACC, SLAMF7, CD319 e 19A24), BAFF-R, TACI e/ou FcRH5. Outros antí-

genos de mieloma múltiplo exemplares incluem CD56, TIM-3, CD33, CD123, CD44, CD20, CD40, CD74, CD200, EGFR, β2-Microglobulina, HM1,24, IGF-1R, IL-6R, TRAIL-R1, e o receptor de ativina tipo IIA (ActRIIA). Veja, Benson e Byrd, J. Clin. Oncol. (2012) 30 (16): 2013-15; Tao e Anderson, Bone Marrow Research (2011): 924058; Chu *et al.*, Leucemia (2013) 28 (4): 917-27; Garfall *et al.*, Discov Med. (2014) 17 (91): 37-46. Em algumas modalidades, os antígenos incluem aqueles presentes em tumores linfoides, mieloma, linfoma associado à AIDS e/ou linfoproliferações pós-transplante, como CD38. Os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno direcionados contra esses antígenos são conhecidos e incluem, por exemplo, os descritos na Patente Norte-Americana No. 8,153,765; 8,603477, 8,008,450; Pub. Norte-Americana US20120189622 ou US20100260748; e/ou Publicações PCT internacionais Nos. WO2006099875, WO2009080829 ou WO2012092612 ou WO2014210064. Em algumas modalidades, esses anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno (por exemplo, scFv) estão contidos em anticorpos multiespecíficos, receptores quiméricos multiespecíficos, como CARs multiespecíficos e/ou células multiespecíficas.

II. MÉTODOS DE OTIMIZAÇÃO E PRODUÇÃO DE POLINUCLEOTÍDEOS, POR EXEMPLO, POLINUCLEOTÍDEOS QUE CODIFICAM CARS DE BCMA E POLINUCLEOTÍDEOS OTIMIZADOS

[00299] São aqui fornecidos métodos para otimizar polinucleotídeos para expressão e/ou uso terapêutico, e polinucleotídeos otimizados, por exemplo, de acordo com os métodos. Em algumas modalidades, os métodos ou otimizações fornecidos reduzem a heterogeneidade e/ou aumentam a homogeneidade do RNA transcrito, como o RNA mensageiro (mRNA), por exemplo, quando o polinucleotídeo é expresso em uma célula, como em um tipo de célula específico, como em um mamífero, por exemplo, tipo de célula humana, como uma célula T

humana, como uma célula T primária humana ou linhagem de células T. Em algumas modalidades, os métodos para otimizar polinucleotídeos incluem métodos para identificar e remover ou alterar a sequência de um ou mais sítios de ligação críptica, como um ou ambos de um sítio de ligação doador ou um sítio de ligação receptor. Em algumas modalidades, os métodos podem adicionalmente ou também incluir otimização de códon. Em algumas modalidades, a otimização de códon pode ser realizada antes e/ou após métodos de redução da heterogeneidade do RNA transcrito (por exemplo, mRNA), como por remoção ou eliminação dos sítios de ligação previstos. Em algumas modalidades, a otimização de códon é integrada em qualquer uma ou mais etapas do método de redução da heterogeneidade de RNAs transcritos. Em algumas modalidades, métodos de redução da heterogeneidade, como por remoção ou eliminação de sítios de ligação previstos, podem ser realizados após a otimização do códon. Em algumas modalidades, são fornecidos métodos nos quais um polinucleotídeo que codifica um transgene, incluindo um polinucleotídeo que codifica qualquer um dos fornecidos polipeptídeos de CAR anti-BCMA, podem ser otimizados para expressão e/ou para uso terapêutico. Em algumas modalidades, os polinucleotídeos são modificados para otimizar o uso de códons. Em algumas modalidades, os polinucleotídeos são otimizados por códon para expressão em uma célula humana, como uma célula T humana, como uma célula T humana primária. Em algumas modalidades, os polinucleotídeos, como aqueles que codificam qualquer um dos anticorpos, receptores (como receptores de antígeno, como receptores de antígenos quiméricos) e/ou proteínas de ligação específicas ao BCMA aqui fornecidas, são ou foram modificados para reduzir a heterogeneidade ou conter um ou mais sequências de ácidos nucleicos aqui observadas (como pelos métodos de otimização) resultam em características melhoradas dos polipeptídeos, como os CARs,

em comparação com aquelas que contêm sequências distintas, de referência, ou que não foram otimizadas. Entre essas características, incluem melhorias na heterogeneidade do RNA, como a resultante da presença de um ou mais sítios de ligação, como um ou mais sítios de ligação críptica, e/ou expressão melhorada e/ou expressão superficial da proteína codificada, como aumento níveis, uniformidade ou consistência de expressão entre células ou diferentes composições de células terapêuticas modificadas para expressar os polipeptídeos. Em algumas modalidades, os polinucleotídeos podem ser otimizados por códon para expressão em células humanas.

[00300] As sequências genômicas de ácido nucleico geralmente, na natureza, em uma célula de mamífero, sofrem processamento co-transcricionalmente ou imediatamente após a transcrição, em que um precursor nascente de ácido ribonucleico mensageiro (pré-mRNA), transcrito a partir de uma sequência genômica de ácido desoxirribonucléico (DNA), está em alguns casos editados por meio de ligação, para remover os íntrons, seguidos pela ligação dos exons nas células eucarióticas. Sequências de consenso para sítios de ligação são conhecidas, mas em alguns aspectos, informações específicas de nucleotídeos que definem um sítio de ligação podem ser complexas e podem não ser facilmente aparentes com base nos métodos disponíveis. Sítios de ligação críptica são sítios de ligação que não são previstos com base nas sequências de consenso padrão e são ativados de forma variável. Portanto, o processamento variável de pré-mRNA nos sítios de ligação críptica leva à heterogeneidade nos produtos de mRNA transcritos após a expressão em células eucarióticas.

[00301] Os polinucleotídeos gerados para a expressão de transgenes são tipicamente construídos a partir de sequências de ácidos nucleicos, como DNA complementar (cDNA), ou porções dos mesmos, que não contêm íntrons. Assim, não é de esperar que a junção de tais

sequências ocorra. No entanto, a presença de sítios de ligação críptica dentro da sequência de cDNA pode levar a reações de ligação não intencionais ou indesejadas e heterogeneidade no mRNA transcrito. Essa heterogeneidade resulta na translação de produtos proteicos não intencionais, como produtos proteicos truncados com sequências variáveis de aminoácidos que exibem expressão e/ou atividade modificada.

[00302] Também são fornecidos métodos e métodos para determinar a heterogeneidade de um ácido nucleico transcrito, como um que codifica ou contém um transgene ou que codifica uma proteína recombinante. Em algumas modalidades, os métodos incluem determinar a heterogeneidade de uma sequência de ácido nucleico transcrita que inclui toda ou uma porção da região não transladada em 5’ (5’ UTR) e/ou toda ou parte da região não transladada em 3’ (3' UTR), do ácido nucleico transcrito. Também são aqui fornecidos métodos para identificar a presença de sítios de ligação, como sítios de ligação críptica, com base na heterogeneidade do ácido nucleico transcrito. Também são fornecidos métodos de identificação de um candidato a transgene para a remoção de sítios de ligação, como sítios de ligação críptica, usando os métodos fornecidos para determinar a heterogeneidade do ácido nucleico transcrito do transgene. Também são fornecidos métodos para reduzir a heterogeneidade de uma transcrição de transgene expresso.

[00303] Também são aqui fornecidos métodos de identificação de um transgene ou proteína recombinante ou ácido nucleico candidato à remoção ou modificação de um ou mais sítios de ligação, como sítios de ligação críptica, tais como com base na heterogeneidade determinada do ácido nucleico transcrito, por exemplo, do transgene.

[00304] Também são fornecidos métodos e métodos para reduzir a heterogeneidade de um ácido nucleico transcrito (por exemplo, trans-

crição) de um transgene (por exemplo, um transcrição expressa de transgene) ou outro ácido nucleico. Tais métodos e métodos podem incluir a identificação de um candidato a transgene para a remoção de sítios de ligação (como sítios de ligação críptica) de acordo com os métodos fornecidos, e a identificação de um ou mais sítios doadores de ligação e/ou receptores de ligação potenciais no transgene. Em modalidades dos métodos fornecidos, os sítios doadores e/ou receptores de ligação podem estar nas regiões transladadas e/ou não transladadas do ácido nucleico transcrito (por exemplo, transcrição).

[00305] Em algumas modalidades, a eliminação de sítios de ligação, como sítios de ligação críptica, pode melhorar ou otimizar a expressão de um produto transgene, como um polipeptídeo transladado do transgene, como um polipeptídeo de CAR anti-BCMA. A ligação em sítios de ligação críptica de um transgene codificado, tal como uma molécula de CAR de BMCA codificada, pode levar à expressão reduzida de proteína, por exemplo, expressão na superfície celular e/ou função reduzida, por exemplo, sinalização intracelular reduzida. São aqui fornecidos polinucleotídeos que codificam proteínas de CAR anti-BMCA que foram otimizadas para reduzir ou eliminar os sítios de ligação críptica. Também são aqui fornecidos polinucleotídeos que codificam proteínas de CAR anti-BCMA que foram otimizadas para a expressão do códon e/ou nas quais uma ou mais sequências, como uma identificada pelos métodos ou está presente e/ou no qual um sítio de ligação identificado, como qualquer um dos sítios de ligação identificados aqui, não está presente. Entre os polinucleotídeos fornecidos estão aqueles que exibem abaixo de um certo grau de heterogeneidade do RNA ou formas de ligação quando expressos sob certas condições e/ou introduzidos em um tipo de célula especificado, como uma célula T humana, como uma célula T humana primária, e células e composições e artigos de fabricação contendo esses polipeptídeos e/ou exi-

bindo essas propriedades.

[00306] Em algumas modalidades, reduzir a heterogeneidade do RNA ou remover o sítio de ligação potencial compreende a modificação de um polinucleotídeo. Em algumas modalidades, a modificação inclui uma ou mais modificações de nucleotídeos, como uma substituição ou recolocação, em comparação a um polinucleotídeo de referência, como um polinucleotídeo não modificado que codifica o mesmo polipeptídeo. Em algumas modalidades, o polinucleotídeo de referência é aquele em que o RNA transcrito (por exemplo, mRNA), quando expresso em uma célula, exibe mais ou mais do que cerca de 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50% ou mais de heterogeneidade de RNA. Em algumas modalidades, os métodos fornecidos podem resultar em polinucleotídeos nos quais a heterogeneidade do RNA do RNA transcrito é reduzida em maior ou maior que cerca de 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50% ou mais. Em algumas modalidades, os métodos fornecidos produzem polinucleotídeos nos quais a homogeneidade do RNA transcrito é pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90% ou 95% ou maior.

A. Métodos de Medição e Redução da Heterogeneidade do RNA

[00307] São aqui fornecidos métodos, abordagens e estratégias para medir, avaliar e/ou reduzir a heterogeneidade do RNA de um ácido nucleico, como um RNA transcrito, por exemplo, quando expresso em um tipo ou contexto celular específico, bem como polinucleotídeos que exibem redução na tal heterogeneidade e/ou risco da mesma, em comparação a um polinucleotídeo de referência. Em algumas modalidades, um polinucleotídeo de referência pode ser avaliado quanto à heterogeneidade do RNA, como por métodos descritos nesta Seção. Em algumas modalidades, os métodos fornecidos envolvem a identificação da heterogeneidade do RNA (por exemplo, mRNA) ou sua probabilidade, como em uma célula ou contexto específico, como devido

a sítios de ligação críptica. Em alguns aspectos, essa heterogeneidade é identificada pela amplificação de transcrições de RNA usando um primeiro iniciador específico para a região não transladada em 5’ (5’ UTR), correspondendo a uma porção de um elemento localizado a montante do transgene no RNA transcrito, como um promotor, e um segundo iniciador específico para uma região não transladada em 3’ (3' UTR), localizado a jusante do transgene expresso na sequência de RNA transcrita ou específico a uma sequência dentro do transgene. Em algumas modalidades, os métodos envolvem amplificar um ácido nucleico transcrito usando pelo menos um par de iniciadores 5’ e 3', em que pelo menos um par compreende um iniciador em 5’ que é complementar a uma sequência de ácido nucleico dentro da região não transladada em 5' (5’ UTR) do ácido nucleico transcrito e um iniciador em 3' que é complementar a uma sequência de ácido nucleico dentro da região não transladada em 3’ (3' UTR) do ácido nucleico transcrito para gerar um ou mais produtos amplificados. Em algumas modalidades, os métodos envolvem a detecção dos produtos amplificados, em que a presença de dois ou mais produtos amplificados de pelo menos um par de iniciadores 5’ e 3' indica heterogeneidade nos produtos amplificados. Em algumas modalidades, a diferença detectada nas transcrições são diferentes comprimentos da transcrição amplificado. Em algumas modalidades, a diferença detectada nas transcrições são diferenças nos perfis cromatográficos. Métodos exemplares para identificar um polinucleotídeo com heterogeneidade de RNA são descritos abaixo. Em algumas modalidades, os métodos compreendem a avaliação da heterogeneidade do RNA para a necessidade de serem modificados para reduzir a heterogeneidade. Em algumas modalidades, polinucleotídeos que exibem heterogeneidade de RNA maior ou maior que cerca de 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50% ou mais são selecionados para modificação de nucleotídeos para remover

um ou mais sítios de ligação, como um ou mais sítios de ligação críptica.

1. Medição da Heterogeneidade do RNA

[00308] A heterogeneidade do RNA pode ser determinada por qualquer um de vários métodos aqui fornecidos ou descritos ou conhecidos. Em algumas modalidades, a heterogeneidade do RNA de um ácido nucleico transcrito é determinada pela amplificação do ácido nucleico transcrito, como por reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) seguida pela detecção de uma ou mais diferenças, como diferenças de tamanho, na única ou mais produtos amplificados. Em algumas modalidades, a heterogeneidade do RNA é determinada com base no número de produtos amplificados de tamanhos diferentes ou na relação de vários produtos amplificados de tamanhos diferentes. Por exemplo, em algumas modalidades, a heterogeneidade do RNA é quantificada determinando o número, quantidade ou relação de produto amplificado de tamanho diferente em comparação ao número ou quantidade de produtos amplificados totais. Em alguns casos, toda ou substancialmente toda uma transcrição específica é determinado em tamanho igual e, neste caso, a heterogeneidade do RNA é baixa. Em alguns casos, uma variedade de transcrições de tamanhos diferentes está presente, ou uma grande relação de uma transcrição específica é de tamanho diferente em comparação ao tamanho previsto do produto amplificado sem eventos de ligação críptica ou indesejados. Em algumas modalidades, a heterogeneidade do RNA pode ser calculada dividindo o número total ou a quantidade de todos os produtos amplificados que são de tamanho diferente em comparação ao tamanho previsto do produto amplificado pelo número ou quantidade total de todos os produtos amplificados. Em algumas modalidades, o tamanho previsto do produto transcrito ou amplificado é de um RNA que não contém ou não está previsto que contenha um sítio de

ligação críptica. Em algumas modalidades, o tamanho previsto do produto transcrito ou amplificado leva em consideração um ou mais sítios de ligação que são desejados ou colocados intencionalmente.

[00309] Em algumas modalidades, o RNA, como o RNA total ou o RNA poliadenilado citoplasmático, é colhido das células, expressando o transgene a ser otimizado e amplificado pela reação em cadeia da polimerase da transcriptase reversa (RT-PCR) usando um iniciador específico para a região não transladada em 5’ (5′ UTR), em alguns casos correspondendo a uma porção da sequência promotora no vetor de expressão, localizada a montante do transgene no RNA transcrito e um iniciador específico para a região não transladada em 3′ (3′ UTR), localizado a jusante do transgene expresso na sequência de RNA transcrito ou de um iniciador específico para uma sequência dentro do transgene. Em modalidades particulares, pelo menos um iniciador complementar a uma sequência na região não transladada em 5’ (UTR) e pelo menos um iniciador complementar a uma sequência na região não transladada em 3' (UTR) são empregados para amplificar o transgene. Uma representação exemplar da amplificação de uma transcrição e produto resultante usando um iniciador dianteiro específico para a 5′ UTR e um iniciador específico para uma sequência de nucleotídeos na 3′ UTR e um produto amplificado previsto, onde não ocorreram eventos de ligação, na **FIG. 21A**. Uma representação exemplar de vários produtos amplificados exemplares (isto é, heterogeneidade) resultante da amplificação de uma transcrição que possui uma UTR 5′, com uma sequência promotora transcrita que contém um sítio doador de ligação conhecido (P-SD) e um sítio receptor de ligação conhecido (P-SD), um transgene transcrito que contém um sítio doador de ligação desconhecido (críptico) (T-SD) e dois sítios receptores de ligação desconhecidos (crípticos) (T-SA) e um 3′ UTR, usando iniciadores específicos para regiões dos 5’ UTR e 3' UTR, é mostrado

na **FIG. 21B**.

[00310] Iniciadores exemplares específicos para a região não transladada em 5’ (UTR) incluem iniciadores direcionados a sequências dentro do promotor do transgene. Em alguns exemplos, um iniciador específico para um promotor EF1a/HTLV. Um iniciador dianteiro exemplar, específico para um promotor EF1a-HTLV é mencionado na SEQ ID NO: 763.

[00311] Exemplos de iniciadores específicos para a região em 3' não transladada (UTR) incluem iniciadores direcionados para elementos reguladores pós-transcricionais em 3' localizados a jusante do transgene. Exemplos de elementos reguladores pós-transcricionais em 3' incluem o elemento regulador pós-transcricional (WPRE) do vírus da hepatite da marmota (WHP), mencionado na SEQ ID NO: 636. Um iniciador dianteiro exemplar, específico para um WPRE é mencionada em SEQ ID NO: 764.

[00312] Em algumas modalidades, vários pares de iniciadores podem ser usados para amplificar o transgene, como para transgenes longos. Em algumas modalidades, pares sequenciais ou aninhados de iniciadores dianteiro e reverso, para dobrar uma janela corrediça de produtos amplificados, podem ser usados para obter uma cobertura completa e sobreposta da sequência. Normalmente, os iniciadores são modificados para amplificar um comprimento de transgene que é cerca de 1,5-6 kb, 2-6 kb ou 3-6 kb. Uma representação exemplar da amplificação de uma transcrição usando pares de iniciadores aninhados é fornecida na **FIG. 21C**.

[00313] A sequência de ácido nucleico amplificada é então analisada quanto à heterogeneidade em termos de comprimentos de transcrição amplificados. Em alguns exemplos, a heterogeneidade é determinada pelo número e intensidade das bandas para a sequência expressa. Em algumas modalidades, sequências de RNA tendo eventos de

ligação após a expressão geram várias bandas com diferentes mobilidades. Em algumas modalidades, uma banda principal é detectada na mobilidade prevista para uma sequência que não possui nenhum evento de ligação imprevisível e 1 ou mais bandas adicionais de intensidades e mobilidades variadas indicam a ocorrência de um ou mais eventos de ligação críptica dentro da sequência de transgene.

[00314] O técnico versado na técnica pode resolver o RNA, como o RNA mensageiro, e analisar sua heterogeneidade por vários métodos. Métodos exemplares não limitantes incluem eletroforese em gel de agarose, eletroforese capilar baseada em chip, centrifugação analítica, fracionamento de fluxo de campo e cromatografia, como cromatografia de exclusão por tamanho ou cromatografia líquida.

[00315] Uma ou mais etapas das técnicas acima podem ser executadas sob condições de desnaturação, condições parcialmente desnaturantes ou condições não desnaturantes. As condições de desnaturação podem incluir condições que causam desnaturação da transcrição de ácido nucleico (por exemplo, mRNA) devido à temperatura, agentes caotrópicos (incluindo sais), agentes orgânicos, entre outros mecanismos de desnaturação. Com condições de desnaturação térmica, uma temperatura elevada pode ser aplicada. A temperatura elevada pode ser suficiente para desnaturar as ligações intramoleculares de hidrogênio, causar uma alteração ou perda da estrutura secundária ou terciária e assim por diante. Por exemplo, as condições de temperatura ou desnaturação térmica podem incluir uma temperatura de 25 graus Celsius a 95 graus Celsius, 35 a 85 graus Celsius, 55 a 75 graus Celsius ou de outro intervalo dentro dessas faixas. Da mesma forma, temperaturas mais altas ou mais baixas podem ser usadas conforme apropriado para causar o nível desejado de desnaturação. As condições de temperatura ou desnaturação térmica também podem ser dependentes da identidade da transcrição de ácido nucleico, de modo

que diferentes temperaturas sejam usadas para diferentes transcrições de ácido nucleico ou tipos de transcrições de ácido nucleico. As condições de desnaturação também podem incluir o uso de agentes caotrópicos, como perclorato de lítio e outros sais de perclorato, cloreto de guanidínio e outros sais de guanidínio, uréia, butanol, etanol, acetato de lítio, cloreto de magnésio, fenol, propanol, dodecil sulfato de sódio, tioureia ou outros. As condições de desnaturação podem ainda incluir agentes desnaturantes orgânicos, como dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrila e glioxal. Além disso, as condições de desnaturação podem incluir uma combinação de dois ou mais desses tipos de condições de desnaturação. Qualquer uma ou mais das etapas das técnicas de determinação de heterogeneidade de RNA podem ser realizadas a uma temperatura elevada ou em temperatura ambiente, com ou sem agentes orgânicos ou caotrópicos.

a) Eletroforese em Gel

[00316] Em algumas modalidades, a topologia de transcrição de RNA, e o tamanho aparente (hidrodinâmico) podem ser analisados por eletroforese em gel, como a eletroforese em gel de agarose. Em alguns exemplos, a transcrição de RNA pode ser resolvida em um gel de agarose de 0,05% a 2%, como um gel de agarose de 1,2%, e visualizado por manchamento ou uso de sondas específicas para uma sequência específica. Em algumas modalidades, as transcrições de RNA podem ser avaliadas diretamente por eletroforese em gel, ou podem ser avaliadas após amplificação, como métodos de amplificação quantitativa. As manchas de ácido nucleico para visualizar o ácido nucleico no gel de agarose são bem conhecidas. Manchas exemplares incluem a mancha de ácido nucleico BlueView™ (Millipore Sigma), mancha de ácido nucleico SYBR® Gold (ThermoFisher), mancha de ácido nucleico verde SYBR® (Millipore Sigma), mancha verde de SYBR® Green II (ThermoFisher), mancha de ácido nucleico PicoGreen® (Invitrogen) e

brometo de etídio: 0,5 µg/mL, preparado em água destilada ou incorporado no gel. Em alguns exemplos, o ácido nucleico é corado usando a ligação Quant-iT™ PicoGreen®, seguida pela detecção por fluorescência e quantificação dos produtos amplificados. O método de gel de agarose fornece uma medida mais quantitativa, mas menos resolutiva, da distribuição por tamanho. Em algumas modalidades, os fragmentos de ácido nucleico, resolvidos por eletroforese em gel de agarose podem ser visualizados por Northern blot para RNA ou Southern blot para produtos de transcriptase reversa-reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) amplificados.

b) Eletroforese Capilar baseada em Chip

[00317] A eletroforese capilar baseada em chip (por exemplo, com o AGILENT 2100 BIOANALYZER™) pode ser usada como um método rápido e rotineiro para monitorar a integridade das transcrições de RNA e sua distribuição por tamanho. A separação é baseada no tamanho e na carga hidrodinâmica e é afetada pelo comprimento dos nucleotídeos e pela estrutura dobrada da transcrição do RNA. Em uma forma de realização, o método inclui liberar a amostra em um canal de um chip com um meio eletrolítico e aplicar um campo elétrico ao chip que causa a transcrição do RNA e as impurezas migram através do canal. A transcrição de RNA tem uma mobilidade eletroforética diferente das impurezas, de modo que a transcrição de RNA migra através do canal a uma taxa diferente da taxa na qual as impurezas migram através do canal. A mobilidade eletroforética da transcrição de RNA é proporcional a uma carga iônica da transcrição de RNA e inversamente proporcional às forças de atrito no meio eletrolítico. O método também inclui coletar do chip, a amostra compreendendo a transcrição de RNA e uma ou mais porções separadas da amostra compreendendo as impurezas. Além disso, o método inclui caracterizar um aspecto de pelo menos uma parte da amostra compreendendo a transcrição de RNA e

uma ou mais porções separadas da amostra compreendendo as impurezas. A caracterização pode incluir, por exemplo, quantificação de variantes de carga.

c) Ultracentrifugação Analítica (AUC)

[00318] A ultracentrifugação analítica (AUC) é um método de fase de solução para medir a distribuição do peso molecular, sem os artefatos potenciais que poderiam ser introduzidos pela interação da matriz (resina ou gel) na SEC, agarose, ou outros métodos. Tanto a AUC de equilíbrio quanto a ultracentrifugação de sedimentação são utilizadas, e esta última fornece coeficientes de sedimentação relacionados ao tamanho e forma da transcrição do RNA. Uma ultracentrífuga analítica BECKMAN™ equipada com uma óptica UV/visível de varredura é usada para análise da transcrição de RNA.

d) Fracionamento de Fluxo de Campo (FFF)

[00319] Outro método de fase de solução para avaliar a distribuição por tamanho hidrodinâmica é o fracionamento de fluxo de campo (FFF). FFF é uma técnica de separação em que um campo é aplicado a uma suspensão ou solução de fluido bombeada por um canal longo e estreito, perpendicular à direção do fluxo, para causar a separação dos polinucleotídeos (transcrições de RNA) presentes no fluido, sob a força exercida pelo campo. O campo pode ser fluxo assimétrico através de uma membrana semipermeável, gravitacional, centrífuga, gradiente térmico, elétrica, magnética, etc.

e) Cromatografia

[00320] A cromatografia também pode ser usada para detectar a heterogeneidade dos comprimentos de transcrição de RNA. Os métodos de cromatografia de exclusão por tamanho e cromatografia líquida para determinar a heterogeneidade do mRNA são descritos em WO2014144711, que é incorporado aqui por referência.

B. Métodos de Otimização de Polinucleotídeos, por exemplo, Po-

linucleotídeos que Codificam CARs de BCMA

[00321] Em algumas modalidades, os métodos fornecidos incluem otimizar e/ou modificar o polinucleotídeo, por exemplo, para reduzir a heterogeneidade do RNA e/ou remover ou eliminar sítios de ligação críptica ou indesejados. Em alguns aspectos, são fornecidos métodos para reduzir a heterogeneidade de uma transcrição expressa de transgene que envolve a identificação de um candidato a transgene para a remoção de sítios de ligação, como pelos métodos descritos acima na Seção IA; identificar um ou mais sítios potenciais doadores de ligação e/ou receptores de ligação; e modificar a sequência de ácido nucleico no ou próximo a um ou mais sítios doadores de ligação identificados que foram identificados, gerando desse modo um polinucleotídeo modificado. Em alguns aspectos, os métodos também envolvem a avaliação da candidatura transgênica para a remoção de sítios de ligação. Em algumas modalidades, os métodos também incluem a repetição de uma ou mais etapas acima até que a heterogeneidade da transcrição seja reduzida em comparação à heterogeneidade inicial da transcrição, conforme determinado (como antes da modificação).

[00322] Em algumas modalidades, métodos de redução da heterogeneidade, como por remoção ou eliminação de sítios de ligação previstos, podem ser realizados após a otimização do códon ou em RNA não otimizado por códon. Em alguns aspectos, os métodos envolvem a identificação de sítios de ligação, como um ou mais possíveis doadores e/ou sítios de ligação, e a modificação ou alteração da sequência de RNA (por exemplo, substituindo ou substituindo um ou mais nucleotídeos no sítio de ligação ou próximo a ele. Em algumas modalidades, a otimização do códon pode ser realizada antes e/ou após métodos de redução da heterogeneidade do RNA transcrito (por exemplo, mRNA), como por remoção ou eliminação dos sítios de ligação previstos. Em algumas modalidades, se uma transcrição é candidata à redução da

heterogeneidade do RNA é determinada com base no método de medição da heterogeneidade do RNA, por exemplo, como descrito na Seção II.A aqui. Em alguns aspectos, um ácido nucleico transcrito que é detectado como tendo heterogeneidade é identificado como candidato a transgene para remoção de um ou mais sítios de ligação. Em algumas modalidades, uma sequência de transgene pode ser uma candidata a reduzir a heterogeneidade quando o ácido nucleico transcrito do candidato a transgene exibe pelo menos ou em pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% ou mais heterogeneidade após a expressão em uma célula. Em algumas modalidades, após a transcrição e processamento do polinucleotídeo em uma célula humana, opcionalmente uma célula T humana, o RNA mensageiro (mRNA) do polinucleotídeo, exibe pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, ou 95% de homogeneidade do RNA.

1. Métodos de Redução da Heterogeneidade do RNA

[00323] São fornecidos métodos para reduzir a heterogeneidade de uma transcrição de transgene expresso. Em algumas modalidades, os métodos envolvem a identificação de um ou mais sítios potenciais de doação de ligação e/ou receptores de ligação, e a modificação da sequência de ácido nucleico em ou próximo a um ou mais dos sítios identificados de doação de ligação. Em algumas modalidades, os métodos também envolvem a avaliação da candidatura transgênica para remoção de sítios de ligação. Em alguns aspectos, uma ou mais etapas descritas aqui podem ser repetidas, por exemplo, até que a potencial heterogeneidade do RNA seja reduzida em comparação com a transcrição inicial ou não modificada.

a) Identificação do Sítio de Ligação

[00324] Em alguns aspectos, a presença de possíveis sítios de ligação críptica (sítios doadores e/ou receptores de ligação que estão presentes em uma transcrição, como uma transcrição de transgene, pode

resultar na heterogeneidade do RNA da transcrição após a expressão em uma célula. Em algumas modalidades, os métodos envolvem a identificação de um ou mais sítios de ligação potenciais que podem estar presentes na transcrição do transgene, que não são desejados e/ou que podem ser criados em uma transcrição do transgene a partir de várias sequências subjacentes seguindo a otimização do códon de uma transcrição e/ou por mutação ou engano ou erro na transcrição. Em alguns aspectos das modalidades fornecidas, os sítios doadores de ligação e os sítios receptores de ligação são identificados independentemente. Em algumas modalidades, o (s) sítio (s) receptor (es) e/ou doador (es) de ligação é/são sítio (s) canônico (s), não canônico (s) e/ou receptor (es) e/ou doador (es) críptico (s).

[00325] Em algumas modalidades, os métodos fornecidos incluem a identificação de um ou mais sítios de ligação potenciais (por exemplo, sítio (s) canônico (s), não canônico (s) e/ou receptor (es) e/ou doador (es) críptico (s) ou sítios de ramificação) em um polinucleotídeo, como um polinucleotídeo codificando um transgene, tal como um receptor recombinante, que pode exibir heterogeneidade de RNA ou conter indesejados. Também são fornecidos polipeptídeos que têm números reduzidos desses sítios de ligação, em comparação com esses polinucleotídeos de referência.

[00326] Em alguns aspectos, a identificação dos um ou mais sítios de ligação em uma sequência de ácido nucleico é um processo iterativo. Em algumas modalidades, os sítios de ligação podem ser identificados usando um sítio de ligação e/ou ferramenta de previsão de otimização de códon, como enviando a sequência inicial ou de referência que codifica o transgene, como um receptor de ligação ao BCMA, por exemplo, CAR anti-BCMA, para um banco de dados, um fornecedor de síntese de genes ou outra fonte capaz de comparar computacionalmente ou algoritmicamente a sequência inicial ou de referência para

identificar ou prever sítios de ligação e/ou para otimização do códon e/ou remoção do sítio de ligação. Em algumas modalidades, após modificar a sequência para otimização de códon e/ou remoção do sítio de ligação, uma ou mais avaliações adicionais de uma sequência, como uma sequência de ácido nucleico revisada ou modificada, são realizadas para avaliar ainda mais a remoção do sítio de ligação, como sítios de ligação críptica, usando uma ou mais ferramentas adicionais de previsão de sítios de ligação.

[00327] Em alguns aspectos, a heterogeneidade do RNA pode ser resultado da atividade do spliceossoma presente em uma célula eucariótica. Em alguns aspectos, a ligação é tipicamente realizada em uma série de reações catalisadas pelo spliceossoma. Sequências de consenso para sítios de ligação são conhecidas, mas em alguns aspectos, informações específicas de nucleotídeos que definem um sítio de ligação podem ser complexas e podem não ser facilmente aparentes com base nos métodos disponíveis. Sítios de ligação críptica são sítios de ligação que não são previstos com base nas sequências de consenso padrão e são ativados de forma variável. Portanto, o processamento variável de pré-mRNA nos sítios de ligação críptica leva à heterogeneidade nos produtos de mRNA transcritos após a expressão em células eucarióticas. Em alguns casos, dentro dos íntrons spliceossômicos, é necessário um sítio doador (geralmente na extremidade 5’ do íntron), um sítio de ramificação (próximo à extremidade 3′ do íntron) e um sítio receptor (extremidade 3' do íntron) para um evento de ligação. O sítio doador de ligação pode incluir uma sequência GU na extremidade 5’ do íntron, com uma região grande e menos altamente conservada. O sítio receptor de ligação na extremidade 3’ do íntron pode terminar com uma sequência AG.

[00328] Em algumas modalidades, os sítios de ligação, incluindo os sítios de ligação críptica em potencial, podem ser identificados compa-

rando sequências com as sequências conhecidas do sítio de ligação, como aquelas em um banco de dados de sequências. Em algumas modalidades, os sítios de ligação podem ser identificados computacionalmente, enviando sequências de nucleotídeos para análise por ferramentas de previsão de sítios de ligação, como o Human Splice Finder (Desmet *et al.*, Nucl. Acids Res. 37 (9): e67 (2009)), uma ferramenta de previsão de sítios de ligação de redes neurais, NNSplice (Reese *et al.*, *J. Comput. Biol.*, 4 (4): 311 (1997)), GeneSplicer (Pertea *et al.*, Nucleic Acids Res. 2001 29 (5): 1185-1190) ou NetUTR (Eden e Brunak, Nucleic Acids Res. 32 (3): 1131 (2004)), que identificam sítios potenciais de ligação, e a probabilidade de um evento de ligação nesses sítios. As ferramentas de previsão de ligação adicionais incluem RegRNA, ESEfinder e MIT. Preditor de ligação. As ferramentas de previsão de sítios de ligação, como o GeneSplicer, foram treinadas e/ou testadas com sucesso em bancos de dados para diferentes espécies, como humana, Drosophila melanogaster, Plasmodium falciparum, Arabidopsis thaliana e arroz. Em algumas modalidades, diferentes ferramentas de previsão podem ser adaptadas para diferentes extensões em diferentes bancos de dados e/ou para diferentes espécies. Em algumas modalidades, as uma ou mais ferramentas de previsão são selecionadas com base em sua utilidade em determinado banco de dados e/ou para certas espécies. Veja, por exemplo, Saxonov *et al.*, (2000) Nucleic Acids Res., 28, 185-190.

[00329] Em algumas modalidades, uma ou mais ferramentas de previsão de sítios de ligação são selecionadas para uso na determinação de potenciais doadores e/ou receptores de ligação. Em algumas modalidades, as ferramentas de previsão de sítios de ligação que podem ser executadas localmente, que podem ser retreinadas com um conjunto de dados no sítio do usuário; que pode usar bancos de dados para espécies específicas (como humanos), que podem ser compila-

dos para várias plataformas, que permitem previsões em tempo real para seleções de sequência e/ou que é um software de código aberto certificado pela OSI, para que ferramentas ou plugins específicos possam ser modificado, pode ser empregado. Ferramentas exemplares que podem ser empregadas incluem NNSplice, GeneSplicer ou ambos.

[00330] Em alguns aspectos, as ferramentas de previsão do sítio de ligação podem ser usadas para identificar uma lista de possíveis doadores de ligação e/ou sítios de receptores de ligação em uma sequência, como uma sequência polinucleotídica contendo sequências de transgene. Em alguns aspectos, as ferramentas de previsão também podem gerar uma ou mais pontuações de previsão para uma ou mais sequências no polinucleotídeo, que podem indicar as probabilidades de uma ou mais sequências serem uma sequência de sítio doador ou receptor de ligação.

[00331] Em algumas modalidades, o método envolve a comparação da pontuação de previsão para um sítio de ligação específico com uma pontuação limiar ou pontuação de referência para determinar ou identificar um determinado sítio de ligação que é candidato à eliminação ou remoção. Por exemplo, em algumas modalidades, o sítio de ligação previsto é identificado como um sítio de ligação potencial quando a pontuação da previsão é maior ou não menor que a pontuação limiar ou a pontuação de referência. Em alguns aspectos, considerações para eliminar ou remover um sítio de ligação específico incluem a pontuação de previsão em comparação com uma pontuação de referência ou uma pontuação limiar; e se um sítio de ligação específico é desejado ou intencional (por exemplo, quando o evento de ligação é mais vantajoso ou é necessário para a regulação da transcrição e/ou translação). Em alguns aspectos, a probabilidade de que a variante de ligação resultante perca a função desejada ou tenha a função comprome-

tida também pode ser considerada ao determinar sítios doadores e/ou receptores específicos para eliminação ou remoção. Em alguns aspectos, os um ou mais sítios doadores de ligação potenciais e/ou receptores de ligação exibem uma pontuação cerca de ou pelo menos cerca de 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95 ou 1,0 (por exemplo, em uma escala com no máximo 1,0) de um evento de ligação ou probabilidade de um evento de ligação, e o sítio pode ser candidato à eliminação ou remoção de sítios de ligação. Em alguns aspectos, a pontuação, por exemplo, usada pelo GeneSplicer, em um ou mais doadores de ligação e/ou sítios de ligação potenciais é baseada na diferença entre a pontuação das probabilidades de log retornada para essa sequência pelo verdadeiro modelo de Markov, e a pontuação é calculada pelo modelo de Markov falso. Em modalidades particulares, os sítios doadores de ligação e os sítios receptores de ligação são avaliados independentemente ou individualmente. Em algumas modalidades, os sítios doadores de ligação e os sítios receptores de ligação são avaliados como um par de doador/receptor de ligação.

b) Eliminação do Sítio de Ligação

[00332] Em algumas modalidades, os métodos fornecidos envolvem a eliminação ou eliminação de um ou mais sítio (s) doador (es) de ligação e/ou receptor (es) de ligação, como os sítios potenciais doadores e/ou receptores de ligação que podem estar envolvidos em um evento de ligação críptica que não é desejado ou que resulte em heterogeneidade indesejável de RNA. Em algumas modalidades, a eliminação de um ou mais sítios de ligação compreende a modificação de um ou mais nucleotídeos (por exemplo, por substituição ou recolocação) em, contendo ou próximo aos sítios doadores e/ou receptores de ligação que são candidatos à remoção. Em alguns aspectos, um nucleotídeo específico dentro de um códon que está em, contém ou está próximo ao sítio de ligação é modificado (por exemplo, substituído ou recoloca-

do). Em alguns aspectos, a modificação (como substituição ou recolocação) mantém ou preserva o aminoácido codificado pelo códon específico no sítio, ao mesmo tempo que remove os sítios potenciais doadores e/ou receptores de ligação.

[00333] Em algumas modalidades, o códon no sítio de ligação ou próximo a ele para modificação compreende um ou mais códons que envolvem um ou ambos os dois nucleotídeos no sítio de ligação em potencial (em alguns casos, referido como "códon do sítio de ligação"). Quando se prevê que a ligação potencial ocorra entre dois nucleotídeos em um códon, o códon é o único códon do sítio de ligação para esse sítio de ligação. Se se prevê que a ligação potencial ocorra entre dois códons adjacentes, por exemplo, entre o último nucleotídeo do primeiro códon, e o primeiro nucleotídeo do próximo códon, os dois códons são códons no sítio de ligação. Por exemplo, para sítios de ligação que se prevê estarem nos limites de dois códons, os dois códons adjacentes podem ser candidatos à modificação de nucleotídeos. Em algumas modalidades, os um ou mais códons compreendem um códon no sítio de ligação. Em algumas modalidades, os um ou mais códons compreendem os dois códons do sítio de ligação. Em algumas modalidades, o método envolve a eliminação do sítio doador de ligação potencial modificando um ou ambos os códons do sítio de ligação. Em algumas modalidades, o método envolve a eliminação de um sítio doador/receptor de ligação potencial modificando um ou ambos os códons do sítio de ligação. Em algumas modalidades, o um ou ambos os códons no sítio de ligação não são modificados, por exemplo, quando não há códon sinônimo para o códon do sítio de ligação. Em algumas modalidades, se não houver códons sinônimos disponíveis para o códon do sítio de ligação específico, um ou mais nucleotídeos em um códon próximo podem ser modificados. Em algumas modalidades, um ou mais códons que são modificados incluem um códon no sítio de

ligação, em que a modificação compreende alterar um ou ambos os nucleotídeos no sítio de ligação para um nucleotídeo diferente ou nucleotídeos diferentes. Em algumas modalidades, em algumas modalidades, o método envolve a eliminação do sítio doador de ligação modificando um ou ambos os códons do sítio de ligação, em que a modificação não altera um ou dois dos nucleotídeos do sítio de ligação para um nucleotídeo diferente, mas um nucleotídeo próximo, por exemplo, uma parte de um códon adjacente ao sítio de ligação, é modificado. Em algumas modalidades, os nucleotídeos próximos ou adjacentes que podem ser modificados incluem a modificação de um nucleotídeo que faz parte de um códon próximo ou adjacente, como um códon que está dentro de um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove ou dez códons a montante ou a jusante do códon do sítio de ligação.

[00334] Em alguns casos, a modificação manual dos polinucleotídeos pode ser empregada, preservando a sequência de aminoácidos codificada, para reduzir a probabilidade de um sítio de ligação previsto. Em algumas modalidades, um ou mais dos sítios de ligação previstos com pelo menos 80%, 85%, 90% ou 95% de probabilidade de um sítio de ligação são modificados manualmente para reduzir a probabilidade do evento de ligação. Em algumas modalidades, as uma ou mais modificações é/são por substituição de nucleotídeo ou substituição de 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 nucleotídeos. Em algumas modalidades, a (s) modificação (ões) é/estão na junção do sítio doador de ligação ou estão na junção do sítio receptor de ligação. Em algumas modalidades, pelo menos uma das uma ou mais modificações nucleotídicas está dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 resíduos da junção do sítio de ligação do sítio receptor de ligação e/ou doador de ligação. Em algumas modalidades, bibliotecas de sequências de ácidos nucleicos modificadas podem ser geradas com menor probabilidade de sítios de ligação críptica. Em algumas modalidades, os sítios doadores de ligação e os sí-

tios receptores de ligação são avaliados como um par de doador/receptor de ligação. Em modalidades particulares, os sítios doadores de ligação e os sítios receptores de ligação são avaliados independentemente ou individualmente, e não fazem parte como um par de doador/receptor de ligação. Em algumas modalidades, um ou mais sítios de ligação previstos não são eliminados. Em algumas modalidades, os sítios de ligação, como os sítios de ligação conhecidos ou previstos, dentro da região promotora da transcrição não são eliminados.

[00335] Em algumas modalidades, o método envolve a eliminação de um ou mais potenciais sítios de ligação doadores, modificando um ou dois códons do sítio de ligação ou um ou mais códons próximos ou adjacentes (por exemplo, se um códon sinônimo não estiver disponível para o códon do sítio de ligação). Em algumas modalidades, o método envolve a eliminação de um ou mais potenciais sítios de ligação receptores modificando um ou dois códons do sítio de ligação ou um ou mais códons próximos ou adjacentes (por exemplo, se um códon sinônimo não estiver disponível para o códon do sítio de ligação). Em algumas modalidades, o códon próximo ou adjacente que está sujeito à modificação inclui um códon que está dentro de um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove ou dez códons a montante ou a jusante do códon do sítio de ligação, como um códon que está dentro de um, dois ou três códons do sítio de ligação. Em algumas modalidades, os métodos podem incluir a remoção ou eliminação de um potencial sítio de ramificação para ligação. Em alguns aspectos, um nucleotídeo dentro do códon em ou próximo ao sítio de ramificação pode ser modificado, por exemplo, substituído ou recolocado, para eliminar a ligação críptica e/ou reduzir a heterogeneidade do RNA. Em algumas modalidades, a modificação de um ou mais nucleotídeos pode envolver uma substituição ou recolocação de um dos nucleotídeos que podem estar envolvidos na ligação (como no sítio doador de ligação, no sítio receptor de

ligação ou no sítio de ramificação), de modo que o aminoácido codificado pelo códon seja preservado, e a substituição ou recolocação de nucleotídeos não altere a sequência polipeptídica que é codificada pelo polinucleotídeo. Em alguns casos, a terceira posição no códon é mais degenerada do que as outras duas posições. Assim, vários códons sinônimos podem codificar um aminoácido particular (veja, por exemplo, Seção II.B.2 abaixo). Em algumas modalidades, a modificação inclui a substituição do códon por um códon sinônimo usado nas espécies da célula, na qual o polinucleotídeo é introduzido (por exemplo, humano). Em algumas modalidades, a espécie é humana. Em algumas modalidades, os um ou mais códons são substituídos por um códon sinônimo correspondente do que os mais usados nas espécies ou códons sinônimos que têm uma frequência de uso semelhante (por exemplo, a frequência de uso mais próxima) do códon correspondente (veja, por exemplo, Seção II.B.2 abaixo).

[00336] Em algumas modalidades, os métodos também envolvem a avaliação da candidatura transgênica para a remoção de sítios de ligação, após a modificação proposta inicial. Em alguns aspectos, a modificação proposta pode ser avaliada novamente, para avaliar a modificação proposta e identificar quaisquer outros sítios potenciais de ligação após modificação e/ou otimização de códon. Em alguns aspectos, após modificar a sequência para otimização do códon e/ou remoção do sítio de ligação, uma ou mais avaliações adicionais de uma sequência, como uma sequência de ácido nucleico revisada ou modificada, é realizada para avaliar melhor a remoção do sítio de ligação, como sítios de ligação críptica, usando a mesma ou uma ou mais outras ou ferramenta (s) de previsão de sítios de ligação adicionais. Em alguns aspectos, as modificações propostas são consideradas para as etapas subsequentes, e a otimização iterativa pode ser usada. Em alguns aspectos, os métodos também incluem a repetição de qualquer

etapa de identificação e/ou modificação, por exemplo, até que a heterogeneidade da transcrição seja reduzida em comparação à heterogeneidade da transcrição, conforme inicialmente determinado. Em algumas modalidades, uma modificação adicional ou diferente, como com uma substituição de nucleotídeo diferente no mesmo códon ou uma modificação em uma posição ou códon diferente, pode ser feita após uma estimação e avaliação interativas. Em algumas modalidades, o códon sinônimo diferente correspondente pode ser usado, como o segundo mais frequentemente usado na espécie específica ou um códon que possui uma frequência de uso semelhante (por exemplo, a próxima frequência de uso mais próxima) que o códon correspondente (veja, por exemplo, Seção II.B.2 abaixo).

[00337] Em alguns aspectos, uma modificação proposta pode ser avaliada ainda mais, por exemplo, para avaliar se a modificação gera um sítio de restrição indesejado ou adicional no polinucleotídeo. Em alguns aspectos, um sítio de restrição adicional pode não ser desejado, e uma modificação adicional ou diferente (por exemplo, com uma substituição de nucleotídeo diferente no mesmo códon ou uma modificação em uma posição ou códon diferente) pode ser considerada. Em alguns aspectos, sítio de restrição específico, como um sítio de restrição designado, é evitado. Em alguns aspectos, se a modificação não reduzir substancialmente ou, a pontuação de previsão do sítio de ligação, uma modificação adicional ou alternativa pode ser proposta. Em algumas modalidades, a pontuação de previsão do sítio de ligação pode ser reduzida ou diminuída em pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% ou 75%, após uma ou mais iterações dos métodos.

[00338] Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos aqui fornecidos, um sistema de computador pode ser usado para executar uma ou mais etapas, ferramentas, funções, processos ou scripts.

Em certas modalidades, os métodos aqui fornecidos são métodos implementados por computador e/ou são executados com a ajuda de um computador. Em algumas modalidades, a previsão, avaliação e modificação do sítio de ligação pode ser realizada por métodos implementados por computador e/ou por métodos que incluem etapas que são etapas implementadas por computador. Em algumas modalidades, a comparação das sequências com um banco de dados conhecido, calculando uma pontuação de previsão do sítio de ligação, determinando possíveis modificações de nucleotídeos, otimização de códon e/ou qualquer uma das etapas iterativas pode ser implementada por um computador ou usando etapas implementadas por computador, ferramentas, funções, processos ou scripts. Em modalidades particulares, é fornecido um sistema de computador compreendendo um processador e memória, em que a memória contém instruções operáveis para fazer com que o processador execute qualquer uma ou mais das etapas dos métodos aqui fornecidos. Em algumas modalidades, os métodos incluem etapas, funções, processos ou scripts que são executados computacionalmente, por exemplo, executados usando um ou mais programas de computador e/ou através do uso de algoritmos computacionais.

[00339] Etapas, funções, processos ou scripts exemplares dos métodos fornecidos para identificar e/ou remover possíveis sítios de ligação incluem uma ou mais etapas de: seleção de sequência, gravação de sequências no formato FASTA, carregamento da tabela de códons (por exemplo, de www.kazusa.or.jp/codon, executando GeneSplicer, carregando previsões, analisando códons, determinando sobreposições na previsão, identificando o próximo códon sinônimo de maior uso, revisando o sítio de restrição, criando anotações ou avaliando outros códons. Etapas específicas podem avaliar as cadeias direta e reversa. Em alguns aspectos, modificações no sítio de ligação anotadas

anteriormente também podem ser consideradas, para permitir a otimização iterativa. Em algumas modalidades, qualquer uma ou mais das etapas, funções, processos ou scripts podem ser repetidas.

[00340] Em certas modalidades, os métodos aqui fornecidos podem ser praticados, pelo menos em parte, com configurações de sistema de computador, incluindo sistemas de computador com processador único ou multiprocessador, minicomputadores, computadores mainframe, além de computadores pessoais, dispositivos de computação portáteis, microprocessadores eletrônicos de consumo baseados e/ou programáveis e semelhantes, cada um dos quais pode comunicar-se operacionalmente com um ou mais dispositivos associados. Em modalidades particulares, os métodos aqui fornecidos podem ser praticados, pelo menos em parte, em ambientes de computação distribuídos, de modo que certas tarefas sejam executadas por dispositivos de processamento remoto que são conectados através de uma rede de comunicações. Em um ambiente de computação distribuído, os módulos do programa podem estar localizados em dispositivos de armazenamento de memória local e/ou remoto. Em modalidades particulares, algumas ou todas as etapas dos métodos fornecidos aqui, podem ser praticadas em computadores independentes.

[00341] Em modalidades particulares, algumas ou todas as etapas dos métodos aqui fornecidos podem operar no contexto geral de instruções executáveis por computador, como módulos de programa, plugins e/ou scripts executados por um ou mais componentes. Geralmente, os módulos de programa incluem rotinas, programas, objetos, estruturas de dados e/ou scripts, que executam tarefas específicas ou implementam tipos de dados abstratos específicos. Normalmente, a funcionalidade dos módulos do programa pode ser combinada ou distribuída conforme desejado. Em certas modalidades, instruções operáveis para fazer com que o processador execute uma ou mais etapas

dos métodos aqui fornecidos podem ser incorporadas em um meio legível por computador com instruções executáveis por computador e transmitidas como sinais fabricados para transmitir tais instruções, bem como o resultados da execução das instruções, por exemplo, em uma rede. Em algumas modalidades, também são fornecidos sistemas de computador, instruções legíveis por computador, software, sistemas, redes e/ou dispositivos para executar ou executar uma ou mais etapas dos métodos aqui fornecidos.

2. Otimização de códons

[00342] Em algumas modalidades, os polinucleotídeos são modificados por otimização dos códons para expressão em humanos. Em alguns aspectos, a otimização do códon pode ser considerada antes e/ou após as etapas para identificação do sítio de ligação e/ou eliminação do sítio de ligação e/ou em cada uma das etapas iterativas para reduzir a heterogeneidade do RNA. A otimização de códons geralmente envolve o equilíbrio das porcentagens de códons selecionados com a abundância, por exemplo, abundância publicada, de RNAs de transferência humana, por exemplo, de modo que nenhum seja sobrecarregado ou limitador. Em alguns casos, esse equilíbrio é necessário ou útil porque a maioria dos aminoácidos é codificada por mais de um códon, e o uso de códons geralmente varia de organismo para organismo. As diferenças na utilização de códons entre genes ou ácidos nucleicos transfectados ou transduzidos e células hospedeiras podem ter efeitos na expressão proteica da molécula de ácido nucleico. A **Tabela 3** abaixo apresenta uma tabela de frequência de uso de códons humanos exemplar. Em algumas modalidades, para gerar sequências de ácido nucleico otimizadas para códons, os códons são escolhidos para selecionar os códons que estão em equilíbrio com a frequência de uso humano. A redundância dos códons para aminoácidos é tal que códons diferentes codificam para um aminoácido, como mostrado na **Ta-**

bela 3. Ao selecionar um códon para substituição, é desejável que a mutação resultante seja uma mutação silenciosa, de modo que a alteração do códon não afete a sequência de aminoácidos. Geralmente, o último nucleotídeo do códon (por exemplo, na terceira posição) pode permanecer inalterado sem afetar a sequência de aminoácidos.

Tabela 3. Frequência de Uso do Códon Humano

Códon humano	amino-ácido	freq./ 1000	número		Códon humano	aminoá-cido	freq./ 1000	número
TTT	F	17,6	714298		TCT	S	15,2	618711
TTC	F	20,3	824692		TCC	S	17,7	718892
TTA	L	7,7	311881		TCA	S	12,2	496448
TTG	L	12,9	525688		TCG	S	4,4	179419
CTT	L	13,2	536515		CCT	P	17,5	713233
CTC	L	19,6	796638		CCC	P	19,8	804620
CTA	L	7,2	290751		CCA	P	16,9	688038
CTG	L	39,6	1611801		CCG	P	6,9	281570
ATT	I	16	650473		ACT	T	13,1	533609
ATC	I	20,8	846466		ACC	T	18,9	768147
ATA	I	7,5	304565		ACA	T	15,1	614523
ATG	M	22	896005		ACG	T	6,1	246105
GTT	V	11	448607		GCT	A	18,4	750096
GTC	V	14,5	588138		GCC	A	27,7	1127679
GTA	V	7,1	287712		GCA	A	15,8	643471
GTG	V	28,1	1143534		GCG	A	7,4	299495
TAT	Y	12,2	495699		TGT	C	10,6	430311
TAC	Y	15,3	622407		TGC	C	12,6	513028
TAA	*	1	40285		TGA	*	1,6	63237
TAG	*	0,8	32109		TGG	W	13,2	535595
CAT	H	10,9	441711		CGT	R	4,5	184609
CAC	H	15,1	613713		CGC	R	10,4	423516

Tabela 3. Frequência de Uso do Códon Humano								
Códon humano	**amino-ácido**	**freq./ 1000**	**número**		**Códon humano**	**aminoá-cido**	**freq./ 1000**	**número**
CAA	Q	12,3	501911		CGA	R	6,2	250760
CAG	Q	34,2	1391973		CGG	R	11,4	464485
AAT	N	17	689701		AGT	S	12,1	493429
AAC	N	19,1	776603		AGC	S	19,5	791383
AAA	K	24,4	993621		AGA	R	12,2	494682
AAG	K	31,9	1295568		AGG	R	12	486463
GAT	D	21,8	885429		GGT	G	10,8	437126
GAC	D	25,1	1020595		GGC	G	22,2	903565
GAA	E	29	1177632		GGA	G	16,5	669873
GAG	E	39,6	1609975		GGG	G	16,5	669768

[00343] Por exemplo, os códons TCT, TCC, TCA, TCG, AGT e AGC codificam para Serina (observe que T no DNA é equivalente a U no RNA). A partir de uma frequência de uso de códons humanos, como mostrado na **Tabela 3** acima, as frequências de uso correspondentes para esses códons são 15,2, 17,7, 12,2, 4,4, 12,1 e 19,5, respectivamente. Como o TCG corresponde a 4,4%, se esse códon fosse comumente usado na síntese de genes, o tRNA para esse códon seria limitador. Na otimização de códons, o objetivo é equilibrar o uso de cada códon com a frequência normal de uso nas espécies de animais em que o transgene se destina a ser expresso.

C. CAR Anti-BCMA Otimizado

[00344] Em algumas modalidades, uma sequência inicial ou de referência que codifica um transgene, como um receptor de ligação ao BCMA, por exemplo, CAR anti-BCMA, é avaliada para otimização do códon e/ou remoção do sítio de ligação.

[00345] Em algumas modalidades, os métodos são realizados em um CAR anti-BCMA, como um CAR que contém um domínio de liga-

ção ao antígeno scFv específico para BCMA, um espaçador, como um espaçador mencionado na SEQ ID NO: 649, uma região de sinalização coestimuladora, como um domínio de sinalização coestimulador de 4-1BB e uma região de sinalização de CD3 zeta. Sítios doadores de ligação e sítios receptores de ligação identificados exemplares, e suas pontuações correspondentes, estão listados nas Tabelas 3 e 4 abaixo para exemplos de CARs anti-BCMA.

Tabela 4. Sítios Doadores de Ligação Previstos						
	SEQUÊNCIA DE PARTIDA			**SEQUÊNCIA O/SSE**		
Região de Construção	**sítio doador de ligação**	**SEQ ID NO**	**Pontuação de ligação**	**sítio doador de ligação otimizado**	**SEQ ID NO**	**Pontuação de ligação**
promotora	cgtctag**gt**aagttt	689	1	sem alteração		< 0,7
codificação de scFv						
BCMA-23	gaccaag**gt**gaccgt	690	N/A	caccaag**gt**gaccgt	698	0,54
BCMA-26	tgcactg**gt**accagc	691	0,55	sem alteração		
BCMA-52	taaactg**gt**accagc	692	0,76	tgaactg**gt**atcagc	699	< 0,7
BCMA-52	atctcct**gt**aagggt	693	0,79	atctctt**ga**aatggt	700	< 0,7
BCMA-52	ggtcaag**gt**actctg	694	0,85	ggccagg**gc**acactg	701	< 0,7
BCMA-55	gaggaca**gt**aagcgg	695	0,66	gaggaca**gc**aagagg	702	< 0,5
BCMA-55	ggtcaag**gt**actctg	696	0,85	ggccagg**ga**accctg	703	< 0,5
BCMA-55	tgcctcc**gt**gtctgc	697	< 0,50	tgccagc**gt**tagtgc	704	0,60
Codificação de espaçador						
	aatctaa**gt**acggac	705	0,65	agtctaa**at**acggac	661	< 0,7
	tcaactg**gt**acgtgg	706	0,96	tcaactg**gt**atgtgg	662	< 0,7
	tcaattg**gt**acgtgg	616	0,97	tcaactg**gt**atgtgg	662	< 0,7
	acaatta**gt**aaggca	707	0,43	accatct**cc**aaggcc	663	< 0,7
	accacag**gt**gtatac	708	0,42	gccccag**gt**ttacac	664	< 0,7
codificação de região de sinalização de CD3zeta	tttccag**gt**ccgccg	709	0,74	tcagcag**at**ccgccg	665	< 0,7

Tabela 4. Sítios Doadores de Ligação Previstos						
	SEQUÊNCIA DE PARTIDA			**SEQUÊNCIA O/SSE**		
Região de Construção	**sítio doador de ligação**	**SEQ ID NO**	**Pontuação de ligação**	**sítio doador de ligação otimizado**	**SEQ ID NO**	**Pontuação de ligação**
Codificação de marcador substituto do receptor truncado						
	ctgctct**gt**gagtta	710	0,56	ctcctgt**gt**gaactc	666	< 0,7
	acgcaaa**gt**gtgtaa	711	0,5	tcggaaa**gt**gtgcaa	667	< 0,7
	caacatg**gt**cagttt	712	0,71	cagcacg**gc**cagttt	668	< 0,7
	aacagag**gt**gaaaac	713	0,42	aaccggg**gc**gagaac	669	< 0,7
	ctggagg**gt**gagcca	714	0,82	ctggaag**gc**gagccc	670	< 0,7
	tcttcat**gt**gagcgg	720	0,84	tgttcat**gt**gagcgg	671	< 0,7
Promotora						
	tggctccgccttttcccg**ag**ggtggggg agaaccgtatat	721	0,50	sem alteração		
	tgaactgcgtccgccgtct**ag**gtaagttt aaagctcaggtc	722	0,71	sem alteração		
	ttctgttctgcgccgttac**ag**atccaagct gtgaccggcgc	723	0,89	sem alteração		
codificação de scFv						
BCMA-23	ctactacatgagctggatc**cg**ccaggct ccagggaaggggc	724	N/A	ctactatatgtcctggatc**ag**acaggc acctggcaagggcc	735	0,46
BCMA-23	ggctgattattattgtagc**tc**atatggagg tagtaggtctt	725	N/A	ggcagattactattgttct**ag**ctacggc ggcagcagatcct	736	0,55
BCMA-25	ctatgccatgtcctggttc**ag**gcaggcac caggcaagggcc	726	0,95	ctatgccatgtcctggttc**aa**gcaggc accaggcaagggcc	737	< 0,7
BCMA-25	gtccgcctctgtgggcgat**ag**ggtgacc gtgacatgtcgcg	727	0,50	sem alteração		

Tabela 4. Sítios Doadores de Ligação Previstos						
	SEQUÊNCIA DE PARTIDA			**SEQUÊNCIA O/SSE**		
Região de Construção	**sítio doador de ligação**	**SEQ ID NO**	**Pontuação de ligação**	**sítio doador de ligação otimizado**	**SEQ ID NO**	**Pontuação de ligação**
BCMA-25	gtgggctttatccgctcta**ag**gcctacgg cggcaccacaga	728	0,55	sem alteração		
BCMA-25	gtgacatgtcgcgcctccc**ag**ggcatct ctaactacctggc	729	0,67	sem alteração		
BCMA-25	tacagcgcctccaccctgc**ag**agcgga gtgccctcccggtt	730	0,66	sem alteração		
BCMA-52	ctggccatcagtggcctcc**ag**tctgagg atgaggctgatta	731	< 0,50	ctggctatttctggactgc**ag**agcgag gacgaggccgacta	738	0,62
BCMA-52	agatacagcccgtccttcc**aa**ggccac gtcaccatctcagc	732	< 0,50	agatacagccctagctttc**ag**ggcca cgtgaccatcagcgc	739	0,67
BCMA-55	cgaggctgattattactgc**ag**ctcaaata caagaagcagca	733	0,79	cgaggccgattactactgc**ag**cagca acacccggtccagca	740	< 0,40
BCMA-55	gccctcaggggtttctaat**cg**cttctctgg ctccaagtctg	734	< 0,50	gcccagcggcgtgtccaat**ag**attca gcggcagcaagagcg	741	0,40
Codificação de espaçador						
	cgccttgtcctccttgtcc**ag**ctcctcctgtt gccggacct	765	0,84	cgccttgtcctccttgtcc**cg**ctcctcct gttgccggacct	766	< 0,7
	aagtttctttctgtattcc**ag**gctgaccgtg gataaatctc	742	0,97	cagtttcttcctgtatagt**ag**actcaccg tggataaatcaa	672	< 0,7
	aagtttctttctgtattcc**ag**gctgaccgtg gataaatctc	742	0,97	aagtttctttctgtattcc**ag**actgaccgt ggataaatctc	854	
	gggcaacgtgttctcttgc**ag**tgtcatgc acgaagccctgc	743	0,55	gggcaacgtgttcagctgc**ag**cgtgat gcacgaggccctgc	673	< 0,7
	cagtttcttcctgtatagt**ag**actcaccgtg gataaatcaa	767	0,74	Nenhuma alteração		

Tabela 4. Sítios Doadores de Ligação Previstos						
	SEQUÊNCIA DE PARTIDA			**SEQUÊNCIA O/SSE**		
Região de Construção	**sítio doador de ligação**	**SEQ ID NO**	**Pontuação de ligação**	**sítio doador de ligação otimizado**	**SEQ ID NO**	**Pontuação de ligação**
codificação de CD28 TM	aggggtgctggcctgttac**ag**cctgctg gtgacagtcgctt	744	0,4	cggagtgctggcctgttac**ag**cctgct ggttaccgtggcct	674	0,75
4-1BB/ codificação de região de sinalização de CD3zeta	gctgagagtcaagttttcc**ag**gtccgccg acgctccagcct	745	0,55	gctgagagtgaagttcagc**ag**atccg ccgacgctccagcct	675	< 0,7
Codificação de Marcador Substituto do Receptor Truncado						
	actcctcctctggatccac**ag**gaactgg atattctgaaaac	746	0,74	acacctccactggatcccc**aa**gagct ggatatcctgaaaac	676	< 0,7
	acagggtttttgctgattc**ag**gcttggcct gaaaacaggac	747	0,73	accggattcctcctgatcc**aa**gcctgg ccagagaacagaac	677	< 0,7
	accggattcctcctgattc**ag**gcctggcc agagaacagaac	768	0,82	accggattcctcctgatcc**aa**gcctgg ccagagaacagaac	677	< 0,7
	atggtcagttttctcttgc**ag**tcgtcagcct gaacataaca	748	0,89	acggccagtttagcctggc**tg**tggtgtc tctgaacatcacc	678	< 0,7

[00346] Em algumas modalidades, a (s) sequência (s) de ácido nucleico modificada (s) resultante (s) é/são então sintetizada (s) e usada (s) para transduzir as células para testar a ligação como indicado pela heterogeneidade do RNA. Métodos exemplares são os seguintes e descritos nos Exemplos. Resumidamente, o RNA é colhido das células que expressam, amplificado por reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) e resolvido por eletroforese em gel de agarose para determinar a heterogeneidade do RNA, em comparação com a sequência inicial. Em alguns casos, sequências melhoradas podem ser reenviadas ao fornecedor de síntese de genes para otimização adicional do códon e remoção do sítio de ligação, seguidas de avaliação, modificação, síntese e teste adicionais do sítio de ligação críptica, até que o RNA no gel de agarose exiba uma heterogeneidade mínima de RNA.

[00347] Em algumas modalidades, os métodos fornecidos para otimizar uma sequência de ácido nucleico de codificação que codifica um transgene, como um CAR anti-BCMA fornecido aqui ou uma construção fornecida aqui, são para reduzir ou eliminar os sítios de ligação críptica (veja, por exemplo, SEQ ID NO: 622 para uma sequência espaçadora otimizada de códon otimizada e eliminada no sítio de ligação) e otimizar o uso de códon humano (veja, por exemplo, SEQ ID NO: 855 para uma sequência espaçadora otimizada e espaçadora de exemplo). Uma estratégia de otimização exemplar é descrita nos exemplos.

[00348] Em algumas modalidades, são fornecidos polinucleotídeos que codificam um receptor de antígeno quimérico, compreendendo o ácido nucleico que codifica: (a) um domínio de ligação ao antígeno extracelular que reconhece especificamente o BCMA, incluindo qualquer um dos domínios de ligação ao antígeno descritos abaixo; (b) um espaçador de pelo menos 125 aminoácidos no comprimento; (c) um do-

mínio de transmembrana; e (d) uma região de sinalização intracelular, em que após a expressão do polinucleotídeo em uma célula, o RNA transcrito, opcionalmente RNA mensageiro (mRNA), do polinucleotídeo, exibe pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90% ou 95% de homogeneidade do RNA. Em algumas modalidades, o domínio de ligação ao antígeno compreende uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácidos mencionada nas SEQ ID NOs: 617 e 618, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos com pelo menos 90% de identidade com a SEQ ID NOS : 617 e 618, respectivamente. Em algumas modalidades, o domínio de ligação ao antígeno compreende uma região V_H que é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas na sequência de aminoácidos da região V_H selecionada a partir da SEQ ID NO: 617; e uma região V_L que é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas na sequência de aminoácidos da região V_L selecionada a partir da SEQ ID NO: 618. Em algumas modalidades, em algumas modalidades, o domínio de ligação ao antígeno compreende uma região V_H compreendendo CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 593, 594 e 595, respectivamente, e uma região V_L compreendendo a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente; ou uma região V_H compreendendo CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 596, 597 e 595, respectivamente, e uma região V_L compreendendo a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente; ou uma região V_H compreendendo CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 598, 599 e 595, respectivamente, e uma região V_L compreendendo a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 601,

602 e 603, respectivamente; ou uma região V_H compreendendo CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 611, 612 e 613, respectivamente, e uma região V_L compreendendo a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 614, 615 e 603, respectivamente; ou uma região V_H que é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 617; e uma região V_L que é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 618. Em algumas modalidades, um domínio de ligação ao antígeno exemplar no receptor de antígeno quimérico codificado pelo polinucleotídeo inclui os descritos em cada linha da **Tabela 2** aqui. Em qualquer uma dessas modalidades, o domínio de transmembrana do CAR é ou compreende um domínio de transmembrana derivado de uma CD28; a região de sinalização intracelular compreende um domínio de sinalização citoplasmático de uma cadeia de CD3-zeta (CD3ζ) ou uma variante funcional ou porção de sinalização da mesma e uma região de sinalização coestimuladora compreende um domínio de sinalização intracelular de 4-1BB.

[00349] Em algumas modalidades, são fornecidos polinucleotídeos que codificam um receptor de antígeno quimérico, compreendendo o ácido nucleico que codifica: (a) um domínio de ligação ao antígeno extracelular que reconhece especificamente o BCMA, incluindo qualquer um dos domínios de ligação ao antígeno descritos abaixo; (b) um espaçador, em que o ácido nucleico codificador é ou compreende, ou consiste ou consiste essencialmente na sequência mencionada em SEQ ID NO: 622 ou codifica uma sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 649 ; (c) um domínio de transmembrana; e (d) uma região de sinalização intracelular. Em algumas modalidades, o o domínio de ligação ao antígeno compreende uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos mencionada

nas SEQ ID NOs: 617 e 618, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos com pelo menos 90% de identidade com a SEQ ID NOS: 617 e 618 , respectivamente. Em algumas modalidades, o domínio de ligação ao antígeno compreende uma região V_H que é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas na sequência de aminoácidos da região V_H selecionada a partir da SEQ ID NO: 617; e uma região V_L que é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas na sequência de aminoácidos da região V_L selecionada a partir da SEQ ID NO: 618. Em algumas modalidades, em algumas modalidades, o domínio de ligação ao antígeno compreende uma região V_H compreendendo CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 593, 594 e 595, respectivamente, e uma região V_L compreendendo a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente; ou uma região V_H compreendendo CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 596, 597 e 595, respectivamente, e uma região V_L compreendendo a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente; ou uma região V_H compreendendo CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 598, 599 e 595, respectivamente, e uma região V_L compreendendo a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente; ou uma região V_H compreendendo CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 611, 612 e 613, respectivamente, e uma região V_L compreendendo a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 614, 615 e 603, respectivamente; ou uma região V_H que é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID

NO: 617; e uma região V_L que é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 618. Em algumas modalidades, um domínio de ligação ao antígeno exemplar no receptor de antígeno quimérico codificado pelo polinucleotídeo inclui aqueles descritos em cada linha da **Tabela 2** aqui. Em qualquer uma dessas modalidades, o domínio de transmembrana do CAR é ou compreende um domínio de transmembrana derivado de uma CD28; a região de sinalização intracelular compreende um domínio de sinalização citoplasmático de uma cadeia de CD3-zeta (CD3ζ) ou uma variante funcional ou porção de sinalização da mesma e uma região de sinalização coestimuladora compreende um domínio de sinalização intracelular de 4-1BB.

[00350] Também são aqui fornecidos exemplos de polinucleotídeos modificados, incluindo polinucleotídeos que foram modificados para otimização de códon (O) e/ou eliminação do sítio de ligação (SSE). Exemplos de tais polinucleotídeos são apresentados na **Tabela 5**, em que sequências de nucleotídeos exemplares (nt) para os componentes das construções de CAR exemplares antes da eliminação do sítio de ligação e otimização de códons (não opt), sequências de ácido nucleico (nt) para os componentes das construções de CAR após a eliminação e otimização do sítio de ligação (O/SSE), e as correspondentes sequências de aminoácidos (aa) codificadas pelas sequências de ácidos nucleicos são fornecidas. Os componentes incluem a sequência de sinalização IgG-capa (ss), o scFv anti-BCMA, região espaçadora, domínio de transmembrana (tm), sequência de cosinalização (cossig 4-1BB ou cosig CD28), domínio de sinalização CD3-ζ (CD3-ζ), elemento de salto ribossômico T2A (T2A) e sequência de receptor de EGF truncada (EGFRt). Sequências polinucleotídicas de construções de CAR exemplares são apresentadas nas SEQ ID NOs: 751-756, codificando as sequências de aminoácidos mencionadas nas SEQ ID NOs: 757-762.

Tabela 5. Componentes de CAR de BCMA exemplares (SEQ ID NOs)							
Construção	**Sequência**	**ss**	**scFv**	**espaçador**	**TM**	**coestim. de 4-1BB**	**CD3-ζ**
BCMA-23-L CAR	não otimização (nt)	619	352	621	623	625	627
BCMA-23-L CAR CO/SSE	O/SSE (nt)	684	715	622 ou 856	688	681	652
ambos	aa	620	278	649	624	626	628
BCMA-25-L CAR	não otimização (nt)	619	716	621	623	625	627
BCMA-25-L CAR CO/SSE	O/SSE (nt)	682	717	622 ou 856	688	681	652
ambos	Aa	620	559	649	624	626	628
BCMA-26-L CAR	não otimização (nt)	619	718	621	623	625	627
BCMA-26-L CAR CO/SSE	O/SSE (nt)	685	719	622 ou 856	688	681	652
ambos	aa	620	560	649	624	626	628
BCMA-52-L CAR	não otimização (nt)	619	647	621	623	625	627
BCMA-52-L CAR CO/SSE	O/SSE (nt)	682	440	622 ou 856	688	681	652
ambos	Aa	620	442	649	624	626	628
BCMA-55-L CAR	não otimização (nt)	619	648	621	623	625	627
BCMA-55-L CAR CO/SSE	O/SSE (nt)	683	460	622 ou 856	688	681	652
ambos	aa	620	478	649	624	626	628
Construção	**Sequência**	**ss**	**scFv**	**espaçador**	**TM**	**CD28 co-stim**	**CD3-ζ**
BCMA-55-L-CD28 CAR	não otimização (nt)	619	648	621	623	679	627
BCMA-55-L-CD28 CAR CO/SSE	O/SSE (nt)	683	460	622	688	679	652
ambos	aa	620	478	649	624	680	628

III. CÉLULAS MODIFICADAS

[00351] Também são fornecidas células como células modificadas que contêm um receptor recombinante (por exemplo, um receptor de antígeno quimérico) como uma que contém um domínio extracelular incluindo um anticorpo ou fragmento anti-BCMA, como descrito aqui. Também são fornecidas populações dessas células, composições contendo essas células e/ou enriquecidas para essas células, como nas quais as células que expressam a molécula de ligação ao BCMA compõem pelo menos 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 ou mais por cento das células totais na composição ou células de um determinado tipo, como células T ou CD8+ ou CD4+. Entre as composições estão composições farmacêuticas e formulações para administração, como para terapia de células adotivas. Da mesma forma são fornecidos métodos terapêuticos para administrar as células e composições a indivíduos, por exemplo, pacientes.

[00352] Assim, também são fornecidas células geneticamente modificadas que expressam os receptores recombinantes que contêm os anticorpos, por exemplo, células que contêm os CARs. As células geralmente são células eucarióticas, como células de mamíferos, e tipicamente são células humanas. Em algumas modalidades, as células são derivadas do sangue, medula óssea, linfa ou órgãos linfoides, são células do sistema imunológico, como células da imunidade inata ou adaptativa, por exemplo, células mieloides ou linfoides, incluindo linfócitos, normalmente células T e/ou células NK. Outras células exemplares incluem células tronco, como células tronco multipotentes e pluripotentes, incluindo células tronco pluripotentes induzidas (iPSCs). As células são tipicamente células primárias, como as isoladas diretamente de um indivíduo e/ou isoladas de um indivíduo e congeladas. algumas modalidades, as células incluem um ou mais subconjuntos de células T ou outros tipos de células, como populações inteiras de células

T, células CD4+, células CD8+ e subpopulações das mesmas, como as definidas por função, estado de ativação, maturidade, potencial de diferenciação , expansão, recirculação, localização e/ou capacidades de persistência, especificidade de antígeno, tipo de receptor de antígeno, presença em um órgão ou compartimento específico, perfil de secreção de marcador ou citocina e/ou grau de diferenciação. Com referências aos indivíduos a ser tratados, as células podem ser alogênicas e/ou autólogas. Entre os métodos, incluem-se métodos disponíveis no mercado. Em alguns aspectos, como em tecnologias disponíveis no mercado, as células são pluripotentes e/ou multipotentes, como células tronco, como células tronco pluripotentes induzidas (iPSCs). Em algumas modalidades, os métodos incluem isolar células do indivíduo, preparar, processar, cultivar e/ou projetá-las, como descrito aqui, e reintroduzi-las no mesmo paciente, antes ou depois da criopreservação.

[00353] Entre os subtipos e subpopulações de células T e/ou CD4+ e/ou CD8+, estão células T (T_N) virgens, células T efetoras (T_{EFF}), células T de memória e subtipos, como células T de memória de céluls tronco (T_{SCM}), T de memória central (T_{CM}), T de memória efetiva (T_{EM}) ou T de memória efetoras terminalmente diferenciadas, linfócitos infiltrantes de tumor (TIL), células T imaturas, células T maduras, células T auxiliares, células T citotóxicas, células T invariantes associadas à mucosa, células T reguladoras adaptativas de ocorrência natural e adaptativas (Treg), células T auxiliares, como células TH1, células TH2, células TH3, células TH17, células TH17, células TH9, células TH22, células T auxiliares foliculares, células T alfa/beta e células T delta/gama.

[00354] Em algumas modalidades, as células são células exterminadoras naturais (NK). Em algumas modalidades, as células são monócitos ou granulócitos, por exemplo, células mieloides, macrófagos,

neutrófilos, células dendríticas, mastócitos, eosinófilos e/ou basófilos.

[00355] Em algumas modalidades, as células incluem um ou mais polinucleotídeos introduzidos por engenharia genética e, assim, expressam produtos recombinantes ou geneticamente modificados de tais polinucleotídeos. Em algumas modalidades, os polinucleotídeos são heterólogos, ou seja, normalmente não estão presentes em uma célula ou amostra obtida da célula , como um obtido de outro organismo ou célula, que por exemplo, normalmente não é encontrado na célula que está sendo modificada e/ou em um organismo do qual essa célula é derivada. Em algumas modalidades, os polinucleotídeos não ocorrem naturalmente, como um polinucleotídeo não encontrado na natureza, incluindo um que compreende combinações quiméricas de polinucleotídeos que codificam vários domínios de vários tipos de células diferentes. Em algumas modalidades, as células (por exemplo, células modificadas) compreendem um vetor (por exemplo, um vetor viral, vetor de expressão, etc.) como aqui descrito, tal como um vetor compreendendo um ácido nucleico que codifica um receptor recombinante aqui descrito.

A. Vetores e Métodos para Engenharia Genética

[00356] Também são fornecidos métodos, polinucleotídeos, composições e kits, para expressar as moléculas de ligação (por exemplo, moléculas de ligação anti-BCMA), incluindo receptores recombinantes (por exemplo, CARs) compreendendo as moléculas de ligação e para produzir as células geneticamente modificadas que expressam essas moléculas de ligação. Em algumas modalidades, uma ou mais moléculas de ligação, incluindo receptor recombinante (por exemplo, CARs) podem ser geneticamente modificadas nas células ou pluralidade de células. A engenharia genética geralmente envolve a introdução de um ácido nucleico que codifica o componente recombinante ou modificado na célula, como por transdução, transfecção ou transformação retrovi-

ral.

[00357] Também são fornecidos polinucleotídeos que codificam os receptores de antígenos quiméricos e/ou porções, por exemplo, cadeias dos mesmos. Entre os polinucleotídeos fornecidos estão aqueles que codificam os receptores de antígenos quiméricos anti-BCMA (por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno) aqui descritos. Também são fornecidos polinucleotídeos que codificam um ou mais anticorpos e/ou porções dos mesmos, por exemplo, aqueles que codificam um ou mais dos anticorpos anti-BCMA (por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno) aqui descritos e/ou outros anticorpos e/ou porções dos mesmos, por exemplo, anticorpos e/ou porções dos mesmos que se ligam a outros antígenos alvo. Os polinucleotídeos podem incluir aqueles que englobam nucleotídeos e bases naturais e/ou não naturais, por exemplo, incluindo aqueles com modificações na cadeia principal. Os termos "molécula de ácido nucleico", "ácido nucleico" e "polinucleotídeo" podem ser usados de forma intercambiável e referem-se a um polímero de nucleotídeos. Tais polímeros de nucleotídeos podem conter nucleotídeos naturais e/ou não naturais e incluem, porém, não estão limitados a, DNA, RNA e PNA. "Sequência de ácido nucleico" refere-se à sequência linear de nucleotídeos que compreende a molécula ou polinucleotídeo de ácido nucleico.

[00358] Também são fornecidos polinucleotídeos que foram otimizados para uso de códons e/ou para eliminar sítios de ligação, como sítios de ligação críptica. Também são fornecidos métodos para otimizar e produzir as sequências de codificação de receptores de antígenos quiméricos, como qualquer um dos receptores de antígenos quiméricos aqui descritos. Tais métodos são descritos na Seção II aqui.

[00359] Também são fornecidos vetores contendo os polinucleotídeos, como qualquer um dos polinucleotídeos aqui descritos, e células hospedeiras contendo os vetores, por exemplo, para produzir os anti-

corpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno. Em algumas modalidades, o vetor é um vetor viral. Em algumas modalidades, o vetor é um vetor retroviral ou um vetor lentiviral. Também são fornecidos métodos para produzir os anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno. O ácido nucleico pode codificar uma sequência de aminoácidos que compreende a região V_L e/ou uma sequência de aminoácidos que compreende a região V_H do anticorpo (por exemplo, as cadeias leve e/ou pesada do anticorpo). O ácido nucleico pode codificar uma ou mais sequências de aminoácidos que compreendem a região V_L e/ou uma sequência de aminoácidos que compreende a região V_H do anticorpo (por exemplo, as cadeias leve e/ou pesada do anticorpo). Em uma forma de realização adicional, um ou mais vetores (por exemplo, vetores de expressão) compreendendo esses polinucleotídeos são fornecidos. Em uma outra forma de realização, é fornecida uma célula hospedeira compreendendo esses polinucleotídeos. Em uma dessas modalidades, uma célula hospedeira compreende (por exemplo, foi transformada com) um vetor compreendendo um ácido nucleico que codifica uma sequência de aminoácidos que compreende a região V_H do anticorpo. Em outra forma de realização, uma célula hospedeira compreende (por exemplo, foi transformada com) (1) um vetor compreendendo um ácido nucleico que codifica uma sequência de aminoácidos que compreende a região V_L do anticorpo e uma sequência de aminoácidos que compreende a região V_H do anticorpo, ou (2) um primeiro vetor compreendendo um ácido nucleico que codifica uma sequência de aminoácidos que compreende a região V_L do anticorpo e um segundo vetor compreendendo um ácido nucleico que codifica uma sequência de aminoácidos que compreende a região V_H do anticorpo. Em algumas modalidades, uma célula hospedeira compreende (por exemplo, foi transformada com) um ou mais vetores compreendendo um ou mais ácidos nucleicos que codificam uma ou mais

sequências de aminoácidos compreendendo um ou mais anticorpos e/ou porções dos mesmos, por exemplo, seus fragmentos de ligação de antígeno. Em algumas modalidades, uma ou mais dessas células hospedeiras são fornecidas. Em algumas modalidades, é fornecida uma composição contendo uma ou mais dessas células hospedeiras. Em algumas modalidades, as uma ou mais células hospedeiras podem expressar anticorpos diferentes ou o mesmo anticorpo. Em algumas modalidades, cada uma das células hospedeiras pode expressar mais de um anticorpo.

[00360] Também são fornecidos métodos para fabricar os receptores antigênicos quiméricos anti-BCMA. Para produção recombinante dos receptores quiméricos, uma sequência de ácido nucleico que codifica um anticorpo quimérico do receptor, por exemplo, como descrito aqui, pode ser isolada e inserida em um ou mais vetores para posterior clonagem e/ou expressão em uma célula hospedeira. Tais sequências de ácido nucleico podem ser facilmente isoladas e sequenciadas usando procedimentos convencionais (por exemplo, usando sondas oligonucleotídicas que são capazes de se ligar especificamente a genes que codificam as cadeias pesada e leve do anticorpo). Em algumas modalidades, é fornecido um método para produzir o receptor de antígeno quimérico anti-BCMA, em que o método compreende cultivar uma célula hospedeira compreendendo uma sequência de ácido nucleico que codifica o anticorpo, conforme fornecido acima, sob condições adequadas para a expressão do receptor.

[00361] Em alguns aspectos, para a produção de polipeptídeos isolados ou segregados, além de procariontes, micróbios eucarióticos, como fungos filamentosos ou leveduras, são hospedeiros de clonagem ou expressão adequados para vetores codificadores de anticorpos, incluindo fungos e cepas de leveduras cujas vias de glicosilação foram modificadas para imitar ou aproximar-se das células humanas, resul-

tando na produção de um anticorpo com um padrão de glicosilação parcial ou totalmente humano. Veja Gerngross, Nat. Biotecnologia. 22: 1409-1414 (2004) e Li *et al.*, Nat. Biotecnologia. 24: 210-215 (2006).

[00362] Células eucarióticas exemplares que podem ser usadas para expressar polipeptídeos, incluindo polipeptídeos isolados ou segregados, incluem, mas não estão limitadas a, células de COS, incluindo células de COS 7; células 293, incluindo células 293-6E; células de CHO, incluindo CHO-S, DG44. células Lec13 de CHO e células FUT8 de CHO; células PER.C6®; e células NSO. Em algumas modalidades, as cadeias pesadas do anticorpo e/ou cadeias leves (por exemplo, região V_H e/ou região V_L) podem ser expressas em leveduras. Veja, por exemplo, a Publicação Norte-Americana No. US 2006/0270045 A1. Em algumas modalidades, uma célula hospedeira eucariótica específica é selecionada com base em sua capacidade de fazer modificações pós-traducionais desejadas nas cadeias pesadas e/ou cadeias leves (por exemplo, região V_H e/ou região V_L). Por exemplo, em algumas modalidades, as células de CHO produzem polipeptídeos que têm um nível mais alto de sialilação do que o mesmo polipeptídeo produzido em células 293.

[00363] Em exemplos particulares, células imunes, como células imunes humanas, são usadas para expressar os polipeptídeos fornecidos que codificam receptores de antígenos quiméricos. Em alguns exemplos, as células imunes são células T, como células imunes CD4+ e/ou CD8+, incluindo células primárias, como células CD4+ e CD8+ primárias.

[00364] Em algumas modalidades, a transferência de genes é realizada estimulando primeiro a célula, como combinando-a com um estímulo que induz uma resposta como proliferação, sobrevivência e/ou ativação, por exemplo, conforme medido pela expressão de uma citocina ou marcador de ativação, seguido de transdução das células ati-

vadas e expansão em cultura para números suficientes para aplicações clínicas.

[00365] Em alguns contextos, a superexpressão de um fator estimulador (por exemplo, uma linfocina ou uma citocina) pode ser tóxica para um indivíduo. Assim, em alguns contextos, as células modificadas incluem segmentos de genes que fazem com que as células sejam suscetíveis à seleção negativa *in vivo*, como após a administração em imunoterapia adotiva. Por exemplo, em alguns aspectos, as células são modificadas para que possam ser eliminadas como resultado de uma alteração na condição *in vivo* do paciente ao qual são administradas. O fenótipo selecionável negativo pode resultar da inserção de um gene que confere sensibilidade a um agente administrado, por exemplo, um composto. Genes selecionáveis negativos incluem o gene da timidina cinase do vírus do herpes simples tipo I (HSV-I TK) (Wigler *et al.*, Cell 2: 223, 1977) que confere sensibilidade ao ganciclovir; o gene da hipoxantina fosforibosiltransferase celular (HPRT), o gene da fosforibosiltransferase adenina celular (APRT), citosina desaminase bacteriana (Mullen *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 33 (1992)).

[00366] Em alguns aspectos, as células são modificadas para promover a expressão de citocinas ou outros fatores. Vários métodos para a introdução de componentes geneticamente modificados, por exemplo, receptores de antígenos, por exemplo, CARs, são bem conhecidos e podem ser usados com os métodos e composições fornecidos. Métodos exemplares incluem aqueles para transferência de polinucleotídeos que codificam os receptores, incluindo via viral, por exemplo, retroviral ou lentiviral, transdução, transposons e eletroporação.

[00367] Em algumas modalidades, os polinucleotídeos recombinantes são transferidos para as células usando partículas de vírus infecciosas recombinantes, como, por exemplo, vetores derivados do vírus

símio 40 (SV40), adenovírus, vírus adenoassociado (AAV). Em algumas modalidades, os polinucleotídeos recombinantes são transferidos para Células T usando vetores lentivirais recombinantes ou vetores retrovirais, como vetores gama-retrovirais (veja, por exemplo, Koste *et al.* (2014) Gene Therapy 2014 April 3. doi: 10,1038/gt,2014,25; Carlens *et al.* (2000) Exp Hematol 28 (10): 1137-46; Alonso-Camino *et al.* (2013) Mol Ther Nucl Acids 2, e93; Park *et al.*, Trends Biotechnol. Trends 29 Biotechnol. 29 de novembro DE 2011 (11): 550-557).

[00368] Em algumas modalidades, o vetor retroviral possui uma longa sequência de repetição terminal (LTR), por exemplo, um vetor retroviral derivado do vírus da leucemia de murino de Moloney (MoMLV), vírus do sarcoma mieloproliferativo (MPSV), vírus da célula tronco embrionária de murino (MESV), vírus das células tronco de murino (MSCV), vírus formador do foco do baço (SFFV), vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1). A maioria dos vetores retrovirais são derivados de retrovírus murinos. Em algumas modalidades, os retrovírus incluem aqueles derivados de qualquer fonte de células aviária ou de mamífero. Os retrovírus são tipicamente anfotrópicos, o que significa que são capazes de infectar células hospedeiras de várias espécies, incluindo seres humanos. Em uma forma de realização o gene a ser expresso substitui as sequências retrovirais de gag, pol e/ou env. Um número de sistemas retrovirais ilustrativos foi descrito (por exemplo, patentes Norte-Americanas 5.219.740; 6.207.453; 5.219.740; Miller e Rosman (1989) BioTechniques 7: 980-990; Miller, AD (1990) Human Gene Therapy 1: 5-14 Scarpa *et al.* (1991) Virology 180: 849-852; Burns *et al.* (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 8033-8037; e Boris-Lawrie e Temin (1993) Cur. Opin. Genet. Develop, 3:102-109.

[00369] Métodos de transdução lentiviral são conhecidos. Métodos exemplares são descritos em, por exemplo, Wang *et al.* (2012) J. Immunother. 35 (9): 689-701; Cooper *et al.* (2003) Blood. 101: 1637-

1644; Verhoeyen *et al.* (2009) Methods Mol Biol. 506: 97-114; e Cavalieri *et al.* (2003) Blood,102 (2): 497-505.

[00370] Em algumas modalidades, os polinucleotídeos recombinantes são transferidos para as células T por eletroporação (veja, por exemplo, Chicaybam *et al*, (2013) PLoS ONE 8 (3): e60298 e Van Tedeloo *et al.* (2000) Gene Therapy 7 (16): 1431-1437). Em algumas modalidades, os polinucleotídeos recombinantes são transferidos para as células T por transposição (veja, por exemplo, Manuri *et al.* (2010) Hum Gene Ther 21 (4): 427-437; Sharma *et al.* (2013) Molec Ther Nucl Acids 2, e74; e Huang *et al.* (2009) Methods Mol Biol 506:115-126). Outros métodos de introdução e expressão de material genético em células imunes incluem a transfecção de fosfato de cálcio (por exemplo, como descrito em Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York. New York), fusão de protoplastos, transfecção mediada por lipossomas catiônicos; bombardeio de micropartículas facilitado por partículas de tungstênio (Johnston, Nature, 346: 776-777 (1990)); e coprecipitação de DNA de fosfato de estrôncio (Brash *et al.*, Mol. Cell Biol., 7: 2031-2034 (1987)).

[00371] Outros métodos e vetores para a transferência dos polinucleotídeos que codificam os produtos recombinantes são aqueles descritos, por exemplo, no pedido de patente internacional, Publicação No.: WO2014055668 e Patente Norte-Americana No. 7,446,190.

[00372] Entre polinucleotídeos adicionais, por exemplo, genes para introdução são aqueles que melhoram a eficácia da terapia, tais como a promoção da viabilidade e/ou função das células transferidas; genes para fornecer um marcador genético para seleção e/ou avaliação das células, como para avaliar a sobrevivência ou localização *in vivo*; genes para melhorar a segurança, por exemplo, tornando a célula suscetível à seleção negativa *in vivo*, como descrito por Lupton S. D. *et al.*, Mol. e Cell Biol., 11: 6 (1991); e Riddell *et al.*, Human Gene Therapy 3:

319-338 (1992); veja também as publicações PCT/US91/08442 e PCT/US94/05601 de Lupton *et al.* descrevendo o uso de genes de fusão selecionáveis bifuncionais derivados da fusão de um marcador selecionável positivo dominante com um marcador selecionável negativo. Veja, por exemplo, Riddell *et al.*, Patente Norte-Americana No. 6.040.177, nas colunas 14-17.

[00373] Em algumas modalidades, uma ou mais moléculas de ligação, incluindo anticorpos e/ou receptores recombinantes (por exemplo, CARs), podem ser modificadas geneticamente para serem expressas nas células ou na pluralidade de células. Em algumas modalidades, um primeiro receptor recombinante e uma segunda molécula de ligação , por exemplo, receptor recombinante, são codificados pela mesma molécula de ácido nucleico ou por ela separada. Em algumas modalidades, moléculas de ligação adicionais são modificadas para serem expressas nas células ou em uma pluralidade de células.

[00374] Em alguns casos, o polinucleotídeo contendo sequências de ácido nucleico que codificam o receptor de ligação ao BCMA, por exemplo, receptor de antígeno quimérico (CAR), contém uma sequência sinal que codifica um peptídeo sinal. Em alguns aspectos, a sequência sinal pode codificar um peptídeo sinal derivado de um polipeptídeo nativo. Em outros aspectos, a sequência sinal pode codificar um peptídeo sinal heterólogo ou não nativo. Em alguns aspectos, o peptídeo sinal exemplar não limitante inclui um peptídeo sinal da cadeia capa de IgG mencionada em SEQ ID NO: 620, ou codificado pela sequência nucleotídica mencionada em SEQ ID NO: 619 ou 682-685; uma cadeia alfa de GMCSFR mencionada em SEQ ID NO: 851 e codificada pela sequência nucleotídica mencionada em SEQ ID NO: 850; um peptídeo sinal alfa de CD8 mencionado na SEQ ID NO: 852; ou um peptídeo sinal de CD33 mencionada em SEQ ID NO: 853.

[00375] Em algumas modalidades, o vetor ou construção pode con-

ter elementos promotores e/ou potenciadores ou reguladores para regular a expressão do receptor recombinante codificado. Em alguns exemplos, o promotor e/ou potenciador ou elementos reguladores podem ser promotores, intensificadores e/ou elementos reguladores dependentes da condição. Em alguns exemplos, esses elementos direcionam a expressão do transgene. Em alguns exemplos, o transgene de CAR pode ser operacionalmente ligado a um promotor, como um promotor EF1alfa com um intensificador de HTLV1 (SEQ ID NO: 635). Em alguns exemplos, o transgene de CAR está operacionalmente ligado a um Elemento Regulador Pós-Transcricional do Vírus da Hepatite de Marmota (WHP) (WPRE; SEQ ID NO: 636), localizado a jusante do transgene.

[00376] Em algumas modalidades, o vetor ou construção pode conter um único promotor que aciona a expressão de uma ou mais moléculas de ácido nucleico. Em algumas modalidades, essas moléculas de ácido nucleico, por exemplo, transcrições, podem ser multicistrônicos (bicistrônicos ou tricistrônicos, veja, por exemplo, Patente Norte-Americana No. 6.060.273). Por exemplo, em algumas modalidades, as unidades de transcrição podem ser modificadas como uma unidade bicistrônica contendo um IRES (sítio de entrada de ribossoma interno), que permite a coexpressão de produtos gênicos (por exemplo, codificando um primeiro e um segundo receptor quimérico) por uma mensagem de um único promotor. Alternativamente, em alguns casos, um único promotor pode direcionar a expressão de um RNA que contém, em uma única estrutura de leitura aberta (ORF), dois ou três genes (por exemplo, codificando uma primeira e segunda moléculas de ligação, por exemplo, receptor recombinante de anticorpos) separados um do outro por sequências que codificam um peptídeo de autoclivagem (por exemplo, sequências de clivagem 2A) ou um sítio de reconhecimento de protease (por exemplo, furina). A ORF codifica assim um

único polipeptídeo, que, durante (no caso de T2A) ou após a translação, é clivado nas proteínas individuais. Em alguns casos, o peptídeo, como T2A, pode fazer com que o ribossoma salte (síntese do ribossoma) uma ligação peptídica no C-terminal de um elemento 2A, levando à separação entre o final da sequência 2A, e o próximo peptídeo a jusante (veja, por exemplo, de Felipe. *Genetic Vaccines and Ther*. 2:13 (2004) e deFelipe *et al.Traffic* 5: 616-626 (2004)). Muitos elementos 2A são conhecidos. Exemplos de sequências 2A que podem ser usadas nos métodos e polinucleotídeos aqui descritos, sem limitação, sequências 2A do vírus da febre aftosa (F2A, por exemplo, SEQ ID NO: 659 ou 660), vírus da rinite equina A (E2A, por exemplo, SEQ ID NO: 657 ou 658), vírus Thosea asigna (T2A, por exemplo, SEQ ID NO: 631, 653 ou 654) e teschovírus-1 porcino (P2A, por exemplo, SEQ ID NO: 655 ou 656) como descrito na Publicação de Patente Norte-Americana No. 20070116690. Em algumas modalidades, os um ou mais promotores diferentes ou separados direcionam a expressão de uma ou mais moléculas de ácido nucleico que codificam as uma ou mais moléculas de ligação, por exemplo, receptores recombinantes.

[00377] Qualquer uma das moléculas de ligação, por exemplo, anticorpos e/ou receptores recombinantes aqui fornecidos, por exemplo, moléculas de ligação ao BCMA e/ou os receptores recombinantes adicionais, pode ser codificada por polinucleotídeos contendo uma ou mais moléculas de ácido nucleico que codificam os receptores, em qualquer combinação ou arranjo. Por exemplo, um, dois, três ou mais polinucleotídeos podem codificar um, dois, três ou mais receptores ou domínios diferentes. Em algumas modalidades, um vetor ou construção contém moléculas de ácido nucleico que codificam uma ou mais moléculas de ligação, por exemplo, anticorpo e/ou receptor recombinante, e um vetor ou construção separada contém moléculas de ácido nucleico que codificam uma molécula de ligação adicional, por exem-

plo, anticorpo e/ou receptor recombinante. Cada uma das moléculas de ácido nucleico também pode codificar um ou mais marcadores, como um marcador de superfície, por exemplo, EGFR truncado (tEGFR).

[00378] Também são fornecidas composições que contêm uma ou mais das moléculas, vetores ou construções de ácido nucleico, como as descritas acima. Em algumas modalidades, as moléculas, vetores, construções ou composições de ácidos nucleicos podem ser usadas para projetar células, como células T, expressar qualquer uma das moléculas de ligação, por exemplo, anticorpo ou receptor recombinante e/ou as moléculas de ligação adicionais.

B. Preparação de Células para Modificação

[00379] Em algumas modalidades, a preparação das células modificadas inclui uma ou mais etapas de cultura e/ou preparação. As células para introdução do receptor recombinante (por exemplo, CAR) podem ser isoladas de uma amostra, como uma amostra biológica, por exemplo, uma obtida de ou derivado de um indivíduo. Em algumas modalidades, o indivíduo do qual a célula está isolada é aquele que tem a doença ou condição ou precisa de uma terapia celular ou à qual a terapia celular será administrada. O indivíduo em algumas modalidades é um ser humano precisam de uma intervenção terapêutica específica, como a terapia de células adotivas para a qual as células estão sendo isoladas, processadas e/ou modificadas.

[00380] Por conseguinte, as células em algumas modalidades são células primárias, por exemplo, células humanas primárias. As amostras incluem tecido, fluido e outras amostras colhidas diretamente do indivíduo, bem como amostras resultantes de uma ou mais etapas de processamento, como separação, centrifugação, engenharia genética (por exemplo, transdução com vetor viral), lavagem e/ou incubação. A amostra biológica pode ser uma amostra obtida diretamente de uma fonte biológica ou de uma amostra processada. As amostras biológi-

cas incluem, mas não estão limitadas a fluidos corporais, como sangue, plasma, soro, líquido cefalorraquidiano, líquido sinovial, urina e suor, amostras de tecidos e órgãos, incluindo amostras processadas delas derivadas.

[00381] Em alguns aspectos, a amostra da qual as células são derivadas ou isoladas é sangue ou é uma amostra derivada de sangue, ou é ou é derivada de um produto de aferese ou leucaferese. As amostras exemplares incluem sangue total, células mononucleares do sangue periférico (PBMCs), leucócitos, medula óssea, timo, biópsia de tecido, tumor, leucemia, linfoma, linfonodo, tecido linfoide associado ao intestino, linfoide associado à mucosa tecido, baço, outros tecidos linfoides, fígado, pulmão, estômago, intestino, cólon, rim, pâncreas, mama, osso, próstata, colo do útero, testículos, ovários, amígdalas ou outros órgãos e/ou células derivadas deles. As amostras incluem, no contexto da terapia celular, por exemplo, terapia de células adotivas, amostras de fontes autólogas e alogênicas.

[00382] Em algumas modalidades, as células são derivadas de linhagens de célula, por exemplo, linhagens de células T. As células em algumas modalidades são obtidas a partir de uma fonte xenogênica, por exemplo, de camundongo, rato, primata não humano ou porco.

[00383] Em algumas modalidades, o isolamento das células inclui uma ou mais etapas de preparação e/ou separação por células sem afinidade. Em alguns exemplos, as células são lavadas, centrifugadas e/ou incubadas na presença de um ou mais reagentes, por exemplo, para remover componentes indesejados, enriquecer para os componentes desejados, lisar ou remover células sensíveis a reagentes específicos. Em alguns exemplos, as células são separadas com base em uma ou mais propriedades, como densidade, propriedades aderentes, tamanho, sensibilidade e/ou resistência a componentes particulares.

[00384] Em alguns exemplos, as células do sangue circulante de um indivíduo são obtidas, por exemplo, por aferese ou leucaferese. As amostras, em alguns aspectos, contêm linfócitos, incluindo células T, monócitos, granulócitos, células B, outros glóbulos brancos nucleados, glóbulos vermelhos e/ou plaquetas e, em alguns aspectos, contêm outras células que não glóbulos vermelhos e plaquetas.

[00385] Em algumas modalidades, as células sanguíneas coletadas do indivíduo são lavadas, por exemplo, para remover a fração plasmática e colocar as células em um tampão ou meio apropriado para as etapas de processamento subsequentes. Em algumas modalidades, as células são lavadas com solução salina tamponada com fosfato (PBS). Em algumas modalidades, a solução de lavagem carece de cálcio e/ou magnésio e/ou muitos ou todos os cátions divalentes. Em alguns aspectos, uma etapa de lavagem é realizada uma centrífuga semiautomatizada de "fluxo contínuo" (por exemplo, o processador de células Cobe 2991, Baxter) de acordo com as instruções do fabricante. Em alguns aspectos, uma etapa de lavagem é realizada por filtração de fluxo tangencial (TFF) de acordo com as instruções do fabricante. Em algumas modalidades, as células são ressuspensas em uma variedade de tampões biocompatíveis após a lavagem, como, por exemplo, PBS livre de Ca^{++}/Mg^{++}. Em certas modalidades, os componentes de uma amostra de células sanguíneas são removidos e as células ressuspensas diretamente nos meios de cultura.

[00386] Em algumas modalidades, os métodos incluem métodos de separação de células com base na densidade, como a preparação de glóbulos brancos a partir de sangue periférico, lisando os glóbulos vermelhos e centrifugando através de um gradiente de Percoll ou Ficoll.

[00387] Em algumas modalidades, os métodos de isolamento incluem a separação de diferentes tipos de células com base na expressão

ou presença na célula de uma ou mais moléculas específicas, como marcadores de superfície, por exemplo, proteínas de superfície, marcadores intracelulares ou ácido nucleico. Em algumas modalidades, qualquer método conhecido para separação com base em tais marcadores pode ser usado. Em algumas modalidades, a separação é uma separação baseada em afinidade ou imunoafinidade. Por exemplo, o isolamento em alguns aspectos inclui a separação de células e populações de células com base na expressão ou nível de expressão das células de um ou mais marcadores, tipicamente marcadores de superfície celular, por exemplo, por incubação com um anticorpo ou parceiro de ligação que se liga especificamente a tais marcadores, seguidos geralmente por etapas de lavagem e separação de células que se ligaram ao anticorpo ou parceiro de ligação, daquelas células que não se ligaram ao anticorpo ou parceiro de ligação.

[00388] Tais etapas de separação podem ser baseadas na seleção positiva, na qual as células que ligaram os reagentes são retidas para uso posterior e/ou na seleção negativa, na qual as células que não se ligam ao anticorpo ou parceiro de ligação são retidas. Em alguns exemplos, ambas as frações são retidas para uso posterior. Em alguns aspectos, a seleção negativa pode ser particularmente útil quando não há anticorpo disponível que identifique especificamente um tipo de célula em uma população heterogênea, de modo que a separação seja melhor realizada com base em marcadores expressos por células que não a população desejada.

[00389] A separação não precisa resultar em 100% de enriquecimento ou remoção de uma determinada população de células ou células que expressam um determinado marcador. Por exemplo, seleção positiva ou enriquecimento para células de um tipo específico, como aquelas que expressam um marcador, refere-se ao aumento do número ou porcentagem dessas células, mas não precisa resultar em uma

ausência completa de células que não expressam o marcador. Da mesma forma, seleção negativa, remoção ou esgotamento de células de um tipo específico, como aquelas que expressam um marcador, refere-se à diminuição do número ou porcentagem dessas células, mas não precisa resultar na remoção completa de todas essas células.

[00390] Em alguns exemplos, vários ciclos de etapas de separação são realizados, onde a fração selecionada positiva ou negativamente de uma etapa é submetida a outra etapa de separação, como uma subsequente seleção positiva ou negativa. Em alguns exemplos, uma única etapa de separação pode esgotar as células que expressam vários marcadores simultaneamente, como incubando células com uma pluralidade de anticorpos ou parceiros de ligação, cada um específico para um marcador direcionado para seleção negativa. Da mesma forma, vários tipos de células podem ser simultaneamente selecionados positivamente através da incubação de células com uma pluralidade de anticorpos ou parceiros de ligação expressos nos vários tipos de células.

[00391] Por exemplo, em alguns aspectos, subpopulações específicas de células T, como células positivas ou expressando altos níveis de um ou mais marcadores de superfície, por exemplo, as células T CD28+, CD62L+, CCR7+, CD27+, CD127+, CD4+, CD8+, CD45RA+ e/ou CD45RO+ são isoladas por técnicas de seleção positiva ou negativa.

[00392] Por exemplo, as células T CD3+, CD28+ podem ser selecionadas positivamente usando contas magnéticas conjugadas por CD3/CD28 (por exemplo, DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T Cell Expander DYNABEADS® M-450, MACSiBeads™, etc.).

[00393] Em algumas modalidades, o isolamento é realizado por enriquecimento para uma população celular específica por seleção positiva, ou esgotamento de uma população celular específica, por seleção

negativa. Em algumas modalidades, a seleção positiva ou negativa é realizada incubando células com um ou mais anticorpos ou outro agente de ligação que se ligam especificamente a um ou mais marcadores de superfície expressos ou expressos (marcador^{+}) em um nível relativamente mais alto (marcador^{alto}) nas células positiva ou negativamente selecionadas, respectivamente.

[00394] Em algumas modalidades, as células T são separadas de uma amostra de PBMC por seleção negativa de marcadores expressos em células não T, como células B, monócitos ou outros glóbulos brancos, como CD14. Em alguns aspectos, as etapas de seleção de CD4+ e/ou CD8+ são usadas para separar células T citotóxicas auxiliares de CD4+ e CD8+ de uma composição, tal como de uma composição de PBMC, como a obtida por leucaferese. Tais populações CD4+ e CD8+, em alguns aspectos, podem ainda ser classificadas em subpopulações por seleção positiva ou negativa para marcadores expressos ou expressos em um grau relativamente mais alto em uma ou mais subpopulações de células T virgens, de memória e/ou efetoras. Em algumas modalidades, as células CD4+ e CD8+ são misturadas na relação desejada

[00395] Em algumas modalidades, as células CD8+ são ainda mais enriquecidas ou esgotadas de células tronco virgens, de memória central, de memória efetiva e/ou de células tronco de memória central, como por seleção positiva ou negativa com base em antígenos de superfície associados à respectiva subpopulação. Em algumas modalidades, o enriquecimento das células T de memória central (T_{CM}) é realizado para aumentar a eficácia, como para melhorar a sobrevivência a longo prazo, a expansão e/ou o enxerto após a administração, o que em alguns aspectos é particularmente robusto nessas subpopulações . Veja Terakura *et al*. (2012) Blood,1: 72–82; Wang *et al.* (2012) J. Immunother. 35 (9): 689-701. Em algumas modalidades, a combinação

de células T CD8+ enriquecidas com T_{CM} e células T CD4+ aprimora ainda mais a eficácia.

[00396] Nas modalidades, as células T de memória estão presentes nos subconjuntos CD62L+ e CD62L- dos linfócitos do sangue periférico CD8+. A PBMC pode ser enriquecida ou esgotada das frações CD62L-CD8+ e/ou CD62L+CD8+, como o uso de anticorpos anti-CD8 e anti-CD62L.

[00397] Em algumas modalidades, o enriquecimento para células T de memória central (T_{CM}) é baseado na expressão superficial positiva ou alta de CD45RO, CD62L, CCR7, CD28, CD3 e/ou CD27; em alguns aspectos, é baseado na seleção negativa para células que expressam ou expressam CD45RA e/ou granzima B. Em alguns aspectos, o isolamento de uma população de CD8+ enriquecida para células T_{CM} é realizado pela esgotamento de células que expressam CD4, CD14, CD45RA, e seleção ou enriquecimento positivo para células que expressam CD62L. Em um aspecto, o enriquecimento das células T de memória central (T_{CM}) é realizado começando com uma fração negativa de células selecionadas com base na expressão de CD4, que é submetida a uma seleção negativa com base na expressão de CD14 e CD45RA e uma seleção positiva com base em CD62L. Tais seleções em alguns aspectos são realizadas simultaneamente e em outros aspectos são realizadas sequencialmente, em qualquer ordem. Em alguns aspectos, a mesma etapa de seleção baseada em expressão de CD4 usada na preparação da população ou subpopulação de células CD8+, também é usada para gerar a população ou subpopulação de células CD4+, de modo que as frações positiva e negativa da separação baseada em CD4 são retidos e usados nas etapas subsequentes dos métodos, seguindo opcionalmente uma ou mais etapas de seleção positivas ou negativas.

[00398] Em um exemplo particular, uma amostra de PBMCs ou ou-

tra amostra de glóbulos brancos é submetida à seleção de células CD4+, onde são mantidas as frações negativa e positiva. A fração negativa é então submetida à seleção negativa com base na expressão de CD14 e CD45RA e seleção positiva com base em um marcador característico das células T de memória central, como CD62L ou CCR7, onde as seleções positiva e negativa são realizadas em qualquer ordem.

[00399] As células auxiliares T CD4+ são classificadas em células virgens, de memória central e efetoras, identificando a população de células ns que possuem antígenos na superfície celular. Os linfócitos CD4+ podem ser obtidos por métodos padrão. Em algumas modalidades, os linfócitos T CD4+ virgens são células CD45RO-, CD45RA+, CD62L+, CD4+. Em algumas modalidades, as células CD4+ de memória central são CD62L+ e CD45RO+. Em algumas modalidades, as células CD4+ efetoras são CD62L- e CD45RO-.

[00400] Em um exemplo, para enriquecer as células CD4+ por seleção negativa, um coquetel de anticorpos monoclonais normalmente inclui anticorpos para CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR e CD8. Em algumas modalidades, o anticorpo ou parceiro de ligação está ligado a um suporte ou matriz sólida, como uma conta magnética ou conta paramagnética, para permitir a separação de células para seleção positiva e/ou negativa. Por exemplo, em algumas modalidades, as células e as populações de células são separadas ou isoladas usando técnicas de separação imunomagnética (ou afinidade magnética) (revisadas em Methods in Molecular Medicine, vol. 58: Metastasis Research Protocols, Vol. 2: Cell Behavior *In vitro* and *In vivo*, p 17-25 Editado por: SA Brooks e U. Schumacher © Humana Press Inc., Totowa, NJ).

[00401] Em alguns aspectos, a amostra ou composição de células a serem separadas é incubada com material pequeno, magnetizável ou

responsivo magneticamente, como partículas ou micropartículas responsivas magneticamente, como contas paramagnéticas (por exemplo, contas Dynabeads® ou MACS®). O material responsivo magneticamente, por exemplo, partícula, geralmente é diretamente ou indiretamente ligado a um parceiro de ligação, por exemplo, um anticorpo que se liga especificamente a uma molécula, por exemplo, marcador de superfície, presente na célula, células ou população de células que ele se deseja separar, por exemplo, que se deseja selecionar negativa ou positivamente.

[00402] Em algumas modalidades, a partícula ou conta magnética compreende um material responsivo magneticamente ligado a um membro de ligação específico, como um anticorpo ou outro parceiro de ligação. Existem muitos materiais responsivos magneticamente conhecidos usados nos métodos de separação magnética. Partículas magnéticas adequadas incluem as descritas em Molday, Pat. 4.452.773, e na Especificação de Patente Europeia EP 452342 B, que são aqui incorporadas por referência. Partículas de tamanho coloidal, como as descritas na Pat. Norte-Americana Owen 4.795.698, e Liberti *et al.*, Pat. 5.200.084, são outros exemplos.

[00403] A incubação geralmente é realizada sob condições em que os anticorpos ou parceiros de ligação, ou moléculas, como anticorpos secundários ou outros reagentes, que se ligam especificamente a esses anticorpos ou parceiros de ligação, que estão ligados à partícula ou conta magnética, se ligam especificamente à célula moléculas de superfície, se presentes nas células da amostra.

[00404] Em alguns aspectos, a amostra é colocada em um campo magnético e as células que possuem partículas magneticamente responsivas ou magnetizáveis ligadas a ele serão atraídas ao ímã e separadas das células não identificadas. Para seleção positiva, as células atraídas pelo ímã são retidas; para seleção negativa, as células que

não são atraídas (células não marcadas) são retidas. Em alguns aspectos, uma combinação de seleção positiva e negativa é realizada durante a mesma etapa de seleção, em que as frações positiva e negativa são retidas e posteriormente processadas ou submetidas a etapas de separação adicionais.

[00405] Em certas modalidades, as partículas magneticamente responsivas são revestidas em anticorpos primários ou outros parceiros de ligação, anticorpos secundários, lectinas, enzimas ou estreptavidina. Em certas modalidades, as partículas magnéticas são conectadas às células através de um revestimento de anticorpos primários específicos para um ou mais marcadores. Em certas modalidades, as células, em vez das contas, são marcadas com um anticorpo primário ou parceiro de ligação e, em seguida, são adicionadas partículas magnéticas revestidas com anticorpo secundário específico do tipo de célula ou outro parceiro de ligação (por exemplo, estreptavidina). Em certas modalidades, partículas magnéticas revestidas com estreptavidina são usadas em conjunto com anticorpos primários ou secundários biotinilados.

[00406] Em algumas modalidades, as partículas magneticamente responsivas são deixadas anexadas às células que devem ser subsequentemente incubadas, cultivadas e/ou modificadas; em alguns aspectos, as partículas são deixadas anexadas às células para administração a um paciente. Em algumas modalidades, as partículas magnetizáveis ou magneticamente responsivas são removidas das células. Os métodos para remover partículas magnetizáveis das células são conhecidos e incluem, por exemplo, o uso de anticorpos não marcados concorrentes, partículas magnetizáveis ou anticorpos conjugados com ligantes cliváveis, etc. Em algumas modalidades, as partículas magnetizáveis são biodegradáveis.

[00407] Em algumas modalidades, a seleção baseada em afinidade

é via classificação celular ativada magneticamente (MACS®) (Miltenyi Biotec, Auburn, CA). Os sistemas de Classificação Magnética de Células Ativadas (MACS®) são capazes de seleção de alta pureza de células com partículas magnetizadas ligadas a eles. Em certas modalidades, o MACS® opera em um modo em que as espécies não alvo e alvo são sequencialmente eluídas após a aplicação do campo magnético externo. Ou seja, as células ligadas às partículas magnetizadas são mantidas no lugar enquanto as espécies não acopladas são eluídas. Então, após a conclusão desta primeira etapa de eluição, as espécies que foram capturadas no campo magnético e impedidas de serem eluídas são libertadas de alguma maneira, de forma que possam ser eluídas e recuperadas. Em certas modalidades, as células não alvo são marcadas e esgotadas da população heterogênea de células.

[00408] Em certas modalidades, o isolamento ou separação é realizado usando um sistema, dispositivo ou aparelho que realiza uma ou mais das etapas de isolamento, preparação celular, separação, processamento, incubação, cultura e/ou formulação dos métodos. Em alguns aspectos, o sistema é usado para executar cada uma dessas etapas em um ambiente fechado ou estéril, por exemplo, para minimizar erros, manipulação do usuário e/ou contaminação. Em um exemplo, o sistema é um sistema como descrito no Pedido de Patente Internacional, Número da Publicação WO2009/072003 ou US 20110003380 A1.

[00409] Em algumas modalidades, o sistema ou aparelho executa uma ou mais, por exemplo, todas as etapas de isolamento, processamento, modificação e formulação em um sistema integrado ou independente, e/ou de maneira automatizada ou programável. Em alguns aspectos, o sistema ou aparelho inclui um computador e/ou programa de computador em comunicação com o sistema ou aparelho, que permite ao usuário programar, controlar, avaliar o resultado e/ou ajustar

vários aspectos do processamento, isolamento, etapas de modificação e formulação.

[00410] Em alguns aspectos, a separação e/ou outras etapas são realizadas usando o sistema CliniMACS® (Miltenyi Biotec), por exemplo, para separação automatizada de células em nível de escala clínica em um sistema fechado e estéril. Os componentes podem incluir um microcomputador integrado, unidade de separação magnética, bomba peristáltica e várias válvulas de manga flexível. O computador integrado em alguns aspectos controla todos os componentes do instrumento e direciona o sistema para executar procedimentos repetidos em uma sequência padronizada. A unidade de separação magnética em alguns aspectos inclui um ímã permanente móvel e um suporte para a coluna de seleção. A bomba peristáltica controla a vazão em todo o conjunto de tubulação e, juntamente com as válvulas de manga flexível, garante o fluxo controlado de tampão através do sistema, e a suspensão contínua das células.

[00411] O sistema CliniMACS®, em alguns aspectos, usa partículas magnetizáveis acopladas a anticorpos que são fornecidas em uma solução estéril e não pirogênica. Em algumas modalidades, após a marcação das células com partículas magnéticas, as células são lavadas para remover o excesso de partículas. Uma bolsa de preparação de células é então conectada ao conjunto de tubos, que por sua vez é conectado a uma bolsa contendo tampão e uma bolsa de coleta de células. O conjunto de tubos consiste em tubos estéreis pré-montados, incluindo uma pré-coluna e uma coluna de separação, e são apenas para uso único. Após o início do programa de separação, o sistema aplica automaticamente a amostra de células na coluna de separação. As células marcadas são retidas na coluna, enquanto as células não marcadas são removidas por uma série de etapas de lavagem. Em algumas modalidades, as populações de células para uso com os métodos

aqui descritos não são marcadas e não são retidas na coluna. Em algumas modalidades, as populações de células para uso com os métodos aqui descritos são marcadas e retidas na coluna. Em algumas modalidades, as populações de células para uso com os métodos aqui descritos são eluídas da coluna após a remoção do campo magnético e são coletadas dentro do saco de coleta de células.

[00412] Em certas modalidades, a separação e/ou outras etapas são realizadas usando o sistema CliniMACS Prodigy® (Miltenyi Biotec). O sistema CliniMACS Prodigy®, em alguns aspectos, é equipado com uma unidade de processamento celular que permite a lavagem, e o fracionamento automatizados de células por centrifugação. O sistema CliniMACS Prodigy® também pode incluir uma câmera integrada e um software de reconhecimento de imagem que determina o ponto final ideal de fracionamento da célula, discernindo as camadas macroscópicas do produto da célula de origem. Por exemplo, o sangue periférico pode ser automaticamente separado em eritrócitos, glóbulos brancos e camadas plasmáticas. O sistema CliniMACS Prodigy® também pode incluir uma câmara de cultivo celular integrada que realiza protocolos de cultura de células como, por exemplo, diferenciação e expansão celular, carregamento de antígeno e cultura celular de longo prazo. As portas de entrada podem permitir a remoção estéril, e a reposição de meios e as células podem ser monitoradas usando um microscópio integrado. Veja, por exemplo, Klebanoff *et al.* (2012) J. Immunother. 35 (9): 651–660, Terakuraet al. (2012) Blood,1: 72–82, e Wang *et al.* (2012) J. Immunother. 35 (9): 689-701.

[00413] Em algumas modalidades, uma população de células aqui descrita é coletada e enriquecida (ou esgotada) por citometria de fluxo, na qual as células coradas para vários marcadores de superfície celular são transportadas em uma corrente fluídica. Em algumas modalidades, uma população de células aqui descrita é coletada e enriqueci-

da (ou esgotada) por meio de classificação em escala preparativa (FACS). Em certas modalidades, uma população de células aqui descrita é coletada e enriquecida (ou esgotada) pelo uso de chips de sistemas microeletromecânicos (MEMS) em combinação com um sistema de detecção baseado em FACS (veja, por exemplo, WO 2010/033140, Cho *et al.* (2010) Lab Chip 10, 1567-1573; e Godin *et al.* (2008) J. Biophoton. 1 (5): 355–376. Nos dois casos, as células podem ser marcadas com vários marcadores, permitindo o isolamento de elementos bem definidos. Subconjuntos de células T com alta pureza.

[00414] Em algumas modalidades, os anticorpos ou parceiros de ligação são marcados com um ou mais marcadores detectáveis, para facilitar a separação para seleção positiva e/ou negativa. Por exemplo, a separação pode ser baseada na ligação a anticorpos marcados com fluorescência. Em alguns exemplos, a separação de células com base na ligação de anticorpos ou outros parceiros de ligação específicos para um ou mais marcadores de superfície celular é realizada em uma corrente fluídica, como por classificação celular ativada por fluorescência (FACS), incluindo escala preparativa (FACS) e/ou chips de sistemas microeletromecânicos (MEMS), por exemplo, em combinação com um sistema de detecção citométrica de fluxo. Tais métodos permitem a seleção positiva e negativa com base em vários marcadores simultaneamente.

[00415] Em algumas modalidades, os métodos de preparação incluem etapas para congelamento, por exemplo, criopreservação, as células, antes ou depois do isolamento, incubação e/ou modificação. Em algumas modalidades, a etapa de congelamento e descongelamento subsequente remove granulócitos e, até certo ponto, monócitos na população celular. Em algumas modalidades, as células são suspensas em uma solução de congelamento, por exemplo, após uma etapa de lavagem para remover o plasma e as plaquetas. Qualquer

uma de uma variedade de soluções e parâmetros de congelamento conhecidos em alguns aspectos pode ser usada. Um exemplo envolve o uso de PBS contendo 20% de DMSO e 8% de albumina sérica humana (HSA) ou outro meio de congelamento celular adequado. Este é então diluído 1:1 com meio, de modo que a concentração final de DMSO e HSA seja 10% e 4%, respectivamente. As células são então congeladas a -80 °C. a uma taxa de 1 ° por minuto e armazenadas na fase de vapor de um tanque de armazenamento de nitrogênio líquido.

[00416] Em algumas modalidades, os métodos fornecidos incluem etapas de cultivo, incubação, cultura e/ou engenharia genética. Por exemplo, em algumas modalidades, são fornecidos métodos para incubar e/ou projetar as populações celulares esgotadas e as composições iniciadoras da cultura.

[00417] Assim, em algumas modalidades, as populações de células são incubadas em uma composição de iniciação de cultura. A incubação e/ou modificação pode ser realizada em um recipiente de cultura, como uma unidade, câmara, cavidade, coluna, tubo, conjunto de tubulação, válvula, frasconete, placa de cultura, saco ou outro recipiente para células de cultura ou cultivo.

[00418] Em algumas modalidades, as células são incubadas e/ou cultivadas antes ou em conexão com a engenharia genética. As etapas de incubação podem incluir cultura, cultivo, estimulação, ativação e/ou propagação. Em algumas modalidades, as composições ou células são incubadas na presença de condições estimulantes ou de um agente estimulador. Tais condições incluem aquelas modificadas para induzir proliferação, expansão, ativação e/ou sobrevivência de células na população, para imitar a exposição ao antígeno e/ou preparar as células para engenharia genética, como para a introdução de um receptor de antígeno recombinante.

[00419] As condições podem incluir um ou mais meios específicos,

temperatura, teor de oxigênio, teor de dióxido de carbono, tempo, agentes, por exemplo, nutrientes, aminoácidos, antibióticos, íons e/ou fatores estimuladores, como citocinas, quimiocinas, antígenos, parceiros de ligação, proteínas de fusão, receptores solúveis recombinantes e quaisquer outros agentes modificados para ativar as células.

[00420] Em algumas modalidades, as condições ou agentes estimulantes incluem um ou mais agentes, por exemplo, ligante, que é capaz de estimular ou ativar um domínio de sinalização intracelular de um complexo TCR. Em alguns aspectos, o agente liga ou inicia a cascata de sinalização intracelular do TCR/CD3 em uma célula T. Tais agentes podem incluir anticorpos, tais como os específicos para um TCR, por exemplo, anti-CD3. Em algumas modalidades, as condições estimulantes incluem um ou mais agentes, por exemplo ligante, que é capaz de estimular um receptor coestimulador, por exemplo, anti-CD28. Em algumas modalidades, esses agentes e/ou ligantes podem estar ligados a um suporte sólido, como um códon, e/ou uma ou mais citocinas. Opcionalmente, o método de expansão pode ainda compreender a etapa de adição de anticorpo anti-CD3 e/ou anti-CD28 ao meio de cultura (por exemplo, a uma concentração de pelo menos cerca de 0,5 ng/ml). Em algumas modalidades, os agentes estimulantes incluem IL-2, IL-15 e/ou IL-7. Em alguns aspectos, a concentração de IL-2 é de pelo menos cerca de 10 unidades/mL.

[00421] Em alguns aspectos, a incubação é realizada de acordo com técnicas como as descritas na patente Norte-Americana 6.040.177 de Riddell *et al.*, Klebanoff *et al.* (2012) J Immunother. 35 (9): 651–660, al. (2012) Blood,1: 72–82, e/ou Wang *et al.* (2012) J. Immunother. 35 (9): 689-701.

[00422] Em algumas modalidades, as células T são expandidas adicionando às células alimentadoras da composição iniciadora de cultura, como células mononucleares do sangue periférico (PBMC) não

divididas (por exemplo, de modo que a população resultante de células contenha pelo menos cerca de 5, 10 , 20 ou 40 ou mais células alimentadoras de PBMC para cada linfócito T na população inicial a ser expandida); e incubar a cultura (por exemplo, por um tempo suficiente para expandir o número de células T). Em alguns aspectos, as células alimentadoras que não se dividem podem compreender células alimentadoras de PBMC irradiadas com gama. Em algumas modalidades, a PBMC é irradiada com raios gama na faixa de cerca de 3000 a 3600 rads para impedir a divisão celular. Em alguns aspectos, as células alimentadoras são adicionadas ao meio de cultura antes da adição das populações de células T.

[00423] Em algumas modalidades, as condições estimulantes incluem temperatura adequada para o crescimento de linfócitos T humanos, por exemplo, pelo menos cerca de 25 graus Celsius, geralmente pelo menos cerca de 30 graus e geralmente a ou cerca de 37 graus Celsius. Opcionalmente, a incubação pode ainda compreender a adição de células linfoblastoides transformadas por EBV não divididas (LCL) como células alimentadoras. O LCL pode ser irradiado com raios gama na faixa de cerca de 6000 a 10.000 rads. As células alimentadoras de LCL, em alguns aspectos, são fornecidas em qualquer quantidade adequada, como uma relação de células alimentadoras de LCL para linfócitos T iniciais de pelo menos cerca de 10:1.

[00424] Em modalidades, as células T específicas do antígeno, como as células T CD4+ e/ou CD8+ específicas do antígeno, são obtidas estimulando linfócitos T virgens ou específicos do antígeno com antígeno. Por exemplo, linhagens ou clones de células T específicas do antígeno podem ser geradas para antígenos do citomegalovírus, isolando células T de indivíduos infectados e estimulando as células *in vitro* com o mesmo antígeno.

C. Células Modificadas, Vetores e Composições para Múltiplos

Direcionamentos

[00425] Também são fornecidas células, tais como células modificadas, que podem se ligar e/ou atingir vários antígenos. Em algumas modalidades, a seletividade, e a especificidade melhoradas são alcançadas através de estratégias direcionadas a múltiplos antígenos. Tais estratégias geralmente envolvem múltiplos domínios de ligação ao antígeno, que normalmente estão presentes em receptores de antígeno geneticamente modificados e se ligam especificamente ao antígeno distintos. Em algumas modalidades, as células são modificadas com a capacidade de ligar mais de um antígeno. Por exemplo, em algumas modalidades, as células são modificadas para expressar moléculas de ligação multiespecíficas. Em algumas modalidades, as células expressam múltiplas moléculas de ligação, por exemplo, receptores recombinantes, cada um dos quais pode atingir um antígeno ou múltiplos antígenos, por exemplo, um receptor que se direciona ao BCMA, como qualquer um descrito aqui, e outro receptor que se direciona aoutro antígeno, por exemplo, antígeno tumoral. Em alguns aspectos, uma pluralidade de receptores de antígeno geneticamente modificados é introduzida na célula, que se liga especificamente a antígenos diferentes, cada um expresso na ou na doença ou condição a ser direcionada às células ou tecidos ou células das mesmas. Tais características podem, em alguns aspectos, abordar ou reduzir a probabilidade de efeitos fora do alvo ou aumentar a eficácia. Por exemplo, quando um único antígeno expresso em uma doença ou condição também é expresso em células normais ou não doentes, essos métodos de múltiplos direcionamentos podem fornecer seletividade para os tipos de células desejados, exigindo a ligação por meio de múltiplos receptores de antígenos para ativar a célula ou induzir uma função efetiva específica. Em algumas modalidades, uma pluralidade de células pode ser modificada para expressar uma ou mais moléculas de ligação diferentes, por

exemplo, receptores recombinantes, cada um dos quais pode atingir um antígeno ou múltiplos antígenos.

[00426] Também são fornecidas células multiespecíficas contendo qualquer uma das moléculas de ligação aqui descritas, como células contendo uma proteína da superfície celular incluindo o anticorpo anti-BCMA e uma proteína adicional da superfície celular, como um receptor quimérico adicional, que se liga a um antígeno diferente ou a um epitopo diferente no BCMA. Em algumas modalidades, são fornecidas composições de células de expressão de receptores recombinantes, em que uma ou mais das moléculas de ligação, moléculas de ligação multiespecíficas e/ou receptores recombinantes se ligam e/ou visam o BCMA. Em algumas modalidades, as moléculas de ligação multiespecíficas e/ou receptores recombinantes direcionam um ou mais epitopos diferentes no BCMA.

[00427] Em algumas modalidades, é fornecida a composição de células, em que cada tipo de célula expressa uma ou mais moléculas de ligação, por exemplo, receptores recombinantes. Em algumas modalidades, a célula compreende (por exemplo, foi transformada com) um ou mais vetores compreendendo um ou mais ácidos nucleicos que codificam uma ou mais sequências de aminoácidos compreendendo um ou mais anticorpos e/ou porções dos mesmos, por exemplo, seus fragmentos de ligação ao antígeno. Em algumas modalidades, uma ou mais dessas células são fornecidas. Em algumas modalidades, é fornecida uma composição contendo uma ou mais dessas células. Em algumas modalidades, as uma ou mais células podem expressar anticorpos diferentes, ou o mesmo anticorpo. Em algumas modalidades, cada uma das células expressa um ou mais anticorpos, como mais de um anticorpo. Em algumas modalidades, cada uma das células expressa uma molécula de ligação multiespecífica, por exemplo, um receptor multiespecífico, por exemplo, CAR.

[00428] Em algumas modalidades, as células incluem estratégias de múltiplos direcionamentos que direcionam BCMA e um segundo ou antígeno adicional associado a uma doença ou condição específica. Em algumas modalidades, o segundo antígeno ou adicional é direcionado por uma molécula de ligação multiespecífica e/ou múltiplas moléculas de ligação e/ou uma pluralidade de células, por exemplo, uma ou mais células, cada uma modificada para expressar uma ou mais receptores recombinantes. Em algumas modalidades, um receptor recombinante direcionado a um segundo antígeno ou adicional é expresso na mesma célula que uma molécula de ligação ao BCMA ou em uma célula diferente.

[00429] Em algumas modalidades, entre o segundo ou antígenos adicionais para estratégias de múltiplos direcionamentos inclui aqueles nos quais pelo menos um dos antígenos é um antígeno tumoral universal ou um membro da família do mesmo. Em algumas modalidades, o segundo antígeno ou adicional é um antígeno expresso em um tumor. Em algumas modalidades, as moléculas de ligação ao BCMA aqui fornecidas direcionam um antígeno no mesmo tipo de tumor que o segundo ou antígeno adicional. Em algumas modalidades, o segundo antígeno ou adicional também pode ser um antígeno tumoral universal ou pode ser um antígeno tumoral específico para um tipo de tumor. Em algumas modalidades, a célula compreende ainda um receptor de antígeno geneticamente modificado adicional que reconhece um segundo ou antígeno adicional expresso em uma doença ou condição a ser tratada e induz um sinal estimulador ou ativador.

[00430] Antígenos exemplares incluem CD4, CD5, CD8, CD14, CD15, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD25, CD33, CD37, CD38, CD40, CD40L, CD46, CD52, CD54, CD74, CD80, CD126, CD138, B7, MUC-1, Ia, HM1,24, HLA-DR, tenascina, um fator de angiogênese, VEGF, PIGF, fibronectina ED-B, um oncogene, um produto de onco-

gene, CD66a-d, antígenos de necrose, Ii, IL-2, T101, TAC, IL-6, ROR1, TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5), antígeno de maturação de células B (BCMA), tEGFR, Her2, L1-CAM, mesotelina, CEA, antígeno de superfície da hepatite B, receptor anti-folato, CD24, CD30, CD44, EGFR, EGP-2, EGP-4, EPHa2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, dímeros de erbB, EGFR vIII, FBP, FCRL5, FCRH5, receptor de acetilcolina fetal, GD2, GD3, membro D do grupo 5 do receptor acoplado à proteína G classe C (GPRC5D), HMW-MAA, IL-22R-alfa, IL-13R-alfa2, kdr, cadeia leve capa, Lewis Y, molécula de adesão de células L1 (L1-CAM), antígeno associado ao melanoma (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, antígeno do melanoma expresso preferencialmente (PRAME), survivina, EGP2, EGP40, TAG72, B7-H6, receptor a2 da IL-13 (IL-13 Ra2), CA9, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE AI, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, receptor-a de folato, CD44v6, CD44v7/8, integrina de avb6, 8H9, NCAM, receptores de VEGF, 5T4, AchR fetal, ligantes de NKG2D, antígeno dual, um antígeno associado a um marcador universal, um antígeno câncer-testículo, MUC1, MUC16, NY-ESO-1, MART-1, gp100, antígeno oncofetal, VEGF-R2, antígeno carcinoembrionário (CEA), antígeno específico da próstata, PSMA, Her2/neu, receptor de estrogênio, receptor de progesterona, efrinaB2, CD123, c-Met, GD-2, GD2 O-acetilado (OGD2), CE7, tumor 1 de Wilms (WT-1), uma ciclina, ciclina A2, CCL-1, hTERT, MDM2, CYP1B, WT1, livina, AFP, p53, ciclina (D1), CS-1, BCMA, BAFF-R, TACI, CD56, TIM-3, CD123, L1 molécula de adesão celular, MAGE-A1, MAGE A3, uma ciclina, como ciclina A1 (CCNA1) e/ou um antígeno específico de patógeno, moléculas biotiniladas, moléculas expressas por HIV, HCV, HBV e/ou outros patógenos e/ou em alguns aspectos, neoepitopos ou neoantígenos. Em algumas modalidades, o antígeno está associado ou é um marcador universal.

[00431] Em algumas modalidades, a pluralidade de antígenos, por exemplo, o primeiro antígeno, por exemplo, BCMA, e o segundo ou

antígenos adicionais, são expressos na célula, tecido ou doença ou condição alvo, como na célula cancerígena. Em alguns aspectos, a célula, tecido, doença ou condição é mieloma múltiplo ou uma célula de mieloma múltiplo. Um ou mais da pluralidade de antígenos geralmente também é expresso em uma célula que não é desejável atingir com a terapia celular, como uma célula ou tecido normal ou não doente, e/ou as próprias células modificadas. Em tais modalidades, ao exigir a ligação de múltiplos receptores para obter uma resposta da célula, é alcançada especificidade e/ou eficácia.

[00432] Em alguns aspectos, o antígeno, por exemplo, o segundo ou antígeno adicional, como o antígeno específico da doença e/ou o antígeno relacionado, é expresso em mieloma múltiplo, como o membro D do grupo 5 do receptor acoplado à proteína G classe C (GPRC5D), CD38 (ADP ribose hidrolase cíclica), CD138 (sindecano-1, sindecano, SYN-1), CS-1 (CS1, CD2 subconjunto 1, CRACC, SLAMF7, CD319 e 19A24), BAFF-R, TACI e/ou FcRH5. Outros antígenos de mieloma múltiplo exemplares incluem CD56, TIM-3, CD33, CD123, CD44, CD20, CD40, CD74, CD200, EGFR, β2-Microglobulina, HM1,24, IGF-1R, IL-6R, TRAIL-R1, e o receptor de ativina tipo IIA (ActRIIA). Veja, Benson e Byrd, J. Clin. Oncol. (2012) 30 (16): 2013-15; Tao e Anderson, Bone Marrow Research (2011): 924058; Chu *et al.*, Leucemia (2013) 28 (4): 917-27; Garfall *et al.*, Discov Med. (2014) 17 (91): 37-46. Em algumas modalidades, os antígenos incluem aqueles presentes em tumores linfoides, mieloma, linfoma associado à AIDS e/ou linfoproliferações pós-transplante, como CD38. Os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno direcionados contra esses antígenos são conhecidos e incluem, por exemplo, os descritos na Patente Norte-Americana No. 8.153.765; 8.603477, 8.008.450; Pub. Norte-Americana US20120189622 ou US20100260748; e/ou Publicações PCT Internacionais Nos. WO2006099875, WO2009080829 ou

WO2012092612 ou WO2014210064. Em algumas modalidades, esses anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno (por exemplo, scFv) estão contidos em anticorpos multiespecíficos, receptores quiméricos multiespecíficos, como CARs multiespecíficos e/ou células multiespecíficas.

[00433] Em algumas modalidades, as células e métodos incluem estratégias de múltiplos direcionamentos, como expressão de dois ou mais receptores modificados por engenharia genética na célula, cada um reconhecendo um antígeno diferente e tipicamente cada um incluindo um componente de sinalização intracelular diferente. Tais estratégias de múltiplos direcionamentos são descritas, por exemplo, no Pedido de Patente Internacional, Publicação No.: WO 2014055668 A1 (descrevendo combinações de CARs estimuladores ou ativadores e coestimuladores, por exemplo, visando dois antígenos diferentes presentes individualmente fora do alvo, por exemplo, células normais, mas presentes apenas em células da doença ou condição a ser tratada) e Fedorov *et al.*, *Sci. Transl. Medicine*, 5 (215) (dezembro de 2013) (descrevendo células que expressam um CAR estimulador ou ativador e inibidor, como aquelas nas quais o CAR estimulador ou ativador se liga a um antígeno expresso em células e células normais ou não doentes da doença ou condição a ser tratada, e o CAR inibidor se liga a outro antígeno expresso apenas nas células ou células normais que não se deseja tratar).

[00434] Em algumas modalidades, uma pluralidade de células, cada uma modificada para expressar um ou mais receptores recombinantes, é fornecida. Por exemplo, em algumas modalidades, uma célula é modificada para expressar uma molécula de ligação que se liga e/ou se direciona ao BCMA, e outra célula é modificada para expressar uma molécula de ligação que se liga e/ou se direciona aum antígeno adicional ou segundo. Em algumas modalidades, as células podem expres-

sar cada uma molécula de ligação multiespecífica, por exemplo, um receptor recombinante multiespecífico, em que um ou mais antígenos alvo é(são) BCMA. Em algumas dessas modalidades, a pluralidade de células pode ser administrada em conjunto ou separadamente. Em algumas modalidades, a pluralidade de células é administrada simultaneamente ou concorrentemente com as células, por exemplo, administrada no mesmo dia e/ou sequencialmente com ou intermitentemente com, em qualquer ordem, outra célula modificada na pluralidade. Por exemplo, em algumas modalidades, uma célula modificada que expressa uma molécula de ligação ao BCMA, por exemplo, CAR, é administrada simultaneamente ou sequencialmente com, em qualquer ordem, outra célula modificada que expressa uma molécula de ligação que liga um antígeno alvo diferente ou um epitopo diferente no BCMA. Em algumas modalidades, a pluralidade de células pode estar na mesma composição. Composições exemplares das células incluem composições descritas na Seção II abaixo.

IV. COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

[00435] Também são fornecidas composições incluindo moléculas de ligação ao BCMA, imunoconjugados, receptores recombinantes e células modificadas, incluindo composições e formulações farmacêuticas. Entre essas composições estão aquelas que incluem células modificadas, como uma pluralidade de células modificadas, expressando os receptores recombinantes anti-BCMA fornecidos (por exemplo, CARs).

[00436] São fornecidas formulações farmacêuticas compreendendo receptores de antígenos quiméricos recombinantes de ligação ao BCMA ou células modificadas que expressam os referidos receptores, uma pluralidade de células modificadas que expressam os referidos receptores e/ou agentes adicionais para tratamento ou terapia de combinação. As composições e formulações farmacêuticas incluem

geralmente um ou mais veículos ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis opcionais. Em algumas modalidades, a composição inclui pelo menos um agente terapêutico adicional.

[00437] O termo "formulação farmacêutica" refere-se a uma preparação que é de forma a permitir que a atividade biológica de um ingrediente ativo nela contido seja eficaz e que não contém componentes adicionais que sejam inaceitavelmente tóxicos para um indivíduo ao qual a formulação seria administrada.

[00438] Um "veículo farmaceuticamente aceitável" refere-se a um ingrediente em uma formulação farmacêutica, diferente de um ingrediente ativo, que não é tóxico para um indivíduo. Um veículo farmaceuticamente aceitável inclui, mas não está limitado a, um tampão, excipiente, estabilizador ou conservante.

[00439] Em alguns aspectos, a escolha do veículo é determinada em parte pela célula em particular, molécula de ligação e/ou anticorpo e/ou pelo método de administração. Por conseguinte, existe uma variedade de formulações adequadas. Por exemplo, a composição farmacêutica pode conter conservantes. Conservantes adequados podem incluir, por exemplo, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sódio e cloreto de benzalcônio. Em alguns aspectos, é usada uma mistura de dois ou mais conservantes. O conservante ou suas misturas estão tipicamente presentes em uma quantidade de cerca de 0,0001% a cerca de 2% em peso da composição total. Os veículos são descritos, por exemplo, pela Remington's Pharmaceutical Sciences 16ª edição, Osol, A. Ed. (1980). Os veículos farmaceuticamente aceitáveis são geralmente não tóxicos para os receptores nas dosagens e concentrações empregadas e incluem, porém, não estão limitados a: tampões como fosfato, citrato e outros ácidos orgânicos; antioxidantes, incluindo ácido ascórbico e metionina; conservantes (como cloreto de octadecildimetilbenzil amônio; cloreto de hexametônio; cloreto de ben-

zalcônio; cloreto de benzetônio; fenol, álcool butílico ou benzílico; alquil parabenos como metil ou propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclo-hexanol; 3-pentanol; e m-cresol); polipeptídeos de baixo peso molecular (menos de cerca de 10 resíduos); proteínas, como albumina sérica, gelatina ou imunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tais como polivinilpirrolidona; aminoácidos tais como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina ou lisina; monossacarídeos, dissacarídeos e outros carboidratos, incluindo glicose, manose ou dextrinas; agentes quelantes tais como EDTA; açúcares tais como sacarose, manitol, trealose ou sorbitol; contraíons formadores de sal, como sódio; complexos metálicos (por exemplo, complexos de proteína Zn); e/ou tensoativos não iônicos, como polietilenoglicol (PEG).

[00440] Agentes de tamponamento em alguns aspectos estão incluídos nas composições. Os agentes de tamponamento adequados incluem, por exemplo, ácido cítrico, citrato de sódio, ácido fosfórico, fosfato de potássio e vários outros ácidos e sais. Em alguns aspectos, é usada uma mistura de dois ou mais agentes de tamponamento. O agente de tamponamento ou suas misturas estão tipicamente presentes em uma quantidade de cerca de 0,001% a cerca de 4% em peso da composição total. São conhecidos métodos para preparar composições farmacêuticas administráveis. Métodos exemplares são descritos em mais detalhes, por exemplo, em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins; 21ª. ed. (1 de maio de 2005).

[00441] As formulações dos anticorpos aqui descritos podem incluir formulações liofilizadas e soluções aquosas.

[00442] A formulação ou composição também pode conter mais de um ingrediente ativo útil para a indicação, doença ou condição particular sendo tratada com as moléculas ou células de ligação, preferencialmente aquelas com atividades complementares à molécula ou célula

de ligação, onde as respectivas atividades não afetam adversamente um ao outro. Tais ingredientes ativos estão adequadamente presentes em combinação em quantidades efetivas para a finalidade pretendida. Assim, em algumas modalidades, a composição farmacêutica inclui ainda outros agentes ou fármacos farmaceuticamente ativos, como agentes quimioterapêuticos, por exemplo, asparaginase, bussulfano, carboplatina, cisplatina, daunorrubicina, doxorrubicina, fluorouracila, gencitabina, hidroxiureia, metotrexato, paclitaxel, rituximabe, vinitubebe, vincristina, etc. Em algumas modalidades, as células ou anticorpos são administrados na forma de um sal, por exemplo, um sal farmaceuticamente aceitável. Os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis adequados incluem aqueles derivados de ácidos minerais, como ácidos clorídrico, bromídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico e sulfúrico e ácidos orgânicos, tais como tartárico, acético, cítrico, mímico, lático, fumárico, benzoico, glicólico, ácidos glicônico, succínico e arilsulfônico, por exemplo, ácido p-toluenossulfônico.

[00443] Os ingredientes ativos podem ser capturados em microcápsulas, em sistemas de administração de fármacos coloidais (por exemplo, lipossomas, microesferas de albumina, microemulsões, nanopartículas e nanocápsulas) ou em macroemulsões. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é formulada como um complexo de inclusão, como um complexo de inclusão de ciclodextrina ou como um lipossoma. Os lipossomas podem servir para direcionar as células hospedeiras (por exemplo, células T ou células NK) para um tecido específico. Muitos métodos estão disponíveis para a preparação de lipossomas, como os descritos em, por exemplo, Szoka *et al.*, Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9: 467 (1980), e Patentes Norte-Americana 4.235.871, 4.501.728, 4.837.028 e 5.019.369.

[00444] A composição farmacêutica em alguns aspectos pode empregar sistemas de liberação com o tempo, liberação retardada e libe-

ração prolongada, de modo que a liberação da composição ocorra antes e com tempo suficiente para causar a sensibilização do sítio a ser tratado. Muitos tipos de sistemas de liberação estão disponíveis e são conhecidos. Esses sistemas podem evitar administrações repetidas da composição, aumentando assim a conveniência para o indivíduo e para o médico.

[00445] A composição farmacêutica em algumas modalidades contém as moléculas de ligação e/ou células em quantidades eficazes para tratar ou prevenir a doença ou condição, como uma quantidade terapeuticamente eficaz ou profilaticamente eficaz. A eficácia terapêutica ou profilática em algumas modalidades é monitorada por avaliação periódica dos indivíduos tratados. Para administrações repetidas por vários dias ou mais, dependendo da condição, o tratamento é repetido até que ocorra uma supressão desejada dos sintomas da doença. No entanto, outros regimes posológicos podem ser úteis e podem ser determinados. A dosagem desejada pode ser administrada por uma administração em bolo única da composição, por múltiplas administrações em bolo da composição ou por administração de infusão contínua da composição.

[00446] Em certas modalidades, no contexto de células geneticamente modificadas que contêm as moléculas de ligação, por exemplo, CAR, um indivíduo é administrado na faixa de cerca de um milhão a cerca de 100 bilhões de células, como, por exemplo, 1 milhão a cerca de 50 bilhões de células (por exemplo, cerca de 5 milhões de células, cerca de 25 milhões de células, cerca de 500 milhões de células, cerca de 1 bilhão de células, cerca de 5 bilhões de células, cerca de 20 bilhões de células, cerca de 30 bilhões de células, cerca de 40 bilhões de células ou uma faixa definida por dois valores anteriores), como cerca de 10 a 100 bilhões de células (por exemplo, cerca de 20 milhões de células, cerca de 30 milhões de células, cerca de 40 milhões

de células, cerca de 60 milhões de células, cerca de 70 milhões de células, cerca de 80 milhões de células, cerca de 90 milhões células, cerca de 10 bilhões de células, cerca de 25 bilhões de células, cerca de 50 bilhões de células, cerca de 75 bilhões de células, cerca de 90 bilhões de células ou uma faixa definida por dois dos valores anteriores) e, em alguns casos, cerca de 100 milhões de células a cerca de 50 bilhões de células (por exemplo, cerca de 120 milhões células, cerca de 250 milhões de células, cerca de 350 milhões de células, cerca de 450 milhões de células, cerca de 650 milhões de células, cerca de 800 milhões de células, cerca de 900 milhões de células, cerca de 3 bilhões de células, cerca de 30 bilhões de células, cerca de 45 bilhões de células) ou qualquer valor entre essas faixas e/ou esse número de células por quilograma de peso corporal do indivíduo. Em alguns aspectos, no contexto de células geneticamente modificadas que expressam as moléculas de ligação, por exemplo, CAR, uma composição pode conter pelo menos o número de células para administração para uma dose de terapia celular, como cerca ou pelo menos um número de células descritas aqui para administração, por exemplo, na Seção VA

[00447] O pode ser administrado usando técnicas de administração padrão, formulações e/ou dispositivos. São fornecidas formulações e dispositivos, como seringas e frasconetes, para armazenamento e administração das composições. A administração das células pode ser autóloga ou heteróloga. Por exemplo, células ou progenitores imunorresponsivos podem ser obtidos de um indivíduo e administrados ao mesmo indivíduo ou a um indivíduo compatível diferente. As células imunorresponsivas derivadas de sangue periférico ou sua progênie (por exemplo, derivada *in vivo*, *ex vivo* ou *in vitro*) podem ser administradas por injeção localizada, incluindo administração de cateter, injeção sistêmica, injeção localizada, injeção intravenosa ou administração

parenteral. Ao administrar uma composição terapêutica (por exemplo, uma composição farmacêutica contendo uma célula imunorresposta geneticamente modificada), ela geralmente será formulada em uma forma injetável de dosagem unitária (solução, suspensão, emulsão).

[00448] As formulações incluem aquelas para administração oral, intravenosa, intraperitoneal, subcutânea, pulmonar, transdérmica, intramuscular, intranasal, bucal, sublingual ou supositória. Em algumas modalidades, as populações celulares são administradas parenterica-mente. O termo "parenteral", quando aqui usado, inclui administração intravenosa, intramuscular, subcutânea, retal, vaginal, intracraniana, intratorácica e intraperitoneal. Em algumas modalidades, as popula-ções de células são administradas a um indivíduo usando administra-ção sistêmica periférica por injeção intravenosa, intraperitoneal ou subcutânea.

[00449] As composições em algumas modalidades são fornecidas como preparações líquidas estéreis, por exemplo, soluções aquosas isotônicas, suspensões, emulsões, dispersões ou composições visco-sas, que podem em alguns aspectos ser tamponadas a um pH selecio-nado. As preparações líquidas são normalmente mais fáceis de pre-parar do que os géis, outras composições viscosas e composições só-lidas. Além disso, as composições líquidas são um pouco mais conve-nientes para administrar, especialmente por injeção. As composições viscosas, por outro lado, podem ser formuladas dentro da faixa de vis-cosidade apropriada para proporcionar períodos de contato mais lon-gos com tecidos específicos. As composições líquidas ou viscosas po-dem compreender veículos, que podem ser um solvente ou meio dis-persante contendo, por exemplo, água, solução salina, solução salina tamponada com fosfato, poliol (por exemplo, glicerol, propileno glicol, polietileno glicol líquido) e suas misturas adequadas.

[00450] Soluções injetáveis estéreis podem ser preparadas incorpo-

rando a molécula de ligação em um solvente, como na mistura com um veículo, diluente ou excipiente adequado, como água estéril, solução salina fisiológica, glicose, dextrose ou similares. As composições também podem ser liofilizadas. As composições podem conter substâncias auxiliares, como agentes umectantes, dispersantes ou emulsificantes (por exemplo, metilcelulose), agentes de tamponamento de pH, aditivos gelificantes ou realçadores de viscosidade, conservantes, agentes aromatizantes, cores e similares, dependendo da via de administração e da preparação desejada. Em alguns aspectos, os textos padrão podem ser consultados para preparar os preparativos adequados.

[00451] Vários aditivos que aumentam a estabilidade e esterilidade das composições, incluindo conservantes antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes e tampões, podem ser adicionados. A prevenção da ação de microrganismos pode ser assegurada por vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico e similares. A absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser provocada pelo uso de agentes que retardam a absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio e gelatina.

[00452] Preparações de liberação prolongada podem ser preparadas. Exemplos adequados de preparações de liberação prolongada incluem matrizes semipermeáveis de polímeros hidrofóbicos sólidos contendo o anticorpo, cujas matrizes estão na forma de artigos moldados, por exemplo, filmes ou microcápsulas.

[00453] As formulações a serem usadas para administração *in vivo* são geralmente estéreis. A esterilidade pode ser facilmente alcançada, por exemplo, por filtração através de membranas de filtração estéreis.

[00454] Também são fornecidas composições farmacêuticas para terapia de combinação. Qualquer um dos agentes adicionais para te-

rapia de combinação aqui descritos, como agentes descritos na Seção III.B, pode ser preparado e administrado como uma ou mais composições farmacêuticas, com a molécula de ligação ao BCMA (por exemplo, anticorpo), imunoconjugado, receptor recombinante (por exemplo, receptor de antígeno quimérico) e/ou células modificadas que expressam as referidas moléculas (por exemplo, receptor recombinante) aqui descritas. A terapia de combinação pode ser administrada em uma ou mais composições farmacêuticas, por exemplo, onde as moléculas de ligação, receptores recombinantes e/ou células estão na mesma composição farmacêutica que o agente adicional ou em composições farmacêuticas separadas. Por exemplo, em algumas modalidades, o agente adicional é uma célula modificada adicional, por exemplo, célula modificada para expressar um receptor recombinante diferente e é administrada na mesma composição ou em uma composição separada. Em algumas modalidades, cada composição farmacêutica é formulada em uma formulação adequada de acordo com a molécula de ligação particular, receptor recombinante, célula, por exemplo, célula modificada e/ou agente adicional, e o regime de dosagem e/ou método de liberação específicos.

V. MÉTODOS E USOS

[00455] Também forneceram métodos de uso e usos das moléculas de ligação ao BCMA, imunoconjugados, receptores recombinantes, células modificadas e composições farmacêuticas e formulações dos mesmos, como no tratamento de doenças, condições e distúrbios nos quais o BCMA é expresso, e/ou métodos de detecção, diagnóstico e prognóstico. Entre tais métodos, como métodos de tratamento e usos, estão aqueles que envolvem a administração de células submetidas a modificação, como uma pluralidade de células modificadas, expressando os receptores recombinantes anti-BCMA fornecidos (por exemplo, CARs). Também são fornecidos métodos de terapia de combina-

ção e/ou tratamento.

A. Métodos e Usos Terapêuticos e Profiláticos

[00456] Também são fornecidos métodos de administração e usos, como usos terapêuticos e profiláticos, das moléculas de ligação ao BCMA, incluindo os receptores recombinantes anti-BCMA (por exemplo, CARs), células modificadas que expressam os receptores recombinantes (por exemplo, CARs), pluralidade de células que expressam os receptores e/ou composições compreendendo os mesmos. Tais métodos e usos incluem métodos e usos terapêuticos, por exemplo, envolvendo a administração de moléculas (por exemplo, receptores recombinantes), células (por exemplo, células modificadas) ou composições contendo as mesmas, a um indivíduo com uma doença, condição ou distúrbio associado ao BCMA, como uma doença, condição ou distúrbio associado à expressão do BCMA, e/ou na qual células ou tecidos expressam, por exemplo, expressam especificamente o BCMA. Em algumas modalidades, a molécula, célula e/ou composição é/são administrada (s) em uma quantidade eficaz para efetuar o tratamento da doença ou distúrbio. São aqui fornecidos usos dos receptores recombinantes (por exemplo, CARs) e células (por exemplo, células modificadas) em tais métodos e tratamentos, e na preparação de um medicamento para realizar tais métodos terapêuticos. Em algumas modalidades, os métodos são realizados pela administração das moléculas ou células de ligação, ou composições compreendendo as mesmas, ao indivíduo que tenha, tenha tido ou suspeite de ter a doença ou condição. Em algumas modalidades, os métodos tratam assim a doença ou condição ou distúrbio do indivíduo. Também são aqui fornecidos os usos de qualquer uma das composições, como composições farmacêuticas aqui fornecidas, para o tratamento de uma doença ou distúrbio associado ao BCMA, como o uso em um regime de tratamento.

[00457] Quando aqui usado, "tratamento" (e variações gramaticais

dos mesmos, como "tratar" ou "tratando") refere-se à melhoria ou redução completa ou parcial de uma doença ou condição ou distúrbio, ou um sintoma, efeito ou resultado adverso ou fenótipo associado com isso. Os efeitos desejáveis do tratamento incluem, entre outros, prevenção da ocorrência ou recorrência da doença, alívio dos sintomas, diminuição de quaisquer consequências patológicas diretas ou indiretas da doença, prevenção de metástases, diminuição da taxa de progressão da doença, melhoria ou paliação do estado da doença e remissão ou prognóstico melhorado. Os termos não implicam a cura completa de uma doença ou a eliminação completa de qualquer sintoma ou efeito (s) em todos os sintomas ou resultados.

[00458] Quando aqui usado, "retardar o desenvolvimento de uma doença" significa adiar, impedir, diminuir, retardar, estabilizar, suprimir e/ou adiar o desenvolvimento da doença (como o câncer). Esse atraso pode ser de duração variável, dependendo da história da doença e/ou do indivíduo a ser tratado. Como um atraso suficiente ou significativo pode, com efeito, abranger a prevenção, na medida em que o indivíduo não desenvolve a doença. Por exemplo, um câncer em estágio avançado, como o desenvolvimento de metástases, pode ser retardado.

[00459] "Prevenção", quando aqui usado, inclui o fornecimento de profilaxia com relação à ocorrência ou recorrência de uma doença em um indivíduo que pode estar predisposto à doença, mas ainda não foi diagnosticado com a doença. Em algumas modalidades, as moléculas e composições fornecidas são utilizadas para retardar o desenvolvimento de uma doença ou retardar a progressão de uma doença.

[00460] Quando aqui usado, "suprimir" uma função ou atividade é reduzir a função ou atividade quando comparada com as mesmas condições, exceto por uma condição ou parâmetro de interesse, ou alternativamente, em comparação com outra condição. Por exemplo,

um anticorpo ou composição ou célula que suprime o crescimento do tumor reduz a taxa de crescimento do tumor em comparação com a taxa de crescimento do tumor na ausência do anticorpo ou composição ou célula.

[00461] Uma "quantidade eficaz" de um agente, por exemplo, uma formulação farmacêutica, molécula de ligação, anticorpo, células ou composição, no contexto da administração, refere-se a uma quantidade eficaz, em dosagens/quantidades e por períodos de tempo necessários, para atingir um resultado desejado, como um resultado terapêutico ou profilático.

[00462] Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" de um agente, por exemplo, uma formulação farmacêutica, molécula de ligação, anticorpo, células ou composição refere-se a uma quantidade eficaz, em dosagens e por períodos de tempo necessários, para alcançar um resultado terapêutico desejado, como para tratamento de uma doença, condição ou distúrbio e/ou efeito farmacocinético ou farmacodinâmico do tratamento. A quantidade terapeuticamente eficaz pode variar de acordo com fatores como o estado da doença, idade, sexo e peso do indivíduo e as populações de células administradas. Em algumas modalidades, os métodos fornecidos envolvem a administração de moléculas, anticorpos, células e/ou composições em quantidades efetivas, por exemplo, quantidades terapeuticamente eficazes.

[00463] Uma "quantidade profilaticamente eficaz" refere-se a uma quantidade eficaz, em dosagens e por períodos de tempo necessários, para alcançar o resultado profilático desejado. Tipicamente, mas não necessariamente, uma vez que uma dose profilática é usada em indivíduos antes ou em uma fase anterior da doença, a quantidade profilaticamente eficaz será menor que a quantidade terapeuticamente eficaz.

[00464] Quando aqui usado, um "indivíduo" ou uma "pessoa" é um

mamífero. Em algumas modalidades, um "mamífero" inclui seres humanos, primatas não humanos, animais domésticos e de fazenda e zoológico, animais de esportes ou estimação, como cães, cavalos, coelhos, gado, porcos, hamsters, gerbos, camundongos, furões, ratos, gatos, macacos, etc. Em algumas modalidades, o indivíduo é humano.

[00465] Os métodos para administração de células para terapia de células adotivas são conhecidos e podem ser utilizados em conexão com os métodos e composições fornecidos. Por exemplo, os métodos de terapia de células T adotivos são descritos, por exemplo, na Publicação de Pedido de Patente Norte-Americana No. 2003/0170238 de Gruenberg *et al*; Patente Norte-Americana No. 4.690.915 de Rosenberg; Rosenberg (2011) Nat Rev Clin Oncol. 8 (10): 577-85). Veja, por exemplo, Themeli *et al.* (2013) Nat Biotechnol. 31 (10): 928-933; Tsukahara *et al.* (2013) Biochem Biophys Res Commun 438 (1): 84-9; Davila *et al.* (2013) PLoS ONE 8 (4): e61338.

[00466] Entre as doenças a serem tratadas, está qualquer doença ou distúrbio associado ao BCMA ou qualquer doença ou distúrbio no qual o BCMA seja especificamente expresso e/ou no qual o BCMA tenha sido direcionado para o tratamento (também aqui referido de forma intercambiável como uma "doença ou distúrbio associado ao BCMA"). Os cânceres associados à expressão do BCMA incluem neoplasias hematológicas, como mieloma múltiplo. Macroglobulinemia de Waldenstrom, bem como, linfomas de Hodgkin e não Hodgkin. Veja, Coquery *et al.*, Crit Rev Immunol., 2012, 32 (4): 287-305 para uma revisão do BCMA. Como o BCMA está implicado na mediação da sobrevivência das células tumorais, é um alvo potencial para a terapia do câncer. Os receptores antigênicos quiméricos contendo anticorpos de BCMA anti-humanos de camundongo e as células que expressam esses receptores quiméricos foram descritos anteriormente. Veja, Carpenter *et al.*, *Clin Cancer Res*., 2013, 19 (8): 2048-2060.

[00467] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio associado ao BCMA é um distúrbio relacionado à célula B. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio associado ao BCMA é uma ou mais doenças ou condições dentre glioblastoma, granulomatose linfomatoide, distúrbio linfoproliferativo pós-transplante, distúrbio imunorregulador, doença da cadeia pesada, amiloidose primária ou associada a imunócitos ou gamopatia monoclonal de significância indeterminada.

[00468] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio associado ao BCMA é uma doença ou distúrbio autoimune. Tais doenças ou distúrbios autoimunes incluem, porém, não estão limitados a, lúpus eritematoso sistêmico (LES), nefrite lúpica, doença inflamatória intestinal, artrite reumatoide (por exemplo, artrite reumatoide juvenil), vasculite associada ao ANCA, púrpura trombocitopênica idiopática (ITP), púrpura trombocitopênica trombótica (TTP), trombocitopenia autoimune, doença de Chagas, doença de Grave, granulomatose de Wegener, poliarterite nodosa, síndrome de Sjogren, pênfigo vulgar, esclerodermia, esclerose múltipla, psoríase, nefropatia por IgA, polineuropatias por IgM, vasculite, diabetes melito, síndrome de Reynaud, síndrome fosfolipídica, doença de Goodpasture, doença de Kawasaki, anemia hemolítica autoimune, miastenia grave ou glomerulonefrite progressiva.

[00469] Em certas doenças e condições, o BCMA é expresso em células e cânceres malignos. Em algumas modalidades, o câncer (por exemplo, um câncer de expressão de BCMA) é uma malignidade de células B. Em algumas modalidades, o câncer (por exemplo, um câncer de expressão de BCMA) é um linfoma, uma leucemia ou uma malignidade de células plasmáticas. Os linfomas aqui considerados incluem, entre outros, linfoma de Burkitt (por exemplo, linfoma endêmico de Burkitt ou linfoma esporádico de Burkitt), linfoma não Hodgkin (NHL), linfoma de Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma folicular, linfoma de pequenas células não clivadas, linfoma de tecido lin-

fático associado à mucosa (MALT), linfoma de zona marginal, linfoma esplênico, linfoma de células B monocitoide nodal, linfoma imunoblástico, linfoma de células grandes, linfoma difuso de células mistas, linfoma angiocêntrico de células B pulmonares, linfoma linfocítico de células B pulmonares, linfoma linfocítico pequeno, linfoma de células B mediastino primário, linfoma linfoplasmocítico (LPL) ou linfoma de células de revestimento (MCL). As leucemias aqui consideradas incluem, entre outras, leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia de células plasmáticas ou leucemia linfocítica aguda (ALL). Também são consideradas aqui as neoplasias de células plasmáticas, incluindo, mas não se limitando a, mieloma múltiplo (por exemplo, mieloma múltiplo não secretório, mieloma múltiplo latente) ou plasmocitoma. Em algumas modalidades, a doença ou condição é mieloma múltiplo (MM), como mieloma múltiplo recidivado e/ou refratário (R/R MM). Entre as doenças, distúrbios ou condições associadas ao BCMA (por exemplo, um câncer de expressão de BCMA) que podem ser tratados incluem, entre outros, neuroblastoma, carcinoma de células renais, câncer de cólon, câncer colorretal, câncer de mama, câncer de células escamosas epiteliais, melanoma, mieloma (por exemplo, mieloma múltiplo), câncer de estômago, câncer cerebral, câncer de pulmão, câncer de pâncreas, câncer cervical, câncer de ovário, câncer de fígado, câncer de bexiga, câncer de próstata, câncer de testículo, câncer de tireoide, câncer uterino, câncer adrenal e câncer de cabeça e pescoço.

[00470] Em algumas modalidades, os métodos podem identificar um indivíduo que tem, é suspeito de ter ou está em risco de desenvolver uma doença ou distúrbio associado ao BCMA. Portanto, são fornecidos métodos para identificar indivíduos com doenças ou distúrbios associados à expressão elevada de BCMA e selecioná-los para o tratamento com receptores recombinantes de ligação ao BCMA fornecidos (por exemplo, CARs) e/ou células modificadas que expressam os

receptores recombinantes.

[00471] Por exemplo, um indivíduo pode ser rastreado quanto à presença de uma doença ou distúrbio associado à expressão elevada de BCMA, como um câncer de expressão de BCMA. Em algumas modalidades, os métodos incluem rastreamento ou detecção da presença de uma doença associada ao BCMA, por exemplo um tumor. Assim, em alguns aspectos, uma amostra pode ser obtida de um paciente com suspeita de doença ou distúrbio associado à expressão elevada de BCMA e testada quanto ao nível de expressão de BCMA. Em alguns aspectos, um indivíduo que testa positivo para uma doença ou distúrbio associado ao BCMA pode ser selecionado para tratamento pelos presentes métodos e pode ser administrada uma quantidade terapeuticamente eficaz de um receptor recombinante (por exemplo, CAR) compreendendo uma molécula de ligação ao BCMA, células que contêm um receptor recombinante ou sua composição farmacêutica como aqui descrito.

[00472] Em algumas modalidades, o indivíduo tem doença persistente ou recidivada, por exemplo, após o tratamento com outro anticorpo específico para BCMA e/ou células que expressam um receptor quimérico direcionado ao BCMA e/ou outra terapia, incluindo quimioterapia, radiação e/ou células tronco hematopoiéticas transplantes (HSCT), por exemplo, HSCT alogênica ou HSCT autóloga. Em algumas modalidades, a administração trata efetivamente o indivíduo, apesar do indivíduo ter se tornado resistente a outra terapia direcionada ao BCMA. Em algumas modalidades, o indivíduo não recaiu, mas está determinado a estar em risco de recaída, como em alto risco de recaída, e, portanto, o composto ou composição é administrado profilaticamente, por exemplo, para reduzir a probabilidade ou evitar recaída.

[00473] Em algumas modalidades, o indivíduo é elegível para um transplante, como é elegível para um transplante de células tronco

hematopoiéticas (HSCT), por exemplo, HSCT alogênica ou HSCT autóloga. Em algumas dessas modalidades, o indivíduo ainda não recebeu um transplante, apesar de ser elegível, antes da administração das moléculas de ligação ao BCMA, incluindo os receptores recombinantes anti-BCMA (por exemplo, CARs), células modificadas que expressam os receptores recombinantes (por exemplo, CARs), pluralidade de células modificadas que expressam os receptores e/ou composições compreendendo os mesmos, como aqui fornecido.

[00474] Em algumas modalidades, o indivíduo é aquele que não é elegível para um transplante, como não é elegível para um transplante de células tronco hematopoiéticas (HSCT), por exemplo, HSCT alogênica ou HSCT autóloga. Em algumas dessas modalidades, esse indivíduo é administrado às moléculas de ligação ao BCMA, incluindo os receptores recombinantes anti-BCMA (por exemplo, CARs), células modificadas que expressam os receptores recombinantes (por exemplo, CARs), pluralidade de células modificadas que expressam os receptores, e/ou composições compreendendo o mesmo, de acordo com as modalidades aqui fornecidas.

[00475] Em algumas modalidades, antes do início da administração das células modificadas, o indivíduo recebeu uma ou mais terapias anteriores. Em algumas modalidades, o indivíduo recebeu pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20 ou mais terapias anteriores. Em algumas modalidades, o indivíduo recebeu pelo menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou mais terapias anteriores.

[00476] Em alguns aspectos, o indivíduo recidivou ou foi refratário as uma ou mais terapias anteriores. Em alguns aspectos, as terapias anteriores incluem tratamento com transplante autólogo de células tronco (ASCT); um agente imunomodulador; um inibidor de proteassoma; e um anticorpo anti-CD38; a menos que o indivíduo não fosse candidato ou fosse contra-indicado para uma ou mais terapias. Em al-

gumas modalidades, o agente imunomodulador é selecionado dentre a talidomida, lenalidomida ou pomalidomida. Em algumas modalidades, o inibidor de proteassoma é selecionado dentre o bortezomibe, carfilzomibe ou ixazomibe. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-CD38 é ou compreende daratumumabe. Em algumas modalidades, o indivíduo deve ter passado pelo menos 2 ciclos consecutivos de tratamento para cada regime, a menos que a doença progressiva fosse a melhor resposta ao regime.

[00477] Em algumas modalidades, o método pode envolver a inclusão ou exclusão de indivíduos específicos para terapia com os anticorpos anti-BCMA fornecidos, receptores recombinantes e/ou células compreendendo esses receptores, com base em critérios, diagnóstico ou indicação específicos. Em algumas modalidades, no momento da administração da dose de células ou da quimioterapia pré-tratamento com linfonodos, o indivíduo não apresentava histórico ativo ou leucemia de células plasmáticas (PCL). Em algumas modalidades, se o indivíduo tinha um histórico ativo ou de PCL no momento da administração, o indivíduo pode ser excluído de ser tratado de acordo com os métodos fornecidos. Em algumas modalidades, se o indivíduo desenvolver uma PCL, como PCL secundária, no momento da administração, o indivíduo pode ser excluído de ser tratado de acordo com os métodos fornecidos. Em algumas modalidades, a avaliação dos critérios, diagnóstico ou indicação pode ser realizada no momento da rastreamento dos indivíduos quanto à elegibilidade ou adequação do tratamento de acordo com os métodos fornecidos, em várias etapas do regime de tratamento, no momento de receber terapia para linfonodos, e/ou imediatamente antes do início da administração das células modificadas ou composição das mesmas.

[00478] Em algumas modalidades, o tratamento não induz uma resposta imune do indivíduo à terapia e/ou não induz tal resposta a um

grau que impede o tratamento eficaz da doença ou condição. Em alguns aspectos, o grau de imunogenicidade e/ou resposta do enxerto contra o hospedeiro é menor que o observado com um tratamento diferente, mas comparável. Por exemplo, no caso de terapia de células adotivas usando células de expressão de CARs, incluindo os anticorpos anti-BCMA fornecidos, o grau de imunogenicidade as modalidades de imunogenicidade são reduzidas em comparação com os CARs, incluindo um anticorpo diferente que se liga a um epitopo semelhante, por exemplo, sobreposto e/ou que compete pela ligação ao BCMA com o anticorpo, como um rato ou macaco ou coelho ou anticorpo humanizado.

[00479] Em algumas modalidades, os métodos incluem terapia de células adotivas, pela qual células geneticamente modificadas que expressam os receptores recombinantes fornecidos compreendendo uma molécula de ligação ao BCMA (por exemplo, CARs compreendendo anticorpo anti-BCMA ou seu fragmento de ligação ao antígeno) são administradas aos indivíduos. Essa administração pode promover a ativação das células (por exemplo, ativação de células T) de maneira direcionada ao BCMA, de modo que as células da doença ou distúrbio sejam direcionadas à destruição.

[00480] Assim, os métodos e usos fornecidos incluem métodos e usos para terapia de células adotivas. Em algumas modalidades, os métodos incluem a administração das células ou uma composição que contém as células a um indivíduo, tecido ou célula, como uma pessoa com risco ou suspeita de ter a doença, condição ou distúrbio. Em algumas modalidades, as células, populações e composições são administradas a um indivíduo com a doença ou condição específica a ser tratada, por exemplo, via terapia de células adotivas, como terapia de células T adotivas. Em algumas modalidades, as células ou composições são administradas ao indivíduo, como um indivíduo com ou em

risco para a doença ou condição. Em alguns aspectos, os métodos assim tratam, por exemplo, melhorar um ou mais sintomas da doença ou condição, tal como diminuindo a carga do tumor em um câncer de expressão de BCMA.

[00481] Os métodos para administração de células para terapia de células adotivas são conhecidos e podem ser utilizados em conexão com os métodos e composições fornecidos. Por exemplo, os métodos adotados de terapia com células T são descritos, por exemplo, na publicação do pedido de patente Norte-Americana n° 2003/0170238 de Gruenberg *et al*; Patente Norte-Americana No. 4,690,915 de Rosenberg; Rosenberg (2011) Nat Rev Clin Oncol. 8 (10): 577-85). Veja, por exemplo, Themeli *et al.* (2013) Nat Biotechnol. 31 (10): 928-933; Tsukahara *et al.* (2013) Biochem Biophys Res Commun 438 (1): 84-9; Davila *et al.* (2013) PLoS ONE 8 (4): e61338.

[00482] Em algumas modalidades, a terapia celular, por exemplo, terapia de células adotivas, é realizada por transferência autóloga, na qual as células são isoladas e/ou preparadas de outro modo a partir do indivíduo que deve receber a terapia celular, ou de uma amostra derivada de tal indivíduo. Assim, em alguns aspectos, as células são derivadas de um indivíduo, por exemplo, paciente, necessitando de um tratamento e as células, após isolamento e processamento, são administradas ao mesmo indivíduo.

[00483] Em algumas modalidades, a terapia celular, por exemplo, terapia de células adotivas, por exemplo, terapia de células adotivas, é realizada por transferência alogênica, na qual as células são isoladas e/ou preparadas a partir de um indivíduo que não seja um indivíduo que deve receber ou quem finalmente recebe a terapia celular, por exemplo, um primeiro indivíduo. Em tais modalidades, as células são então administradas a um indivíduo diferente, por exemplo, um segundo indivíduo, da mesma espécie. Em algumas modalidades, o primei-

ro, e o segundo indivíduos são geneticamente idênticos. Em algumas modalidades, o primeiro, e o segundo indivíduos são geneticamente semelhantes. Em algumas modalidades, o segundo indivíduo expressa a mesma classe ou supertipo de HLA que o primeiro indivíduo.

[00484] Em algumas modalidades, o indivíduo a quem as células, populações de células ou composições são administradas é um primata, como um humano. Em algumas modalidades, o indivíduo a quem as células, populações de células ou composições são administradas é um primata não humano. Em algumas modalidades, o primata não humano é um macaco (por exemplo, macaco cinomolgo) ou um símio. O indivíduo pode ser homem ou mulher e pode ter qualquer idade adequada, incluindo indivíduos infantis, juvenis, adolescentes, adultos e geriátricos. Em algumas modalidades, o indivíduo é um mamífero não primata, como um roedor (por exemplo, camundongo, rato, etc.). Em alguns exemplos, o paciente ou indivíduo é um modelo animal validado para doença, terapia de células adotivas e/ou para avaliar resultados tóxicos, como a síndrome de liberação de citocinas (CRS).

[00485] As moléculas de ligação ao BCMA, como receptores recombinantes (por exemplo, CARs) e células que expressam o mesmo, podem ser administradas por qualquer meio adequado, por exemplo, por injeção, por exemplo, injeções intravenosas ou subcutâneas, injeção intraocular, injeção periocular, injeção subretiniana, injeção intravítrea, injeção transseptal, injeção subscleral, injeção intracoroidal, injeção intracameral, injeção subconjuntival, injeção subconjuntival, injeção sub-Tenon, injeção retrobulbar, injeção peribulbar ou liberação juxtascleral posterior. Em algumas modalidades, eles são administrados por administração parentérica, intrapulmonar e intranasal e, se desejado para o tratamento local, administração intralesional. As infusões parentéricas incluem administração intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intracraniana, intratorácica ou subcutânea. Do-

sagem e administração depende em parte se a administração é breve ou crônica. Vários esquemas de dosagem incluem, entre outros, administrações únicas ou múltiplas em vários momentos, administração de bolo e infusão de pulsos.

[00486] Para a prevenção ou tratamento da doença, a dosagem apropriada da molécula de ligação, a célula receptora recombinante pode depender do tipo de doença a ser tratada, do tipo de molécula de ligação ou receptor recombinante, da gravidade e do curso da doença, se a ligação o receptor recombinante da molécula ou é administrado para fins preventivos ou terapêuticos, terapia anterior, histórico clínico do paciente e resposta ao receptor ou célula recombinante, e a critério do médico assistente. As composições e moléculas e células são, em algumas modalidades, administradas adequadamente ao paciente ao mesmo tempo ou durante uma série de tratamentos.

[00487] Em algumas modalidades, a dose e/ou frequência de administração é determinada com base na eficácia e/ou resposta. Em algumas modalidades, a eficácia é determinada pela avaliação do *status* da doença. Métodos exemplares para avaliar o *status* da doença incluem: medição da proteína M em fluidos biológicos, como sangue e/ou urina, por eletroforese e imunofixação; quantificação de sFLC (κ e λ) no sangue; pesquisa esquelética e imagiologia por tomografia por emissão de pósitrons (PET)/tomografia computadorizada (CT) em indivíduos com doença extramedular. Em algumas modalidades, o *status* da doença pode ser avaliado pelo exame da medula óssea. Em alguns exemplos, a dose e/ou frequência de administração é determinada pela expansão e persistência do receptor ou célula recombinante no sangue e/ou medula óssea. Em algumas modalidades, a dose e/ou frequência de administração é determinada com base na atividade antitumoral do receptor recombinante ou célula modificada. Em algumas modalidades, a atividade antitumoral é determinada pela taxa de res-

posta geral (ORR) e/ou Critérios de Resposta Uniforme do International Myeloma Working Group (IMWG) (veja, Kumar *et al.* (2016) Lancet Oncol 17 (8): e328-346). Em algumas modalidades, a resposta é avaliada usando a avaliação de doença residual mínima (MRD). Em algumas modalidades, a MRD pode ser avaliada por métodos como citometria de fluxo e sequenciamento de alto rendimento, por exemplo, sequenciamento profundo. Em algumas modalidades, a resposta é avaliada com base na duração da resposta após a administração do receptor ou células recombinantes. Em alguns exemplos, a dose e/ou a frequência da administração podem ser baseadas na toxicidade. Em algumas modalidades, a dose e/ou a frequência podem ser determinadas com base na qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) do indivíduo ao qual o receptor e/ou as células recombinantes é/são administrados. Em algumas modalidades, a dose e/ou a frequência da administração podem ser alteradas, isto é, aumentadas ou diminuídas, com base em qualquer um dos critérios acima.

[00488] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio a ser tratado é mieloma múltiplo. Em algumas modalidades, os critérios mensuráveis da doença para mieloma múltiplo podem incluir (1) proteína M sérica 1 g/dL ou maior; (2) proteína M na urina 200 mg ou mais/24 horas; (3) nível sérico de cadeia leve livre envolvido (sFLC) 10 mg/dL ou maior, com uma relação κ/λ anormal. Em alguns casos, a doença da cadeia leve é aceitável apenas para indivíduos sem doença mensurável no soro ou na urina.

[00489] Em algumas modalidades, o indicador de *status* de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) pode ser usado para avaliar ou selecionar indivíduos para tratamento, por exemplo, indivíduos que tiveram um desempenho ruim de terapias anteriores (veja, por exemplo, Oken *et al.* (1982) J Clin Oncol. 5: 649-655). A Escala de ECOG do *Status* de Desempenho descreve o nível

de funcionamento de um paciente em termos de sua capacidade de cuidar de si mesmo, atividade diária e capacidade física (por exemplo, caminhar, trabalhar etc.). Em algumas modalidades, um *status* de desempenho de ECOG igual a 0 indica que um indivíduo pode executar atividade normal. Em alguns aspectos, indivíduos com *status* de desempenho de ECOG igual a 1 exibem alguma restrição na atividade física, mas o indivíduo é totalmente ambulatorial. Em alguns aspectos, os pacientes com um *status* de desempenho de ECOG igual a 2 são mais de 50% ambulatoriais. Em alguns casos, o indivíduo com um *status* de desempenho de ECOG igual a 2 também pode ser capaz de cuidar de si; veja, por exemplo, Sørensen *et al.*, (1993) Br J. Cancer 67 (4) 773-775. Em algumas modalidades, o indivíduo a ser administrado de acordo com os métodos ou regime de tratamento aqui fornecido inclui aqueles com um *status* de desempenho de ECOG de 0 ou 1.

[00490] Em algumas modalidades, a administração pode tratar o indivíduo, apesar do indivíduo ter se tornado resistente a outra terapia. Em algumas modalidades, quando administrada a indivíduos de acordo com as modalidades aqui descritas, a dose ou a composição é capaz de alcançar uma resposta objetiva (OR), em pelo menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ou 95% de indivíduos que foram administrados. Em algumas modalidades, OR inclui indivíduos que alcançam resposta completa rigorosa (sCR), resposta completa (CR), resposta parcial muito boa (VGPR), resposta parcial (PR) e resposta mínima (MR). Em algumas modalidades, quando administrada a indivíduos de acordo com as modalidades aqui descritas, a dose ou a composição é capaz de obter resposta completa rigorosa (sCR), resposta completa (CR), resposta parcial muito boa (VGPR) ou resposta parcial (PR), em pelo menos 50%, 60%, 70%, 80% ou 85% dos indivíduos que foram administrados. Em algumas modalidades, quando administrada a indivíduos de acordo com as modalidades aqui descritas, a dose ou a com-

posição é capaz de obter resposta completa rigorosa (sCR) ou resposta completa (CR) pelo menos 20%, 30%, 40% 50%, 60% ou 70% dos indivíduos que foram administrados. Em algumas modalidades, doses exemplares incluem cerca de 5,0 x 10^7, 1,5 x 10^8, 3,0 x 10^8 ou 4,5 x 10^8 células T de expressão de CAR. Em alguns aspectos, uma resposta específica ao tratamento, por exemplo, de acordo com os métodos aqui fornecidos, pode ser avaliada com base nos Critérios de Resposta Uniforme do International Myeloma Working Group (IMWG) (veja, Kumar *et al.* (2016) Lancet Oncol 17 (8) : e328-346). Em algumas modalidades, doses exemplares para alcançar resultados particulares, como OR, incluem cerca de 5,0 x 10^7 células T de expressão de CAR.

[00491] Em algumas modalidades, a toxicidade e/ou efeitos colaterais do tratamento podem ser monitorados e utilizados para ajustar a dose e/ou a frequência de administração do receptor recombinante, por exemplo, CAR, células e/ou composições. Por exemplo, eventos adversos e anormalidades laboratoriais podem ser monitorados e usados para ajustar a dose e/ou a frequência da administração. Os eventos adversos incluem reações à infusão, síndrome de liberação de citocinas (CRS), neurotoxicidade, síndrome de ativação de macrófagos e síndrome de lise tumoral (TLS). Qualquer um desses eventos pode estabelecer toxicidades limitantes da dose e justificar a diminuição da dose e/ou o término do tratamento. Outros efeitos colaterais ou eventos adversos que podem ser usados como orientação para estabelecer a dose e/ou a frequência da administração incluem eventos adversos não hematológicos, que incluem, entre outros, fadiga, febre ou neutropenia febril, aumento das transaminases por um período determinado (por exemplo, menor ou igual a 2 semanas ou menor ou igual a 7 dias), dor de cabeça, dor óssea, hipotensão, hipoxia, calafrios, diarréia, náusea/vômito, neurotoxicidade (por exemplo, confusão, afasia, crise epiléptica, convulsões, letargia e/ou estado mental alterado), coagula-

ção intravascular disseminada, outras anormalidades laboratoriais clínicas não hematológicas assintomáticas, como anormalidades eletrolíticas. Outros efeitos colaterais ou eventos adversos que podem ser usados como orientação para o estabelecimento da dose e/ou frequência da administração incluem eventos adversos hematológicos, que incluem, entre outros, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, aplasia de animais e/ou células B e hipogamaglobinemia.

[00492] Em algumas modalidades, o tratamento de acordo com os métodos fornecidos pode resultar em uma taxa mais baixa e/ou menor grau de toxicidade, resultado ou sintoma tóxico, perfil, fator ou propriedade promotora de toxicidade, como um sintoma ou resultado associado ou indicativo de síndrome de liberação de citocinas (CRS) ou neurotoxicidade, como SRC grave ou neurotoxicidade grave, por exemplo, em comparação com a administração de outras terapias.

[00493] Em certas modalidades, no contexto de células geneticamente modificadas que contêm as moléculas de ligação ou receptores recombinantes, administra-se a um indivíduo a faixa de cerca de um milhão a cerca de 100 bilhões de células e/ou a quantidade de células por quilograma de peso corporal, como, por exemplo, cerca de 1 milhão a cerca de 50 bilhões de células (por exemplo, cerca de 5 milhões de células, cerca de 25 milhões de células, cerca de 500 milhões de células, cerca de 1 bilhão de células, cerca de 5 bilhões de células, cerca de 20 bilhões de células, cerca de 30 bilhões de células, cerca de 40 bilhões de células, ou uma faixa definida por dois dos valores anteriores), como cerca de 10 a 100 bilhões de células (por exemplo, cerca de 20 milhões de células, cerca de 25 milhões de células, cerca de 30 milhões de células, cerca de 40 milhões de células, cerca de 50 milhões de células, cerca de 60 milhões de células, cerca de 70 milhões de células, cerca de 80 milhões de células, cerca de 90 milhões de células, cerca de 10 bilhões de células, cerca de 25 bilhões de célu-

las, cerca de 50 bilhões de células, cerca de 75 bilhões de células, cerca de 90 bilhões de células, ou uma faixa definida por quaisquer dois dos valores anteriores) e, em alguns casos, cerca de 100 milhões de células a cerca de 50 bilhões de células (por exemplo, cerca de 120 milhões de células, cerca de 150 milhões de células, cerca de 250 milhões de células, cerca de 300 milhões de células, cerca de 300 milhões de células, cerca de 350 milhões de células, cerca de 450 milhões de células, cerca de 500 milhões de células, cerca de 600 milhões de células, cerca de 650 milhões de células, cerca de 800 milhões de células, cerca de 900 milhões de células, cerca de 1 bilhão de células, cerca de 1,2 bilhão de células, cerca de 3 bilhões de células, cerca de 30 bilhões de células, cerca de 45 bilhões de células, ou cerca de 50 bilhões de células.) ou qualquer valor entre essas faixas e/ou por quilograma de peso corporal. Novamente, as dosagens podem variar dependendo dos atributos particulares da doença ou distúrbio e/ou paciente e/ou outros tratamentos.

[00494] Em algumas modalidades, os métodos compreendem a administração de um dose das células modificadas ou uma composição compreendendo uma dose das células modificadas. Em algumas modalidades, as células modificadas ou composições contendo células modificadas podem ser usadas em um regime de tratamento, em que o regime de tratamento compreende administrar uma dose das células modificadas ou uma composição compreendendo uma dose das células modificadas. Em algumas modalidades, a dose pode conter, por exemplo, um número ou faixa particular de células T de expressão de receptores recombinantes, células T totais ou células mononucleares do sangue periférico totais (PBMCs), como qualquer número dessas células aqui descritas. Em algumas modalidades, uma composição contendo uma dose das células pode ser administrada. Em alguns aspectos, o número, quantidade ou relação de células de expressão de

CAR em uma população celular ou em uma composição celular pode ser avaliada pela detecção de um marcador substituto, por exemplo, por citometria de fluxo ou outros meios, ou pela detecção de ligação de uma molécula marcada, como um antígeno marcado, que pode se ligar especificamente às moléculas ou receptores de ligação aqui fornecidos.

[00495] Em algumas modalidades, por exemplo, onde o indivíduo é humano, a dose inclui mais de cerca de 1 x 10^6 células totais de expressão de receptores recombinantes (por exemplo, CAR), células T ou células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) e menos de cerca de 2 x 10^9 células de expressão de receptores recombinantes totais (por exemplo, CAR), células T ou células mononucleares do sangue periférico (PBMCs), por exemplo, na faixa de cerca de 2,5 x 10^7 a cerca de 1,2 x 10^9 dessas células, como 2,5 x 10^7 , 5 x 10^7, 1,5 x 10^8, 3 x 10^8, 4,5 x 10^8, 8 x 10^8 ou 1,2 x 10^9 de células totais, ou a faixa entre quaisquer dois dos valores anteriores.

[00496] Em algumas modalidades, a dose de células geneticamente modificadas compreende entre cerca de 2,5 x 10^7 células T de expressão de CAR, células T totais ou células mononucleares do sangue periférico totais (PBMCs) e cerca de 1,2 x 10^9 células T de expressão de CAR , células T totais ou PBMCs totais, entre, cerca de, 5,0 x 10^7 células T de expressão de CAR e a ou cerca de 4,5 x 10^8 células T de expressão de CAR, células T totais ou células mononucleares do sangue periférico totais (PBMCs), entre ou cerca de 1,5 x 10^8 células T de expressão de CAR e a ou cerca de 3,0 x 10^8 células T de expressão de CAR, células T totais ou PBMCs totais, cada uma inclusive. Em algumas modalidades, o número refere-se ao número total de CD3+ ou CD8+, em alguns casos também células de expressão de CAR (por exemplo, CAR+). Em algumas modalidades, a dose compreende um número de células de ou de cerca de 2,5 x 10^7 a ou cerca de 1,2 x 10^9

células T totais CD3+ ou CD8+ ou células de expressão de CAR CD3+ ou CD8+, de ou de cerca de 5,0 x 10^7 a ou a cerca de 4,5 x 10^8 células T totais CD3+ ou CD8+ ou células de expressão de CAR CD3+ ou CD8+, ou de cerca de 1,5 x 10^8 a ou a cerca de 3,0 x 10^8 células T totais CD3+ ou CD8+ células T de expressão de CAR CD3+ ou CD8+, cada uma inclusive.

[00497] Em algumas modalidades, as células T da dose incluem células T CD4+, células T CD8+ ou células T CD4+ e CD8+.

[00498] Em algumas modalidades, por exemplo, onde o indivíduo é humano, as células T CD8+ da dose, incluindo em uma dose incluindo células T CD4+ e CD8+, incluem entre cerca de 1 x 10^6 e a ou cerca de 2 x 10^9 células CD8+ de expressão de receptor recombinante totais (por exemplo, CAR), por exemplo, na faixa de cerca de 5 x 10^7 a cerca de 4,5 x 10^8 células, como a ou cerca de 2,5 x 10^7, a cerca de 5 x 10^7, a ou cerca de 1,5 x 10^8, a ou cerca de 3 x 10^8, a ou cerca de 4,5 x 10^8, a ou cerca de 8 x 10^8, ou a ou cerca de 1,2 x 10^9 total dessas células, ou a faixa entre quaisquer dois dos valores anteriores.

[00499] Em algumas modalidades, a dose de células, por exemplo, células T de expressão de receptores recombinantes, é administrada ao indivíduo como uma dose única ou é administrada apenas uma vez dentro de um período de duas semanas, um mês, três meses, seis meses, 1 ano ou mais. Em algumas modalidades, o paciente recebe doses múltiplas e cada uma das doses ou a dose total pode estar dentro de qualquer um dos valores anteriores. Em algumas modalidades, as células modificadas para administração ou composição de células modificadas para administração exibem propriedades indicativas de ou consistente com a saúde das células. Em algumas modalidades, a ou cerca de ou pelo menos a ou cerca de 70, 75, 80, 85 ou 90% células CAR+ dessa dose exibem uma ou mais propriedades ou fenótipos indicativos de saúde celular ou célula CAR biologicamente ativa, como

expressão de ausência de um marcador apoptótico.

[00500] Em modalidades particulares, o fenótipo é ou inclui uma ausência de apoptose e/ou uma indicação de que a célula está passando pelo processo apoptótico. A apoptose é um processo de morte celular programada que inclui uma série de eventos morfológicos e bioquímicos estereotipados que levam a alterações celulares características e morte, incluindo formação de flictena, encolhimento celular, fragmentação nuclear, condensação de cromatina, fragmentação cromossômica do DNA e deterioração global do mRNA. Em alguns aspectos, os estágios iniciais da apoptose podem ser indicados pela ativação de certas caspases, por exemplo, 2, 8, 9 e 10. Em alguns aspectos, os estágios médio e tardio da apoptose são caracterizados por perda adicional de integridade da membrana, condensação da cromatina e fragmentação do DNA incluem eventos bioquímicos, como a ativação das caspases 3, 6 e 7.

[00501] Em modalidades particulares, o fenótipo é expressão negativa de um ou mais fatores associados à morte celular programada, por exemplo, fatores pró-apoptóticos conhecidos por iniciar a apoptose, por exemplo, membros da via do receptor da morte, membros ativados da via mitocondrial (intrínseca), como membros da família Bcl-2, por exemplo, Bax, Bad e Bid e caspases. Em certas modalidades, o fenótipo é a ausência de um indicador, por exemplo, uma molécula de anexina V ou por manchamento com TUNEL, que se ligará preferencialmente a células submetidas à apoptose quando incubadas com ou contatadas com uma composição celular. Em algumas modalidades, o fenótipo é ou inclui uma expressão de um ou mais marcadores que são indicativos de um estado apoptótico na célula. Em algumas modalidades, o fenótipo é a falta de expressão e/ou ativação de uma caspase, como a caspase 3. Em alguns aspectos, a ativação da caspase-3 é indicativa de um aumento ou renascimento da apoptose. Em certas

modalidades, a ativação da caspase pode ser detectada por métodos conhecidos. Em algumas modalidades, um anticorpo que se liga especificamente a uma caspase ativada (isto é, se liga especificamente ao polipeptídeo clivado) pode ser usado para detectar a ativação da caspase. Em modalidades particulares, o fenótipo é ou inclui uma caspase ativa 3-. Em algumas modalidades, o marcador de apoptose é um reagente que detecta um recurso em uma célula que está associada à apoptose. Em certas modalidades, o reagente é uma molécula de anexina V.

[00502] Em algumas modalidades, as composições que contêm as células modificadas para administração contêm um certo número ou quantidade de células que exibem fenótipos indicativos ou consistentes com a saúde das células. Em algumas modalidades, menos de cerca de 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% ou 1% das células T de expressão de CAR na dose de células T modificadas expressam um marcador de apoptose, opcionalmente anexina V ou Caspase ativa 3. Em algumas modalidades, menos de 5%, 4%, 3%, 2% ou 1% das células T de expressão de CAR na dose de células T modificadas expressam anexina V ou Caspase ativa 3.

[00503] Em algumas modalidades, as células administradas são células imunes modificadas para expressar o receptor recombinante de ligação ao BCMA, por exemplo, CAR. Em algumas modalidades, as células imunes são células T. Em algumas modalidades, as células administradas são células T CD4+. Em algumas modalidades, as células administradas são células T CD8+. Em algumas modalidades, as células administradas são uma combinação de células T CD4+ e CD8+, como uma combinação de células CAR T CD4+ e células CAR T CD8+, que em alguns aspectos estão dentro do mesmo vaso ou composição celular ou suspensão. Em alguns exemplos, a relação de células CD4+ para células CD8+ (CD4:CD8) administrada, como a re-

lação dentro da suspensão ou composição ou vaso, é 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1. Em algumas modalidades, a relação está entre 1:3 e 3:1 ou está entre cerca de 1:4 e cerca de 4:1, ou entre cerca de 1:3 e cerca de 3:1 ou entre a ou cerca de 1:2 a ou cerca de 2:1, ou qualquer uma dessas relações, dentro de uma taxa de erro tolerada. Em alguns aspectos, entre os indivíduos que recebem a terapia e/ou entre os indivíduos cujas amostras são colhidas e processadas para produzir as composições celulares, a relação de células CAR-T CD4+ para células CAR-T CD8+ ou a relação de células CD4+ para CD8+ está dentro de uma faixa desejada, como entre ou cerca de 1:4 a cerca de 4:1, ou entre cerca de 1:3 a cerca de 3:1 ou entre cerca de 1:2 a cerca de 2:1, ou está dentro da relação desejada para uma determinada porcentagem de indivíduos, como pelo menos 65%, pelo menos 70%, pelo menos 75% ou pelo menos 80% ou pelo menos 85% ou pelo menos 90% ou pelo menos 95% de tais indivíduos.

[00504] Em algumas modalidades, as células, moléculas de ligação ou receptores recombinantes são administrados como parte de um tratamento de combinação, como simultaneamente ou sequencialmente com, em qualquer ordem, outra intervenção terapêutica, como outro anticorpo ou célula, receptor ou agente modificado, tal como um agente citotóxico ou terapêutico.

[00505] As células, moléculas de ligação e/ou receptores recombinantes em algumas modalidades são coadministradas com um ou mais agentes terapêuticos adicionais ou em conexão com outra intervenção terapêutica, simultaneamente ou sequencialmente em qualquer ordem. Em alguns contextos, as células são coadministradas com outra terapia suficientemente próxima no tempo, de modo que as populações celulares aumentam o efeito de um ou mais agentes terapêuticos adicionais, ou vice-versa. Em algumas modalidades, as células,

moléculas de ligação e/ou receptores recombinantes são administradas antes de um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades, as células, moléculas de ligação e/ou receptores recombinantes são administradas após um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

[00506] Em algumas modalidades, o indivíduo pode receber uma terapia ponte após a leucaferese e antes da quimioterapia com linfedema. Um médico assistente pode determinar se a terapia ponte é necessária, por exemplo, para controle de doenças, durante a fabricação da composição ou células fornecidas. Em algumas modalidades, as terapias ponte não incluem agentes biológicos, como anticorpos (por exemplo, daratumumabe). Em algumas modalidades, as terapias ponte são descontinuadas antes do início da linfoesgotamento. Em algumas modalidades, as terapias ponte são descontinuadas 1 dia, 2 dias 3 dias, 4 dias, 5 dias, 7 dias, 10 dias, 14 dias, 21 dias, 28 dias, 45 dias ou 60 dias antes da linfoesgotamento.

[00507] Uma vez que as células são administradas a um mamífero (por exemplo, um humano), a atividade biológica das populações de células modificadas e/ou anticorpos em alguns aspectos é medida por qualquer um de vários métodos conhecidos. Os parâmetros para avaliar incluem a ligação específica de uma célula T modificada ou natural ou outra célula imune ao antígeno, *in vivo*, por exemplo, por imagem ou *ex vivo*, por exemplo, por ELISA ou citometria de fluxo. Em certas modalidades, a capacidade das células modificadas para destruir as células alvo pode ser medida usando qualquer método adequado conhecido na técnica, como ensaios de citotoxicidade descritos em, por exemplo, Kochenderfer *et al.*, *J. Immunotherapy*, 32 (7): 689-702 (2009) e Herman *et al. J. Immunological Methods*, 285 (1): 25-40 (2004). Em certas modalidades, a atividade biológica das células também pode ser medida testando a expressão e/ou secreção de certas

citocinas, como CD 107a, IFNγ, IL-2 e TNF. Em alguns aspectos, a atividade biológica é medida pela avaliação do resultado clínico, como redução na sobrecarga ou carga do tumor.

[00508] Em certas modalidades, as células modificadas são modificadas de várias maneiras, de modo que sua eficácia terapêutica ou profilática seja aumentada. Por exemplo, o CAR ou TCR modificado expresso pela população em algumas modalidades é conjugado direta ou indiretamente através de um ligante a uma fração de direcionamento. A prática de conjugar compostos, por exemplo, o CAR ou TCR, para porções alvo é conhecida na técnica. Veja, por exemplo, Wadwa *et al.*, *J. Drug Targeting*, 3 (2): 111 (1995), e Patente Norte-Americana 5.087.616.

B. Terapia de Combinação

[00509] Também são fornecidos métodos de terapia de combinação que incluem a administração e usos, como usos terapêuticos e profiláticos, dos receptores recombinantes de ligação ao BCMA (por exemplo, CARs), células modificadas que expressam os receptores recombinantes (por exemplo, CARs), pluralidade de células modificadas que expressam os receptores e/ou composições compreendendo os mesmos.

[00510] Em algumas modalidades, o receptor recombinante de ligação ao BCMA (por exemplo, receptor de antígeno quimérico) e/ou células modificadas que expressam as referidas moléculas (por exemplo, receptor recombinante) aqui descritas são administradas como parte de um tratamento de combinação ou terapia de combinação, como simultaneamente com, sequencialmente ou intermitentemente com, em qualquer ordem, uma ou mais intervenções terapêuticas adicionais. Em algumas modalidades, as uma ou mais intervenções terapêuticas adicionais inclui, por exemplo, um anticorpo, uma célula modificada, um receptor e/ou um agente, como uma célula que expressa um re-

ceptor recombinante e/ou agente citotóxico ou terapêutico, por exemplo, um agente quimioterapêutico. Em algumas modalidades, a terapia de combinação inclui administração de um ou mais agentes adicionais, terapias e/ou tratamentos, por exemplo, qualquer um dos agentes adicionais, terapia e/ou tratamentos aqui descritos. Em algumas modalidades, a terapia de combinação inclui a administração de um ou mais agentes adicionais para tratamento ou terapia, como um agente imunomodulador, inibidor do ponto de verificação imune, via da adenosina ou via antagonista do receptor de adenosina ou antagonista ou agonista e inibidores de cinase. Em algumas modalidades, o tratamento de combinação ou terapia de combinação inclui um tratamento adicional, como tratamento cirúrgico, transplante e/ou radioterapia. Também são fornecidos métodos de tratamento de combinação ou terapia de combinação que incluem receptores recombinantes de ligação ao BCMA (por exemplo, CARs), células e/ou composições aqui descritas e uma ou mais intervenções terapêuticas adicionais.

[00511] Em algumas modalidades, o agente adicional para tratamento de combinação ou terapia de combinação realça, aumenta e/ou promove a eficácia e/ou segurança do efeito terapêutico de moléculas de ligação, receptores recombinantes, células e/ou composições. Em algumas modalidades, o agente adicional aumenta ou melhora a eficácia, sobrevivência ou persistência das células administradas, por exemplo, células que expressam a molécula de ligação ou um receptor recombinante. Em algumas modalidades, o agente adicional é selecionado dentre um inibidor de proteína fosfatase, um inibidor de cinase, uma citocina, um imunomodulador ou um agente que diminui o nível ou a atividade de uma célula T reguladora (Treg). Em algumas modalidades, o agente adicional aumenta a segurança, em virtude da redução ou melhoria dos efeitos adversos das moléculas de ligação administradas, receptores, células e/ou composições recombinantes. Em

algumas modalidades, o agente adicional pode tratar a mesma doença, condição ou comorbidade. Em algumas modalidades, o agente adicional pode melhorar, reduzir ou eliminar uma ou mais toxicidades, efeitos adversos ou efeitos colaterais que estão associados à administração dos receptores, células e/ou composições recombinantes, por exemplo, células de expressão de CAR.

[00512] Em algumas modalidades, medicamentos de controle da dor, como acetaminofeno ou anti-histamínico, como difenidramina, podem ser administrados antes, durante ou após a administração do receptor, célula ou composição recombinante aqui fornecida, para melhorar ou reduzir ou eliminar efeitos colaterais menores associados ao tratamento. Em alguns exemplos, transfusões de glóbulos vermelhos e plaquetas e/ou fatores estimuladores de colônias podem ser administrados para reduzir ou eliminar uma ou mais toxicidades, efeitos adversos ou efeitos colaterais associados à administração dos receptores, células e/ou composições recombinantes, por exemplo, células de expressão de CAR. Em algumas modalidades, agentes anti-infecciosos profiláticos ou empíricos (por exemplo, trimetoprim/sulfametoxazol para profilaxia para pneumocistis pneumonia [PCP], antibióticos de amplo espectro, antifúngicos ou agentes antivirais para neutropenia febril) podem ser administrados para tratar efeitos colaterais resultantes do tratamento. Em alguns exemplos, quando necessário, pode ser fornecida profilaxia para tratar linfopenia e/ou neutropenia que ocorrem como resultado do tratamento.

[00513] Em algumas modalidades, a terapia, tratamento ou agente adicional inclui quimioterapia, radioterapia, cirurgia, transplante, terapia de células adotivas, anticorpos, agentes citotóxicos, agentes quimioterapêuticos, citocinas, agentes inibidores de crescimento, agentes anti-hormonais, inibidores de cinase, agentes antiangiogênicos, cardioprotetores, agentes imunoestimuladores, agentes imunossupressores,

inibidores do ponto de verificação imune, antibióticos, inibidores da angiogênese, moduladores metabólicos ou outros agentes terapêuticos ou qualquer combinação destes. Em algumas modalidades, o agente adicional é uma proteína, um peptídeo, um ácido nucleico, um agente de molécula pequena, uma célula, uma toxina, um lipídeo, um carboidrato ou suas combinações, ou qualquer outro tipo de agente terapêutico, por exemplo radiação. Em algumas modalidades, a terapia, agente ou tratamento adicional inclui cirurgia, quimioterapia, radioterapia, transplante, administração de células que expressam um receptor recombinante, por exemplo, CAR, inibidor de cinase, inibidor de ponto de verificação imune, inibidor da via mTOR, agentes imunossupressores, imunomoduladores, anticorpos, agentes imunoablativos, anticorpos e/ou seus fragmentos de ligação ao antígeno, conjugados de anticorpos, outras terapias com anticorpos, citotoxinas, esteroides, citocinas, vacinas peptídicas, terapia hormonal, antimetabólitos, moduladores metabólicos, fármacos que inibem a fosfatase calcineurina dependente de cálcio ou a p70S6 cinase FK506) ou inibem a p70S6 cinase, agentes alquilantes, antraciclinas, vinca alcaloides, inibidores de proteassoma, agonistas de GITR, inibidores de proteína tirosina fosfatase, inibidores de proteína cinase, um vírus oncolítico e/ou outros tipos de imunoterapia. Em algumas modalidades, o agente ou tratamento adicional é o transplante de medula óssea, terapia ablativa de células T usando agentes de quimioterapia, como fludarabina, radioterapia com feixe externo (XRT), ciclofosfamida e/ou terapia com anticorpos.

[00514] Em algumas modalidades, as células, receptores e/ou composições recombinantes de ligação ao BCMA, por exemplo, células de expressão de CAR, são administradas em combinação com outras células modificadas, por exemplo, outras células de expressão de CAR. Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor de cinase, por exemplo, um inibidor da tirosina cinase de Bruton (Btk), por

exemplo, ibrutinibe. Em algumas modalidades, o agente adicional é uma via de adenosina ou antagonista ou agonista do receptor de adenosina. Em algumas modalidades, o agente adicional é um imunomodulador, como a talidomida ou um derivado da talidomida (por exemplo, lenalidomida). Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor de gama secretase, tal como um inibidor de gama secretase que inibe ou reduz a clivagem intramembranar de um alvo de uma gama secretase, por exemplo, BCMA, em uma célula (como uma célula de tumor/câncer). Em algumas modalidades, a terapia, agente ou tratamento adicional é um agente citotóxico ou quimioterápico, uma terapia biológica (por exemplo, anticorpo, por exemplo, anticorpo monoclonal ou terapia celular) ou um inibidor (por exemplo, inibidor de cinase).

[00515] Em algumas modalidades, o agente adicional é um agente quimioterapêutico. Agentes quimioterapêuticos exemplares incluem uma antraciclina (por exemplo, doxorrubicina, tal como doxorrubicina lipossômica); um vinca alcaloide (por exemplo, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina); um agente alquilante (por exemplo, ciclofosfamida, descarbazazina, melfalano, ifosfamida, temozolomida); um anticorpo de célula imune (por exemplo, alentuzumabe, gentuzumabe, rituximabe, tositumomabe); um antimetabólito (incluindo, por exemplo, antagonistas do ácido fólico, análogos da pirimidina, análogos da purina e inibidores de adenosina desaminase, tais como fludarabina); um agonista da proteína relacionada ao TNFR (GITR) induzido por glicocorticoide de TNFR; um inibidor de proteassoma (por exemplo, aclacinomicina A, gliotoxina ou bortezomibe); um imunomodulador, tal como talidomida ou um derivado de talidomida (por exemplo, lenalidomida).

[00516] Em algumas modalidades, a terapia ou tratamento adicional é terapia celular, por exemplo, terapia de células adotivas. Em algumas modalidades, a terapia adicional inclui a administração de células

modificadas, por exemplo, célula de expressão de CAR adicional. Em algumas modalidades, a célula modificada adicional é uma célula de expressão de CAR, que expressa o mesmo ou diferente receptor recombinante que as células modificadas aqui fornecidas, por exemplo, células de expressão de CAR anti-BCMA. Em algumas modalidades, o receptor recombinante, por exemplo, CAR, expresso na célula modificada adicional, reconhece um antígeno e/ou epitopo diferente. Em algumas modalidades, o receptor recombinante, por exemplo, CAR, expresso na célula modificada adicional, reconhece um epitopo diferente do mesmo antígeno que os receptores recombinantes aqui descritos, por exemplo, BCMA. Em algumas modalidades, o receptor recombinante, por exemplo, CAR, expresso na célula modificada adicional, reconhece um antígeno diferente, por exemplo, um antígeno tumoral diferente ou uma combinação de antígenos. Por exemplo, em algumas modalidades, o receptor recombinante, por exemplo, CAR, expresso na célula modificada adicional, direciona células cancerígenas que expressam marcadores precoces de linhagem, por exemplo, células tronco cancerígenas, enquanto outras células de expressão de CAR direcionam células cancerígenas que expressam marcadores de linhagem posteriores. Em tais modalidades, a célula modificada adicional é administrada antes, simultaneamente ou após a administração (por exemplo, infusão) das células de expressão de CAR descritas aqui. Em algumas modalidades, a célula modificada adicional expressa CAR alogênico.

[00517] Em algumas modalidades, as configurações de uma ou mais das moléculas de CAR compreendem um domínio de sinalização intracelular primário e dois ou mais, por exemplo, 2, 3, 4 ou 5 ou mais, domínios de sinalização coestimuladores. Em algumas modalidades, as uma ou mais das moléculas de CAR podem ter o mesmo ou um domínio de sinalização intracelular primário diferente, o mesmo ou di-

ferentes domínios de sinalização coestimulador, ou o mesmo número ou um número diferente de domínios de sinalização coestimulador. Em algumas modalidades, as uma ou mais das moléculas de CAR podem ser configuradas como um CAR dividido, em que uma das moléculas de CAR compreende um domínio de ligação ao antígeno e um domínio coestimulador (por exemplo, 4-1BB), enquanto a outra molécula de CAR compreende um domínio de ligação ao antígeno e um domínio de sinalização intracelular primário (por exemplo, CD3 zeta).

[00518] Em algumas modalidades, o agente adicional é qualquer uma das células modificadas para expressar uma ou mais das moléculas de ligação anti-BCMA e/ou células modificadas para expressar moléculas de ligação adicionais, por exemplo, receptores recombinantes, por exemplo, CAR, que direcionam um antígeno diferente . Em algumas modalidades, o agente adicional inclui qualquer uma das células ou pluralidade de células aqui descritas, por exemplo, na Seção I.C. Em algumas modalidades, o agente adicional é uma célula modificada para expressar um receptor recombinante, por exemplo, CAR, direcionando um epitopo e/ou antígeno diferente, por exemplo, um antígeno diferente associado a uma doença ou condição. Em algumas modalidades, o agente adicional é uma célula modificada para expressar um receptor recombinante, por exemplo, CAR, direcionando um segundo ou antígeno adicional expresso em mieloma múltiplo, por exemplo, CD38, CD138, CS-1, BAFF-R, TACI e/ou FcRH5.

[00519] Em algumas modalidades, o agente adicional é um agente imunomodulador. Em algumas modalidades, a terapia de combinação inclui um agente imunomodulador que pode estimular, amplificar e/ou aumentar a resposta imune antitumoral, por exemplo resposta imune antitumoral das células modificadas administradas, como inibindo a sinalização imunossupressora ou melhorando a sinalização imunoestimulante. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é um

peptídeo, proteína ou é uma molécula pequena. Em algumas modalidades, a proteína pode ser uma proteína de fusão ou uma proteína recombinante. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador se liga a um alvo imunológico, como um receptor de superfície celular expresso em células imunes, como células T, células B ou células apresentadoras de antígeno. Por exemplo, em algumas modalidades, o agente imunomodulador é um anticorpo ou fragmento de anticorpo de ligação ao antígeno, uma proteína de fusão, uma molécula pequena ou um polipeptídeo. Em algumas modalidades, os receptores, células e/ou composições recombinantes são administrados em combinação com um agente adicional que é um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno, como um anticorpo monoclonal.

[00520] Em algumas modalidades, o agente imunomodulador bloqueia, inibe ou neutraliza um componente da via do ponto de verificação imune. O sistema imunológico possui várias vias inibidoras envolvidas na manutenção da autotolerância e na modulação das respostas imunes. Os tumores podem usar certas vias do ponto de verificação imune como um importante mecanismo de resistência imune, particularmente contra células T que são específicas para antígenos tumorais (Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12: 252-264), por exemplo, células modificadas como células de expressão de CAR. Como muitos desses pontos de verificação imunes são iniciados por interações ligante-receptor, eles podem ser facilmente bloqueados por anticorpos contra os ligantes e/ou seus receptores.

[00521] Portanto, a terapia com moléculas antagonísticas que bloqueiam uma via do ponto de verificação imune, como pequenas moléculas, inibidores de ácido nucleico (por exemplo, RNAi) ou moléculas de anticorpo, estão se tornando avenidas promissoras de imunoterapia para câncer e outras doenças. Em contraste com a maioria dos agentes anticâncer, os inibidores do ponto de verificação não necessaria-

mente direcionam diretamente as células tumorais, mas sim os receptores linfocíticos ou seus ligantes, a fim de aumentar a atividade antitumoral endógena do sistema imunológico.

[00522] Quando aqui usado, o termo "inibidor do ponto de verificação imune" refere-se a moléculas que total ou parcialmente reduzem, inibem, interferem ou modulam uma ou mais proteínas do ponto de verificação. As proteínas do ponto de verificação regulam a ativação ou função das células T. Essas proteínas são responsáveis por interações coestimuladoras ou inibidoras das respostas das células T. As proteínas do ponto de verificação imunes regulam e mantêm a autotolerância, e a duração e amplitude das respostas imunológicas fisiológicas. Em algumas modalidades, o indivíduo pode ser administrado um agente adicional que pode melhorar ou aumentar a resposta imune, por exemplo, resposta imune efetuada pelos receptores, células e/ou composições recombinantes de ligação ao BCMA aqui fornecidas, contra uma doença ou condição, por exemplo, um câncer, como qualquer um aqui descrito.

[00523] Inibidores do ponto de verificação imunes incluem qualquer agente que bloqueie ou inibe, de maneira estatisticamente significativa, as vias inibidoras do sistema imunológico. Tais inibidores podem incluir inibidores de pequenas moléculas ou podem incluir anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno, que se ligam e bloqueiam ou inibem os receptores do ponto de verificação imunes, ligantes e/ou interação receptor-ligante. Em algumas modalidades, modulação, realce e/ou estimulação de receptores específicos podem superar os componentes da via do ponto de verificação imunes. Moléculas de ponto de verificação imunes ilustrativas que podem ser direcionadas para bloqueio, inibição, modulação, realce e/ou estimulação incluem, mas não estão limitadas a, PD-1 (CD279), PD-L1 (CD274, B7-H1), PDL2 (CD273, B7-DC), CTLA-4, LAG-3 (CD223), TIM-3, 4-1BB

(CD137), 4-1BBL (CD137L), GITR (TNFRSF18, AITR), CD40, OX40 (CD134, TNFRSF4), CXCR2, antígenos associados a tumores (TAA), B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, B7H3, B7H4, VISTA, KIR, 2B4 (pertence à família de moléculas CD2 e é expresso em todas as NK, γδ e células T CD8+ (αβ) de memória), CD160 (também conhecido como BY55), CGEN-15049, CEACAM (por exemplo, CEACAM-1, CEACAM-3 e/ou CEACAM-5), TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80 , CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 ou CD270), KIR, A2aR, MHC classe I, MHC classe II, GAL9, adenosina e um receptor do fator de crescimento transformador (TGFR; por exemplo, TGFR beta). Inibidores do ponto de verificação imune incluem anticorpos, ou seus fragmentos de ligação ao antígeno, ou outras proteínas de ligação, que se ligam a e bloqueiam ou inibem e/ou aumentam ou estimulam a atividade de uma ou mais das referidas moléculas.

[00524] Os inibidores de ponto de verificação imunes exemplares incluem Tremelimumabe (anticorpo bloqueador de CTLA-4, também conhecido como ticilimumabe, CP-675,206), anticorpo monoclonal anti-OX40, PD-L1 (Anti-B7-H1; MEDI4736), MK-3475 (bloqueador de PD-1)), nivolumabe (anticorpo anti-PD-1), CT-011 (anticorpo anti-PD-1), anticorpo monoclonal BY55, AMP224 (anticorpo anti-PD-L1), BMS-936559 (anticorpo anti-PD-L1), MPLDL3280A (anticorpo anti-PD-L1), MSB0010718C (anticorpo anti-PD-L1) e ipilimumabe (anticorpo anti-CTLA-4, também conhecido como Yervoy®, MDX-010 e MDX-101). Anticorpos imunomoduladores exemplares incluem, porém, não estão limitados a, Daclizumabe (Zenapax), Bevacizumabe (Avastin ®), Basiliximabe, Ipilimumabe, Nivolumabe, Pembrolizumabe, MPDL3280A, Pidilizumabe (CT-011), MK-3475, BMS-936559), tremelimumabe, IMP321, BMS-986016, LAG525, urelumabe, PF-05082566, TRX518, MK-4166, dacetuzumabe (SGN-40), lucatumumabe (HCD122), SEA-CD40, CP-870, CP-893, MEDI6469, MEDI6383, MOXR0916, AMP-

224, MSB0010718C (Avelumabe), MEDI4736, PDR001, rHIgM12B7, Ulocuplumabe, BKT140, Varlilumabe (CDX-1127), ARGX-110, MGA271, lirilumabe (ARMX-115, IPH-115, IPH-10) , Emactuzumabe, CC-90002 e MNRP1685A ou seu fragmento de ligação a anticorpos. Outros imunomoduladores exemplares incluem, por exemplo, afutuzumabe (disponível na Roche®); pegfilgrastim (Neulasta®); lenalidomida (CC-5013, Revlimid®); talidomida (Thalomid®), actimida (CC4047); e IRX-2 (mistura de citocinas humanas, incluindo interleucina 1, interleucina 2 e interferon gama, CAS 951209-71-5, disponível na IRX Therapeutics).

[00525] A morte celular programada 1 (PD-1) é uma proteína de ponto de verificação imune que é expressa em células B, células NK e células T (Shinohara *et al.*, 1995, Genomics 23: 704-6; Blank *et al.*, 2007, Cancer Immunol Immunother 56: 739 -45; Finger *et al.*, 1997, Gene 197: 177-87; Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12: 252-264). O principal papel da PD-1 é limitar a atividade das células T nos tecidos periféricos durante a inflamação em resposta à infecção, bem como limitar a autoimunidade. A expressão de PD-1 é induzida em células T ativadas, e a ligação de PD-1 a um de seus ligantes endógenos atua para inibir a ativação de células T por inibição de cinases estimuladoras. A PD-1 também atua para inibir o "sinal de interrupção" do TCR. PD-1 é altamente expresso em células Treg e pode aumentar sua proliferação na presença de ligante (Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12: 252-264). Os anticorpos anti-PD 1 foram utilizados para o tratamento de melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de bexiga, câncer de próstata, câncer colorretal, câncer de cabeça e pescoço, câncer de mama triplo negativo, leucemia, linfoma e câncer de células renais (Topalian *et al.*, 2012, N Engl J Med 366: 2443-54; Lipson *et al.*, 2013, Clin Cancer Res 19: 462-8; Berger *et al.*, 2008, Clin Cancer Res 14: 3044-51; Gildener- Leapman *et al.*,

2013, Oral Oncol 49: 1089-96; Menzies & Long, 2013, Ther Adv Med Oncol 5: 278-85). Anticorpos anti-PD-1 exemplares incluem nivolumabe (Opdivo da BMS), pembrolizumabe (Keytruda da Merck), pidilizumabe (CT-011 da Cure Tech), lambrolizumabe (MK-3475 da Merck) e AMP-224 (Merck), nivolumabe (também conhecido como Opdivo, BMS-936558 ou MDX1106; Bristol-Myers Squibb) é um anticorpo monoclonal IgG4 totalmente humano que bloqueia especificamente PD-1. O nivolumabe (clone 5C4) e outros anticorpos monoclonais humanos que se ligam especificamente a PD-1 são descritos em US 8.008.449 e WO2006/121168. O pidilizumabe (CT-011; Cure Tech) é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1k que se liga ao PD-1. O pidilizumabe e outros anticorpos monoclonais anti-PD-1 humanizados são descritos em WO2009/101611. O pembrolizumabe (anteriormente conhecido como lambrolizumabe e também conhecido como Keytruda, MK03475; Merck) é um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado que se liga ao PD-1. O pembrolizumabe e outros anticorpos anti-PD-1 humanizados são descritos em US 8.354.509 e WO2009/114335. Outros anticorpos anti-PD-1 incluem AMP 514 (Amplimmune), entre outros, por exemplo, anticorpos anti-PD-1 descritos nas US 8.609.089, US 2010028330, US 20120114649 e/ou US 20150210769. AMP-224 (B7-DCIg; Amplimmune ; por exemplo, descrito em WO2010/027827 e WO2011/066342), é um receptor solúvel em fusão de Fc de PD-L2 que bloqueia a interação entre PD-1 e B7-H1.

[00526] PD-L1 (também conhecido como CD274 e B7-H1) e PD-L2 (também conhecido como CD273 e B7-DC) são ligantes para PD-1, encontrados em células T ativadas, células B, células mieloides, macrófagos e alguns tipos de células tumorais. As terapias antitumorais se concentraram nos anticorpos anti-PD-L1. O complexo de PD-1 e PD-L1 inibe a proliferação de células T CD8+ e reduz a resposta imune (Topalian *et al.*, 2012, N Engl J Med 366: 2443-54; Brahmer *et al.*,

2012, N Eng J Med. 366: 2455-65). Os anticorpos anti-PD-L1 foram utilizados para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas, melanoma, câncer colorretal, câncer de células renais, câncer de pâncreas, câncer gástrico, câncer de ovário, câncer de mama e neoplasias hematológicas (Brahmer *et al.*, 2012, N Eng J Med 366: 2455-65; Ott *et al.*, 2013, Clin Cancer Res 19: 5300-9; Radvanyi *et al.*, 2013, Clin Cancer Res 19: 5541; Menzies & Long, 2013, Ther Adv Med Oncol 5: 278-85; Berger *et al.*, 2008, Clin Cancer Res 14: 13044-51). Anticorpos anti-PD-L1 exemplares incluem MDX-1105 (Medarex), MEDI4736 (Medimmune) MPDL3280A (Genentech), BMS-935559 (Bristol-Myers Squibb) e MSB0010718C. MEDI4736 (Medimmune) é um anticorpo monoclonal humano que se liga ao PD-L1 e inibe a interação do ligante com o PD-1. MDPL3280A (Genentech/Roche) é um anticorpo monoclonal IgG1 humano otimizado para Fc que se liga ao PD-L1. MDPL3280A e outros anticorpos monoclonais humanos para PD-L1 são descritos na Patente Norte-Americana No. 7,943,743 e Publicação EUA No. 20120039906. Outros agentes de ligação ao anti-PD-L1 incluem YW243,55.S70 (veja, WO2010/077634) e MDX-1105 (também referido como BMS-936559 e, por exemplo, agentes de ligação anti-PD-L1 descritos em WO2007/005874).

[00527] O antígeno citotóxico associado aos linfócitos T (CTLA-4), também conhecido como CD152, é uma molécula coinibidora que funciona para regular a ativação das células T. O CTLA-4 é um membro da superfamília da imunoglobulina que é expressa exclusivamente nas células T. O CTLA-4 atua para inibir a ativação das células T e é relatado como inibindo a atividade das células T auxiliares e melhorando a atividade imunossupressora reguladora das células T. Embora o mecanismo de ação preciso do CTLA-4 permaneça sob investigação, foi sugerido que ele inibe a ativação das células T, superando o CD28 na ligação a CD80 e CD86, além de fornecer ativamente sinais inibidores

para a célula T (Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12: 252-264). Os anticorpos anti-CTLA-4 têm sido utilizados em ensaios clínicos para o tratamento de melanoma, câncer de próstata, câncer de pulmão de pequenas células, câncer de pulmão de células não pequenas (Robert & Ghiringhelli, 2009, Oncologist 14: 848-61; Ott *et al.* 2013, Clin Cancer Res 19: 5300; Weber, 2007, Oncologist 12 : 864-72; Wada *et al.*, 2013, J Transl Med 11:89). Uma característica significativa do anti-CTLA-4 é a cinética do efeito antitumoral, com um período de atraso de até 6 meses após o tratamento inicial necessário para a resposta fisiológica. Em alguns casos, os tumores podem realmente aumentar de tamanho após o início do tratamento, antes que uma redução seja observada (Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12: 252-264). Anticorpos anti-CTLA-4 exemplares incluem ipilimumabe (Bristol-Myers Squibb) e tremelimumabe (Pfizer). O ipilimumabe recebeu recentemente a aprovação da FDA para o tratamento de melanoma metastático (Wada *et al.*, 2013, J Transl Med 11:89).

[00528] O gene 3 de ativação de linfócitos (LAG-3), também conhecido como CD223, é outra proteína do ponto de verificação imune. O LAG-3 tem sido associado à inibição da atividade linfocítica e, em alguns casos, à indução da anergia linfocítica. O LAG-3 é expresso em várias células do sistema imunológico, incluindo células B, células NK e células dendríticas. O LAG-3 é um ligante natural para o receptor MHC classe II, que é substancialmente expresso em células T infiltrativas de melanoma, incluindo aquelas dotadas de potente atividade imunossupressora. Anticorpos anti-LAG-3 exemplares incluem BMS-986016 (Bristol-Myers Squib), que é um anticorpo monoclonal que se direciona ao LAG-3. O IMP701 (Immutep) é um anticorpo LAG-3 antagonista, e o IMP731 (Immutep e GlaxoSmithKline) é um anticorpo LAG-3 em esgotamento. Outros inibidores de LAG-3 incluem IMP321 (Immutep), que é uma proteína de fusão recombinante de uma porção

solúvel de LAG-3 e Ig que se liga a moléculas de MHC classe II e ativa células apresentadoras de antígeno (APC). Outros anticorpos são descritos, por exemplo, em WO2010/019570 e US 2015/0259420

[00529] O domínio da imunoglobulina das células T, e o domínio da mucina-3 (TIM-3), inicialmente identificados nas células Th1 ativadas, demonstraram ser um regulador negativo da resposta imune. O bloqueio do TIM-3 promove a imunidade antitumoral mediada por células T e possui atividade antitumoral em vários modelos de tumor de camundongo. As combinações do bloqueio de TIM-3 com outros agentes imunoterapêuticos, como TSR-042, anticorpos anti-CD137 e outros, podem ser aditivos ou sinérgicos no aumento dos efeitos antitumorais. A expressão do TIM-3 foi associada a vários tipos diferentes de tumores, incluindo melanoma, NSCLC e câncer renal, além disso, a expressão do TIM-3 intratumoral demonstrou correlação com mau prognóstico em uma variedade de tipos de tumor, incluindo NSCLC, cervical, e cânceres gástricos. O bloqueio do TIM-3 também tem interesse em promover maior imunidade a várias doenças virais crônicas. Demonstrou-se também que o TIM-3 interage com vários ligantes, incluindo galectina-9, fosfatidilserina e HMGB1, embora qual deles, se houver, seja relevante na regulação das respostas antitumorais, ainda não está claro no momento. Em algumas modalidades, anticorpos, fragmentos de anticorpos, moléculas pequenas ou inibidores de peptídeo que direcionam o TIM-3 podem se ligar ao domínio IgV do TIM-3 para inibir a interação com seus ligantes. Anticorpos e peptídeos exemplares que inibem TIM-3 são descritos em US 2015/0218274, WO2013/006490 e US 2010/0247521. Outros anticorpos anti-TIM-3 incluem versões humanizadas de RMT3-23 (Ngiow *et al.*, 2011, Cancer Res, 71:3540-3551), e o clone 8B,2C12 (Monney *et al.*, 2002, Nature, 415: 536 -541). Anticorpos biespecíficos que inibem TIM-3 e PD-1 são descritos na US 2013/0156774.

[00530] Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor de CEACAM (por exemplo, CEACAM-1, CEACAM-3 e/ou inibidor de CEACAM-5). Em algumas modalidades, o inibidor de CEACAM é uma molécula de anticorpo anti-CEACAM. Anticorpos anti-CEACAM-1 exemplares são descritos em WO 2010/125571, WO 2013/082366 WO 2014/059251 e WO 2014/022332, por exemplo, um anticorpo monoclonal 34B1, 26H7 e 5F4; ou uma sua forma recombinante, como descrito em, por exemplo, US 2004/0047858, US 7.132.255 e WO 99/052552. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-CEACAM se liga ao CEACAM-5 como descrito em, por exemplo, Zheng *et al.* PLoS One. (2011) 6 (6): e21146), ou reações cruzadas com CEACAM-1 e CEACAM-5, como descrito em, por exemplo, WO 2013/054331 e US 2014/0271618.

[00531] 4-1BB, também conhecido como CD137, é uma glicoproteína transmembranar pertencente à superfamília TNFR. Os receptores de 4-1BB estão presentes nas células T ativadas e nas células B e monócitos. Um anticorpo anti-4-1BB exemplar é o urelumabe (BMS-663513), que possui atividades imunoestimuladoras e antineoplásicas potenciais.

[00532] A superfamília do receptor do fator de necrose tumoral, membro 4 (TNFRSF4), também conhecido como OX40 e CD134, é outro membro da superfamília TNFR. OX40 não é expresso constitutivamente em células T virgens em repouso e atua como uma molécula secundária de ponto de verificação imune coestimulador. Anticorpos anti-OX40 exemplares são MEDI6469 e MOXR0916 (RG7888, Genentech).

[00533] Em algumas modalidades, o agente adicional inclui uma molécula que diminui a população de células T reguladoras (Treg). Os métodos que diminuem o número de (por exemplo, esgotam) células Treg são conhecidos na técnica e incluem, por exemplo, esgotamento

de CD25, administração de ciclofosfamida e modulação da função de gene relacionado família de TNFR induzida por glicocorticoide (GITR). O GITR é um membro da superfamília do TNFR que é regulada em células T ativadas, o que melhora o sistema imunológico. Reduzir o número de células Treg em um indivíduo antes da aferese ou antes da administração de células modificadas, por exemplo, células de expressão de CAR, pode reduzir o número de células imunes indesejadas (por exemplo, Tregs) no microambiente do tumor e reduzir o risco de recaída. Em algumas modalidades, o agente adicional inclui uma molécula que direciona GITR e/ou modula funções de GITR, como um agonista de GITR e/ou um anticorpo de GITR que esgota as células T reguladoras (Tregs). Em algumas modalidades, o agente adicional inclui ciclofosfamida. Em algumas modalidades, a molécula de ligação a GITR e/ou a função de GITR moduladora de molécula (por exemplo, agonista de GITR e/ou anticorpos de GITR esgotadores de Treg) é administrada antes das células modificadas, por exemplo, células de expressão de CAR. Por exemplo, em algumas modalidades, o agonista de GITR pode ser administrado antes da aferese das células. Em algumas modalidades, a ciclofosfamida é administrada ao indivíduo antes da administração (por exemplo, infusão ou reinfusão) das células modificadas, por exemplo, células de expressão de CAR ou antes da aferese das células. Em algumas modalidades, a ciclofosfamida e um anticorpo anti-GITR são administrados ao indivíduo antes da administração (por exemplo, infusão ou reinfusão) das células modificadas, por exemplo, células de expressão de CAR ou antes da aferese das células.

[00534] Em algumas modalidades, o agente adicional é um agonista de GITR. Agonistas de GITR exemplares incluem, por exemplo, proteínas de fusão de GITR e anticorpos anti-GITR (por exemplo, anticorpos anti-GITR bivalentes), como, por exemplo, uma proteína de fusão

de GITR descrita na Patente Norte-Americana No. 6.111.090, Patente Europeia No. 090505B 1, Patente Norte-Americana 8.586.023, Publicações PCT: WO 2010/003118 e 2011/090754, ou um anticorpo anti-GITR descrito, por exemplo, na Patente Norte-Americana No. 7,025,962, Patente Europeia No. 1947183B 1, Patente Norte-Americana No. 7.812.135, Patente Norte-Americana 8.388.967, Patente Norte-Americana No. 8.591.886, Patente Europeia No. EP 1866339, Publicação PCT Nº WO 2011/028683, Publicação PCT Nº WO 2013/039954, Publicação PCT Nº WO2005/007190, Publicação PCT Nº WO 2007/133822, publicação PCT nº WO2005/055808, publicação PCT nº WO 99/40196, publicação PCT nº WO 2001/03720, publicação PCT nº WO99/20758, publicação PCT nº WO2006/083289, publicação PCT nº WO 2005/115451, Patente Norte-Americana No. 7.618.632 e Publicação PCT No. WO 2011/051726. Um anticorpo anti-GITR exemplar é TRX518.

[00535] Em algumas modalidades, o agente adicional melhora a infiltração ou transmigração de tumor das células administradas, por exemplo, células de expressão de CAR. Por exemplo, em algumas modalidades, o agente adicional estimula CD40, como CD40L, por exemplo, CD40L humano recombinante. O grupo de diferenciação 40 (CD40) também é membro da superfamília TNFR. O CD40 é uma proteína coestimuladora encontrada nas células apresentadoras de antígenos e media uma ampla variedade de respostas imunes e inflamatórias. O CD40 também é expresso em algumas doenças malignas, onde promove a proliferação. Anticorpos anti-CD40 exemplares são dacetuzumabe (SGN-40), lucatumumabe (Novartis, antagonista), SEA-CD40 (Seattle Genetics) e CP-870,893. Em algumas modalidades, o agente adicional que melhora a infiltração de tumor inclui inibidores de tirosina-cinase sunitnibe, heparanase e/ou receptores de quimiocinas, como CCR2, CCR4 e CCR7.

[00536] Em algumas modalidades, o agente adicional inclui fármacos de talidomida ou seus análogos e/ou seus derivados, como lenalidomida, pomalidomida ou apremilaste. Veja, por exemplo, Bertilaccio *et al.*, Blood (2013) 122: 4171, Otahal *et al.*, Oncoimmunology (2016) 5 (4): e1115940; Fecteau *et al.*, Blood (2014) 124 (10): 1637-1644 e Kuramitsu *et al.*, Cancer Gene Therapy (2015) 22: 487-495). A lenalidomida ((RS)-3-(4-amino-1-oxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona; também conhecido como Revlimide) é um derivado sintético da talidomida e tem múltiplos efeitos imunomoduladores, incluindo a imposição da formação de sinapses imunes entre as células T e as células apresentadoras de antígeno (APCs). Por exemplo, em alguns casos, a lenalidomida modula as respostas das células T e resulta no aumento da produção de interleucina (IL)-2 nas células T CD4+ e CD8+, induz o deslocamento das respostas de T auxiliar (Th) de Th2 para Th1, inibe a expansão do subconjunto regulador de células T (Tregs) e melhora o funcionamento das sinapses imunológicas no linfoma folicular e leucemia linfocítica crônica (CLL) (Otahal *et al.*, Oncoimmunology (2016) 5 (4): e1115940). A lenalidomida também possui atividade tumoricida direta em pacientes com mieloma múltiplo (MM) e modula direta e indiretamente a sobrevivência de células tumorais de CLL, afetando células de suporte, como células semelhantes a enfermeiras encontradas no microambiente dos tecidos linfoides. A lenalidomida também pode aumentar a proliferação de células T, e a produção de interferon-γ em resposta à ativação de células T através da ligação CD3 ou ativação mediada por células dendríticas. A lenalidomida também pode induzir células B malignas a expressar níveis mais altos de moléculas imunoestimuladoras, como CD80, CD86, HLA-DR, CD95 e CD40 (Fecteau *et al.*, Blood (2014) 124 (10): 1637-1644). Em algumas modalidades, a lenalidomida é administrada em uma dosagem de cerca de 1 mg a cerca de 20 mg por dia, por exemplo, de cer-

ca de 1 mg a cerca de 10 mg, de cerca de 2,5 mg a cerca de 7,5 mg, de cerca de 5 mg a cerca de 15 mg, tais como cerca de 5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg por dia. Em algumas modalidades, a lenalidomida é administrada a uma dose de cerca de 10 µg/kg a 5 mg/kg, por exemplo, cerca de 100 µg/kg a cerca de 2 mg/kg, cerca de 200 µg/kg a cerca de 1 mg/kg, cerca de 400 µg/kg a cerca de 600 µg/kg, como cerca de 500 µg/kg. Em algumas modalidades, o rituximabe é administrado em uma dosagem de cerca de 350-550 mg/m^2 (por exemplo, 350-375, 375-400, 400-425, 425-450, 450-475 ou 475-500 mg/m^2), por exemplo, por via intravenosa. Em algumas modalidades, a lenalidomida é administrada em uma dose baixa.

[00537] Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor de células B. Em algumas modalidades, o agente adicional é um ou mais inibidores de células B selecionados dentre os inibidores de CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, CD79a, CD79b, CD179b, FLT-3 ou ROR1 ou uma combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o inibidor de células B é um anticorpo (por exemplo, um anticorpo mono- ou biespecífico) ou seu fragmento de ligação ao antígeno. Em algumas modalidades, o agente adicional é uma célula modificada que expressa receptores recombinantes que direcionam alvos de células B, por exemplo, CD10, CD19, CD20, CD22, CD22, CD34, CD123, CD79a, CD79b, CD179b, FLT-3 ou ROR1.

[00538] Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor de CD20, por exemplo, um anticorpo anti-CD20 (por exemplo, um anticorpo mono ou biespecífico anti-CD20) ou um fragmento do mesmo. Anticorpos anti-CD20 exemplares incluem, entre outros, rituximabe, ofatumumabe, ocrelizumabe (também conhecido como GA101 ou RO5072759), veltuzumabe, obinutuzumabe, TRU-015 (Trubion Pharmaceuticals), ocaratuzumabe (também conhecido como AME-133v ou ocaratuzumabe) Pro131921 (Genentech). Veja, por exemplo, Lim *et al.*

Haematologica. (2010) 95 (1): 135-43. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-CD20 compreende rituximabe. O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico de camundongo/anticorpo humano IgG1 capa que se liga ao CD20 e causa citólise de uma célula que expressa CD20. Em algumas modalidades, o agente adicional inclui rituximabe. Em algumas modalidades, o inibidor de CD20 é uma molécula pequena.

[00539] Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor de CD22, por exemplo, um anticorpo anti-CD22 (por exemplo, um anticorpo mono ou biespecífico anti-CD22) ou um fragmento do mesmo. Anticorpos anti-CD22 exemplares incluem epratuzumabe e RFB4. Em algumas modalidades, o inibidor de CD22 é uma molécula pequena. Em algumas modalidades, o anticorpo é um anticorpo monoespecífico, opcionalmente conjugado com um segundo agente, como um agente quimioterapêutico. Por exemplo, em algumas modalidades, o anticorpo é um conjugado anticorpo monoclonal anti-CD22-MMAE (por exemplo, DCDT2980S). Em algumas modalidades, o anticorpo é um scFv de um anticorpo anti-CD22, por exemplo, um scFv do anticorpo RFB4. Em algumas modalidades, o scFv é fundido a todos ou a um fragmento de exotoxina-A de Pseudomonas (por exemplo, BL22). Em algumas modalidades, o scFv é fundido a todos ou a um fragmento de (por exemplo, um fragmento de 38 kDa de) exotoxina-A de Pseudomonas (por exemplo, moxetumomabe pasudotox). Em algumas modalidades, o anticorpo anti-CD22 é um anticorpo biespecífico anti-CD19/CD22, opcionalmente conjugado com uma toxina. Por exemplo, em algumas modalidades, o anticorpo anti-CD22 compreende uma porção biespecífica anti-CD19/CD22 (por exemplo, dois ligantes scFv, reconhecendo CD19 e CD22 humano) opcionalmente ligados a toda ou uma porção da toxina da difteria (DT), por exemplo, primeiros 389 aminoácidos da toxina da difteria (DT), DT 390, por exemplo, uma toxina direcionada

ao ligante, como DT2219ARL). Em algumas modalidades, a porção biespecífica (por exemplo, anti-CD19/anti-CD22) está ligada a uma toxina como a cadeia da ricina A desglicosilada (por exemplo, Combotox).

[00540] Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é uma citocina. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é uma citocina ou é um agente que induz a expressão aumentada de uma citocina no microambiente do tumor. As citocinas têm funções importantes relacionadas à expansão, diferenciação, sobrevivência e homeostase das células T. As citocinas que podem ser administradas ao indivíduo que recebe os receptores, células e/ou composições recombinantes de ligação ao BCMA aqui fornecidas incluem um ou mais de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-18 e IL-21. Em algumas modalidades, a citocina administrada é IL-7, IL-15 ou IL-21, ou uma combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, a administração da citocina ao indivíduo que tem resposta subideal à administração das células modificadas, por exemplo, células de expressão de CAR melhora a eficácia e/ou atividade antitumoral das células administradas, por exemplo, células de expressão de CAR.

[00541] Por "citocina" entende-se um termo genérico para proteínas liberadas por uma população de células que atuam em outra célula como mediadores intercelulares. Exemplos de tais citocinas são linfocinas, monocinas e hormônios polipeptídicos tradicionais. Incluídos entre as citocinas estão os hormônios de crescimento, como hormônio de crescimento humano, hormônio de crescimento humano N-metionila e hormônio de crescimento bovino; hormônio da paratireoide; tiroxina; insulina; proinsulina; relaxina; prorelaxina; hormônios de glicoproteínas tais como hormônio estimulador do folículo (FSH), hormônio estimulador da tireoide (TSH) e hormônio luteinizante (LH); fator de crescimento hepático; fator de crescimento de fibroblastos; prolactina;

lactogênio placentário; fator de necrose tumoral alfa e beta; substância inibidora mulleriana; peptídeo associado a gonadotrofina de camundongo; inibina; activina; fator de crescimento endotelial vascular; integrina; trombopoietina (TPO); fatores de crescimento nervoso como NGF-beta; fator de crescimento de plaquetas; fatores de crescimento transformador (TGFs), como TGF-alfa e TGF-beta; fator de crescimento semelhante à insulina I e II; eritropoietina (EPO); fatores osteoindutores; interferons tais como interferon alfa, beta e gama; fatores estimuladores de colônias (LCR), tais como macrófagos-LCR (M-CSF); CSF de granulócitos-macrófagos (GM-CSF); e CSF de granulócitos (G-CSF); interleucinas (ILs), como IL-1, IL-1alfa, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12; IL-15, um fator de necrose tumoral como TNF-alfa ou TNF-beta; e outros fatores polipeptídicos, incluindo LIF e kit ligante (KL). Quando aqui usado, o termo citocina inclui proteínas de fontes naturais ou de cultura celular recombinante e equivalentes biologicamente ativos das citocinas de sequência nativa. Por exemplo, o agente imunomodulador é uma citocina, e a citocina é IL-4, TNF-α, GM-CSF ou IL-2.

[00542] Em algumas modalidades, o agente adicional inclui um polipeptídeo de interleucina-15 (IL-15), um polipeptídeo alfa de receptor de interleucina-15 (IL-15Rα) ou uma combinação dos mesmos, por exemplo, hetIL-15 (Admune Therapeutics, LLC). hetIL-15 é um complexo heterodimérico não covalente de IL-15 e IL-15Rα. hetIL-15 é descrito em, por exemplo, Patente Norte-Americana 8.124.084, Patente Norte-Americana 2012/0177598, Patente Norte-Americana 2009/0082299, Patente Norte-Americana 2012/0141413 e Norte-Americana 2011/0081311. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador pode conter uma ou mais citocinas. Por exemplo, a interleucina pode incluir injeção de interleucina de leucócitos (Multikine), que é uma combinação de citocinas naturais. Em algumas modalida-

des, o agente imunomodulador é um agonista do receptor Toll-like (TLR), um adjuvante ou uma citocina.

[00543] Em algumas modalidades, o agente adicional é um agente que melhora ou neutraliza uma ou mais toxicidades ou efeitos colaterais associados à terapia celular. Em algumas modalidades, o agente adicional é selecionado dentre um esteroide (por exemplo, corticosteroide), um inibidor de TNFα e um inibidor de IL-6. Um exemplo de inibidor de TNFα é uma molécula de anticorpo anti-TNFα, como infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol e golimumabe. Outro exemplo de um inibidor de TNFα é uma proteína de fusão como o entanercepte. Os inibidores de TNFa de moléculas pequenas incluem, porém, não estão limitados a, derivados da xantina (por exemplo, pentoxifilina) e bupropiona. Um exemplo de inibidor de IL-6 é uma molécula de anticorpo anti-IL-6, como tocilizumabe, sarilumabe, elsilimomabe, CNTO 328, ALD518/BMS-945429, CNTO 136, CPSI-2364, CDP6038, VX30, ARGX-109, FE301 e FM101. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-IL-6 é tocilizumabe. Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor da IL-1R, como o anakinra.

[00544] Em algumas modalidades, o agente adicional é um modulador dos níveis de adenosina e/ou um componente da via de adenosina. A adenosina pode funcionar como um agente imunomodulador no organismo. Por exemplo, a adenosina e alguns análogos da adenosina que ativam seletivamente os subtipos de receptores de adenosina diminuem a produção de neutrófilos de produtos oxidativos inflamatórios (Cronstein *et al.*, Ann. NY Acad. Sci. 451: 291, 1985; Roberts *et al.*, Biochem. J , 227: 669, 1985; Schrier *et al.*, J. Immunol. 137: 3284, 1986; Cronstein *et al.*, Clinical Immunol. Immunopath. 42:76, 1987). Em alguns casos, a concentração de adenosina extracelular ou análogos da adenosina pode aumentar em ambientes específicos, por exemplo, microambiente tumoral (TME). Em alguns casos, a sinaliza-

ção da adenosina ou do análogo da adenosina depende da hipoxia ou dos fatores envolvidos na hipoxia ou na sua regulação, por exemplo, fator indutível pela hipoxia (HIF). Em algumas modalidades, o aumento na sinalização de adenosina pode aumentar no cAMP intracelular e na proteína cinase dependente de cAMP que resulta na inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias e pode levar à síntese de moléculas imunossupressoras e ao desenvolvimento de Tregs (Sitkovsky *et al.*, Cancer Immunol Res (2014) 2 (7): 598-605). Em algumas modalidades, o agente adicional pode reduzir ou reverter os efeitos imunossupressores da adenosina, análogos da adenosina e/ou sinalização da adenosina. Em algumas modalidades, o agente adicional pode reduzir ou reverter a imunossupressão de células T A2-adenosinérgicas direcionadas por hipoxia. Em algumas modalidades, o agente adicional é selecionado dentre antagonistas de receptores de adenosina, agentes degradadores de adenosina extracelulares, inibidores da geração de adenosina por ectoenzimas CD39/CD73 e inibidores da sinalização de hipoxia-HIF-1a. Em algumas modalidades, o agente adicional é um antagonista ou agonista do receptor de adenosina.

[00545] Inibição ou redução da adenosina extracelular ou do receptor de adenosina em virtude de um inibidor da adenosina extracelular (como um agente que impede a formação de, degrada, torna inativo e/ou diminui a adenosina extracelular) e/ou um inibidor do receptor de adenosina (tal como um antagonista do receptor de adenosina) pode melhorar a resposta imune, como macrófagos, neutrófilos, granulócitos, células dendríticas, resposta mediada por células T e/ou B. Além disso, os inibidores da via intracelular dependente de cAMP mediada pela proteína Gs e inibidores das vias intracelulares mediadas pela proteína Gi ativada pelo receptor da adenosina, também podem aumentar a inflamação aguda e crônica.

[00546] Em algumas modalidades, o agente adicional é um antago-

nista ou agonista do receptor de adenosina, por exemplo, um antagonista ou agonista de um ou mais dos receptores de adenosina A2a, A2b, A1 e A3. A1 e A3 inibem, e A2a e A2b estimulam, respectivamente, a atividade da adenilato ciclase. Certos receptores de adenosina, como A2a, A2b e A3, podem suprimir ou reduzir a resposta imune durante a inflamação. Assim, antagonizar receptores imunossupressores de adenosina pode aumentar, reforçar ou realçar a resposta imune, por exemplo, resposta imune de células administradas, por exemplo, células T de expressão de CAR. Em algumas modalidades, o agente adicional inibe a produção de adenosina extracelular e sinalização ativada por adenosina através de receptores de adenosina. Por exemplo, o realce de uma resposta imune, a inflamação do tecido local, e a destruição direcionada do tecido podem ser melhorados inibindo ou reduzindo a hipoxia do tecido local produtora de adenosina; degradando (ou tornando inativo) a adenosina extracelular acumulada; impedindo ou diminuindo a expressão de receptores de adenosina nas células imunes; e/ou inibindo/antagonizando a sinalização por ligantes de adenosina através de receptores de adenosina.

[00547] Um antagonista é qualquer substância que tende a anular a ação de outro, como um agente que se liga a um receptor celular sem provocar uma resposta biológica. Em algumas modalidades, o antagonista é um composto químico que é um antagonista de um receptor de adenosina, como o receptor A2a, A2b ou A3. Em algumas modalidades, o antagonista é um peptídeo, ou um peptidomimético, que se liga ao receptor de adenosina, mas não desencadeia uma via intracelular dependente da proteína Gi. Antagonistas exemplares são descritos na Patente Norte-Americana 5.565.566; 5.545.627, 5.981.524; 5.861.405; 6.066.642; 6.326.390; 5.670.501; 6.117.998; 6.232.297; 5.786.360; 5.424.297; 6.313.131. 5.504.090; e 6.322.771.

[00548] Em algumas modalidades, o agente adicional é um antago-

nista do receptor A2 (A2R), como um antagonista A2a. Antagonistas A2R exemplares incluem KW6002 (istradefyline), SCH58261, cafeína, paraxantina, 3,7-dimetil-1-propargilxantina (DMPX), 8-(m-clorostilil)cafeína (CSC), MSX-2, MSX-3, MSX-4, CGS-15943, ZM-241385, SCH-442416, preladenante, vipadenante (BII014), V2006, ST-1535, SYN-115, PSB-1115, ZM241365, FSPTP e um ácido nucleico inibidor direcionado à expressão de A2R, por exemplo, siRNA ou shRNA, ou qualquer anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno que direcione um A2R. Em algumas modalidades, o agente adicional é um antagonista A2R descrito em, por exemplo, Ohta *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA (2006) 103:13132-13137; Jin *et al.*, Cancer Res. (2010) 70 (6): 2245-2255; Leone *et al.*, Computational e Structural Biotechnology Journal (2015) 13: 265-272; Beavis *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA (2013) 110: 14711-14716; e Pinna, A., Expert Opin Investig Drugs (2009) 18: 1619-1631; Sitkovsky *et al.*, Cancer Immunol Res (2014) 2 (7): 598-605; US 8,080,554; US 8,716,301; US 20140056922; WO2008/147482; US 8,883,500; US 20140377240; WO02/055083; US 7.141.575; US 7.405.219; US 8.883.500; US 8.450.329 e US 8.987.279).

[00549] Em algumas modalidades, o antagonista é uma molécula antissenso, molécula inibidora de ácido nucleico (por exemplo, RNA inibidor pequeno (siRNA)) ou molécula catalítica de ácido nucleico (por exemplo, uma ribozima) que se liga especificamente ao mRNA que codifica um receptor de adenosina. Em algumas modalidades, a molécula antissenso, molécula inibidora de ácido nucleico ou molécula catalítica de ácido nucleico se liga a ácidos nucleicos que codificam A2a, A2b ou A3. Em algumas modalidades, uma molécula antissenso, molécula inibidora de ácido nucleico ou ácido nucleico catalítico direciona as vias bioquímicas a jusante do receptor de adenosina. Por exemplo, a molécula antissenso ou ácido nucleico catalítico pode inibir uma en-

zima envolvida na via intracelular dependente da proteína Gs ou da proteína Gi. Em algumas modalidades, o agente adicional inclui a forma mutante negativa dominante de um receptor de adenosina, como A2a, A2b ou A3.

[00550] Em algumas modalidades, o agente adicional que inibe a adenosina extracelular inclui agentes que tornam a adenosina extracelular não funcional (ou diminuem essa função), como uma substância que modifica a estrutura da adenosina para inibir a capacidade da adenosina de sinalizar através dos receptores de adenosina. Em algumas modalidades, o agente adicional é uma enzima extracelular geradora ou degradadora de adenosina, uma forma modificada da mesma ou um modulador da mesma. Por exemplo, em algumas modalidades, o agente adicional é uma enzima (por exemplo, adenosina desaminase) ou outra molécula catalítica que se liga e destrói seletivamente a adenosina, abolindo ou diminuindo significativamente a capacidade da adenosina formada endogenamente de sinalizar através de receptores de adenosina e terminar a inflamação.

[00551] Em algumas modalidades, o agente adicional é uma adenosina desaminase (ADA) ou uma forma modificada da mesma, por exemplo, ADA recombinante e/ou ADA modificada por polietileno glicol (ADA-PEG), que pode inibir o acúmulo de adenosina extracelular no tecido local. A ADA-PEG foi utilizada no tratamento de pacientes com ADA SCID (Hershfield (1995) Hum Mutat. 5:107). Em algumas modalidades, um agente que inibe a adenosina extracelular inclui agentes que impedem ou diminuem a formação de adenosina extracelular e/ou impedem ou diminuem o acúmulo de adenosina extracelular, abolindo ou diminuindo substancialmente os efeitos imunossupressores da adenosina. Em algumas modalidades, o agente adicional inibe especificamente enzimas e proteínas envolvidas na regulação da síntese e/ou secreção de moléculas pró-inflamatórias, incluindo moduladores

de fatores de transcrição nuclear. A supressão da expressão do receptor de adenosina ou expressão da via intracelular dependente da proteína Gs ou Gi, ou da via intracelular dependente do cAMP, pode resultar em um aumento/realce da resposta imune.

[00552] Em algumas modalidades, o agente adicional pode direcionar ectoenzimas que geram ou produzem adenosina extracelular. Em algumas modalidades, o agente adicional direciona as ectoenzimas CD39 e CD73, que funcionam em tandem para gerar adenosina extracelular. O CD39 (também referido como trifosfato de ectonucleosídeo difosfohidrolase) converte ATP extracelular (ou ADP) em 5′AMP. Subsequentemente, o CD73 (também referido de 5′nucleotidase) converte 5′AMP em adenosina. A atividade do CD39 é reversível pelas ações da NDP cinase e adenilato cinase, enquanto a atividade de CD73 é irreversível. CD39 e CD73 são expressos em células estromais tumorais, incluindo células endoteliais e Tregs, e também em muitas células cancerígenas. Por exemplo, a expressão de CD39 e CD73 nas células endoteliais é aumentada sob as condições hipóxicas do microambiente do tumor. A hipoxia tumoral pode resultar do suprimento sanguíneo inadequado e da vasculatura desorganizada do tumor, prejudicando o fornecimento de oxigênio (Carroll e Ashcroft (2005), Expert. Rev. Mol. Med. 7(6):1-16). A hipoxia também inibe a adenilato cinase (AK), que converte a adenosina em AMP, levando a uma concentração de adenosina extracelular muito alta. Assim, a adenosina é liberada em altas concentrações em resposta à hipoxia, que é uma condição que ocorre frequentemente no microambiente tumoral (TME), dentro ou ao redor de tumores sólidos. Em algumas modalidades, o agente adicional é um ou mais anticorpo anti-CD39 ou seu fragmento de ligação ao antígeno, anticorpo anti-CD73 ou seu fragmento de ligação ao antígeno, por exemplo, MEDI9447 ou TY/23, difosfato de α-β-metileno-adenosina (ADP), ARL 67156, POM-3, IPH52 (veja, por exemplo, Al-

lard et al. Clin Cancer Res (2013) 19(20):5626-5635; Hausler et al., Am J Transl Res (2014) 6 (2):129-139; Zhang, B., Cancer Res. (2010) 70(16):6407-6411).

[00553] Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor da sinalização de fator 1 alfa induzível por hipoxia (HIF-1α). Inibidores exemplares de HIF-1α incluem digoxina, acriflavina, sirtuína-7 e ganetespibe.

[00554] Em algumas modalidades, o agente adicional inclui um inibidor de proteína tirosina fosfatase, por exemplo, um inibidor de proteína tirosina fosfatase aqui descrito. Em algumas modalidades, o inibidor de proteína tirosina fosfatase é um inibidor de SHP-1, por exemplo, um inibidor de SHP-1 aqui descrito, como, por exemplo, estibogliconato de sódio. Em algumas modalidades, o inibidor de proteína tirosina fosfatase é um inibidor de SHP-2, por exemplo, um inibidor de SHP-2 aqui descrito.

[00555] Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor de cinase. Os inibidores de cinase, como um inibidor de CDK4 cinase, um inibidor de BTK cinase, um inibidor de MNK cinase ou um inibidor de DGK cinase, podem regular as vias de sobrevivência constitutivamente ativas que existem nas células tumorais e/ou modular a função das células imunes. Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de tirosina cinase de Bruton (BTK), por exemplo, ibrutinibe. Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de fosfatidilinositol-4,5-bifosfato 3-cinase (PI3K). Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de CDK4, por exemplo, um inibidor de CDK4/6. Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de mTOR, como, por exemplo, rapamicina, um análogo de rapamicina, OSI-027. O inibidor de mTOR pode ser, por exemplo, um inibidor de mTORC1 e/ou um inibidor de mTORC2, por exemplo, um inibidor de mTORC1 e/ou inibidor de mTORC2. Em algumas modalidades, o ini-

bidor de cinase é um inibidor de MNK ou um inibidor de PI3K/mTOR dual. Em algumas modalidades, outros inibidores de cinase exemplares incluem o inibidor de AKT perifosina, o inibidor de mTOR tensirolimus, os inibidores de Src cinase dasatinibe e fostamatinibe, os inibidores de JAK2 pacritinibe e ruxolitinibe, os inibidores de PKCβ enzastaurina e briostatina, e o inibidor de AAK alisertibe.

[00556] Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de BTK selecionado a partir de ibrutinibe (PCI- 32765); GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; e LFM-A13. Em algumas modalidades, o inibidor de BTK não reduz ou inibe a atividade de cinase da cinase induzível por interleucina-2 (ITK) e é selecionado a partir de GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; e LFM-A13.

[00557] Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de BTK, por exemplo, ibrutinibe (1-[(3R)-3- [4-Amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il] piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona; também conhecido como PCI-32765). Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de BTK, por exemplo, ibrutinibe (PCI-32765), e o ibrutinibe é administrado em uma dose de cerca de 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 420 mg, 440 mg, 460 mg, 480 mg, 500 mg, 520 mg, 540 mg, 560 mg, 580 mg, 600 mg (por exemplo, 250 mg, 420 mg ou 560 mg) diariamente por um período de tempo, por exemplo, diariamente por um ciclo de 21 dias, ou diariamente por um ciclo de 28 dias. Em algumas modalidades, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou mais ciclos de ibrutinibe são administrados. Em algumas modalidades, o inibidor de BTK é um inibidor de BTK descrito no Pedido Internacional WO 2015/079417.

[00558] Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de PI3K. O PI3K é central para a via PI3K/Akt/mTOR envolvida na regulação do ciclo celular e na sobrevivência do linfoma. Inibidor de PI3K

exemplar inclui idelalisibe (inibidor de PI3Kδ). Em algumas modalidades, o agente adicional é idelalisibe e rituximabe.

[00559] Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor do alvo de mamíferos da rapamicina (mTOR). Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de mTOR selecionado a partir de temsirolimus; ridaforolimus (também conhecido como AP23573 e MK8669); everolimus (RAD001); rapamicina (AY22989); simapimode; AZD8055; PF04691502; SF1126; e XL765. Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor da proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK), como vemurafenibe, dabrafenibe e trametinibe.

[00560] Em algumas modalidades, o agente adicional é um agente que regula proteínas pró ou antiapoptóticas. Em algumas modalidades, o agente adicional inclui um inibidor de linfoma de células B 2 (BCL-2) (por exemplo, venetoclax, também referido ABT-199 ou GDC-0199; ou ABT-737). Venetoclax é uma molécula pequena (4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-1-ciclo-hexen-1-il]metil}-1-piperazinil)-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b] piridin-5-ilóxi)benzamida) que inibe a proteína antiapoptótica, BCL-2. Outros agentes que modulam a proteína pró ou antiapoptótica incluem o inibidor de BCL-2 ABT-737, navitoclax (ABT-263); siRNA de Mcl-1 ou inibidor de Mcl-1 N-(4-hidroxifenil)retinamida retinoide (4-HPR) para eficácia máxima. Em algumas modalidades, o agente adicional fornece estímulos pró-apoptóticos, como o ligante indutor de apoptose relacionado ao fator de necrose tumoral recombinante (TRAIL), que pode ativar a via da apoptose ligando-se aos receptores de morte de TRAIL DR-4 e DR-5 na superfície celular de tumor, ou anticorpos agonísticos de TRAIL-R2.

[00561] Em algumas modalidades, o agente adicional inclui um inibidor da indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO). A IDO é uma enzima que catalisa a degradação do aminoácido, L-triptofano, para quinurrenina.

Muitos cânceres superexpressam a IDO, por exemplo, câncer de próstata, colorretal, pancreático, cervical, gástrico, ovariano, cabeça e pulmão. Células dendríticas plasmocitoides (pDCs), macrófagos e células dendríticas (DCs) podem expressar IDO. Em alguns aspectos, uma diminuição no L-triptofano (por exemplo, catalisado por IDO) resulta em um meio imunossupressor por indução de anergia e apoptose de células T. Assim, em alguns aspectos, um inibidor de IDO pode realçar a eficácia dos receptores, células e/ou composições recombinantes de ligação ao BCMA aqui descritos, por exemplo, diminuindo a supressão ou morte da célula de expressão de CAR administrada. Os inibidores exemplares de IDO incluem, porém, não estão limitados a, 1-metil-triptofano, indoximode (New Link Genetics) (veja, por exemplo, Clinical Trial Identifier Nos. NCT01191216; NCT01792050) e INCB024360 (Incyte Corp.) (veja, por exemplo, Clinical Trial Identifier Nos. NCT01604889; NCT01685255).

[00562] Em algumas modalidades, o agente adicional inclui um agente citotóxico, por exemplo, CPX-351 (Celator Pharmaceuticals), citarabina, daunorrubicina, vosaroxina (Sunesis Pharmaceuticals), sapacitabina (Cyclacel Pharmaceuticals), idarrubicina, ou mitoxantrona. Em algumas modalidades, o agente adicional inclui um agente de hipometilação, por exemplo, um inibidor de DNA metiltransferase, por exemplo, azacitidina ou decitabina.

[00563] Em outra forma de realização, a terapia adicional é transplante, por exemplo, um transplante de células tronco alogênico.

[00564] Em algumas modalidades, a terapia adicional é uma terapia de linfodepleção. Pensa-se que a quimioterapia linfodepletadora melhore o enxerto e atividade das células de expressãoo de receptores recombinantes, como as células CAR T. Em algumas modalidades, a quimioterapia de linfoesgotamento pode realçar as células T específicas de tumor transferidas adotivamente para proliferar *in vivo* através

da proliferação homeostática (Grossman 2004, Stachel 2004). Em algumas modalidades, a quimioterapia pode reduzir ou eliminar as células T reguladoras CD4+CD25+, que podem suprimir a função das células T adotivamente transferidas direcionadas para o tumor (Turk 2004). Em algumas modalidades, a quimioterapia de linfoesgotamento antes da terapia de células T adotivas pode realçar a expressão do fator 1 derivado de células estromais (SDF-1) na medula óssea, realçando o retorno das células T modificadas ao sítio primário do tumor através da ligação do SDF-1 com CXCR-4 expresso na superfície de células T (Pinthus 2004). Em algumas modalidades, a quimioterapia de linfoesgotamento pode reduzir ainda reduzir a carga tumoral do indivíduo e potencialmente diminuir o risco e a gravidade de CRS.

[00565] Em algumas modalidades, a linfodepleção é realizada em um indivíduo, por exemplo, antes da administração de células modificadas, por exemplo, células de expressão de CAR. Em algumas modalidades, a linfodepleção compreende a administração de um ou mais de melfalana, Cytoxan, ciclofosfamida e/ou fludarabina. Em algumas modalidades, uma quimioterapia lindodepletora é administrada ao indivíduo antes, simultaneamente ou após a administração (por exemplo, infusão) de células modificadas, por exemplo, células de expressão de CAR. Em um exemplo, a quimioterapia de linfoesgotamento é administrada ao indivíduo antes da administração de células modificadas, por exemplo, células de expressão de CAR. Em algumas modalidades, a quimioterapia de linfoesgotamento é administrada 1 a 10 dias antes da administração de células modificadas, como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 dias antes do início da administração de células modificadas, ou pelo menos 2 dias antes, como pelo menos 3, 4, 5, 6 ou 7 dias antes, ao início da administração da célula modificada. Em algumas modalidades, o indivíduo recebe um agente de pré-condicionamento não mais do que 7 dias antes, como não mais de 6, 5, 4, 3 ou 2 dias antes,

ao início da administração da célula modificada. O número de dias após a quimioterapia de linfoesgotamento em que as células manipuladas são administradas pode ser determinado com base nas circunstâncias clínicas ou logísticas. Em alguns exemplos, os ajustes de dose ou outras alterações no regime de quimioterapia de linfoesgotamento podem ser implementados devido à saúde do indivíduo, como a função do órgão subjacente do indivíduo, conforme determinado pelo médico assistente.

[00566] Em algumas modalidades, a quimioterapia de linfoesgotamento compreende a administração de um agente linfodepletor, como ciclofosfamida, fludarabina ou combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, o indivíduo é administrado com ciclofosfamida em uma dose entre ou entre cerca de 20 mg/kg e 100 mg/kg de peso corporal do indivíduo, como entre ou entre cerca de 40 mg/kg e 80 mg/kg. Em alguns aspectos, o indivíduo é administrado com em torno de 60 mg/kg de ciclofosfamida. Em algumas modalidades, a ciclofosfamida é administrada uma vez ao dia por um ou dois dias. Em algumas modalidades, onde o agente linfodepletor compreende ciclofosfamida, o indivíduo é administrado com ciclofosfamida em uma dose entre ou entre cerca de 100 mg/m^2 e 500 mg/m^2 da superfície corporal do indivíduo, como entre ou entre cerca de 200 mg/m^2 e 400 mg/m^2 ou 250 mg/m^2 e 350 mg/m^2, inclusive. Em alguns casos, o indivíduo é administrado com cerca de 300 mg/m^2 de ciclofosfamida. Em algumas modalidades, a ciclofosfamida pode ser administrada em uma dose única ou em uma pluralidade de doses, como as administradas diariamente, a cada dois dias ou a cada três dias. Em algumas modalidades, a ciclofosfamida é administrada diariamente, tal como por 1-5 dias, por exemplo, por 2 a 4 dias. Em alguns casos, o indivíduo é administrado com cerca de 300 mg/m^2 da superfície corporal do indivíduo, de ciclofosfamida, diariamente por 3 dias, antes do início da terapia celular.

[00567] Em algumas modalidades, onde o agente linfodepletor compreende fludarabina, o indivíduo recebe fludarabina em uma dose entre ou entre cerca de 1 mg/m^2 e 100 mg/m^2 da área de superfície corporal do indivíduo, como entre ou entre cerca de 10 mg/m^2 e 75 mg/m^2, 15 mg/m^2 e 50 mg/m^2, 20 mg/m^2 e 40 mg/m^2 ou 24 mg/m^2 e 35 mg/m^2, inclusive. Em alguns casos, o indivíduo é administrado com cerca de 30 mg/m^2 de fludarabina. Em algumas modalidades, a fludarabina pode ser administrada em uma dose única ou em uma pluralidade de doses, como as administradas diariamente, a cada dois dias ou a cada três dias. Em algumas modalidades, a fludarabina é administrada diariamente, tal como por 1-5 dias, por exemplo, por 2 a 4 dias. Em alguns casos, o indivíduo é administrado com cerca de 30 mg/m^2 de superfície corporal do indivíduo, de fludarabina, diariamente por 3 dias, antes do início da terapia celular.

[00568] Em algumas modalidades, o agente linfodepletor compreende uma combinação de agentes, como uma combinação de ciclofosfamida e fludarabina. Assim, a combinação de agentes pode incluir ciclofosfamida em qualquer dose ou esquema de administração, como os descritos acima, e fludarabina em qualquer dose ou esquema de administração, como os descritos acima. Por exemplo, em alguns aspectos, o indivíduo é administrado com fludarabina em ou cerca de 30 mg/m^2 da área de superfície corporal do indivíduo, diariamente, e ciclofosfamida em ou cerca de 300 mg/m^2 da superfície corporal do indivíduo, diariamente, por 3 dias.

[00569] Em algumas modalidades, a terapia antiemética, exceto a dexametasona ou outros esteroides, pode ser administrada antes da quimioterapia de linfoesgotamento. Em algumas modalidades, Mesna pode ser usado para indivíduos com histórico de cistite hemorrágica.

[00570] Em algumas modalidades, o agente adicional é um vírus oncolítico. Em algumas modalidades, os vírus oncolíticos são capazes

de se replicar seletivamente e desencadear a morte ou retardar o crescimento de uma célula cancerígena. Em alguns casos, os vírus oncolíticos não têm efeito ou efeito mínimo em células não cancerígenas. Um vírus oncolítico inclui, porém, não está limitado a, adenovírus oncolítico, vírus do herpes simples oncolítico, retrovírus oncolítico, parvovírus oncolítico, vírus da vacínia oncolítica, vírus de Sinbis oncolítico, vírus da gripe oncolítica ou vírus de RNA oncolítico (por exemplo, reovírus oncolítico, Vírus da Doença de Newcastle oncolítico (NDV), vírus do sarampo oncolítico ou vírus da estomatite vesicular oncolítica (VSV)).

[00571] Outras terapias de combinação, tratamento e/ou agentes exemplares incluem agentes antialérgicos, antieméticos, analgésicos e terapias adjuvantes. Em algumas modalidades, o agente adicional inclui agentes citoprotetores, como neuroprotetores, eliminadores de radicais livres, cardioprotetores, neutralizadores de extravasamento de antraciclina e nutrientes.

[00572] Em algumas modalidades, um anticorpo usado como um agente adicional é conjugado ou de outra maneira ligado a um agente terapêutico, por exemplo, um agente quimioterapêutico (por exemplo, Cytoxan, fludarabina, inibidor de histona desacetilase, agente desmetilante, vacina peptídica, antibiótico antitumoral, inibidor de tirosina cinase, agente de alquilação, antimicotúbulo ou agente antimitótico), agente antialérgico, agente antináusea (ou antiemético), analgésico ou agente citoprotetor aqui descrito. Em algumas modalidades, o agente adicional é um conjugado anticorpo-fármaco.

[00573] Em algumas modalidades, o agente adicional pode modular, inibir ou estimular fatores particulares nos níveis de DNA, RNA ou proteína, para realçar ou reforçar a eficácia dos receptores, células e/ou composições recombinantes de ligação ao BCMA aqui fornecidos. Em algumas modalidades, o agente adicional pode modular os

fatores no nível de ácido nucleico, por exemplo, DNA ou RNA, dentro das células administradas, por exemplo, células modificadas para expressar receptores recombinantes, por exemplo, CAR. Em algumas modalidades, um ácido nucleico inibidor, por exemplo, um ácido nucleico inibidor, por exemplo, um dsRNA, por exemplo, um siRNA ou shRNA, ou uma repetição palindrômica curta interespaçada regularmente agrupada (CRISPR), um ativador de transcrição como nuclease efetora (TALEN) , ou uma endonuclease de ligador de zinco (ZFN), pode ser usada para inibir a expressão de uma molécula inibidora na célula modificada, por exemplo, célula de expressão de CAR. Em algumas modalidades, o inibidor é um shRNA. Em algumas modalidades, a molécula inibidora é inibida dentro da célula modificada, por exemplo, célula de expressão de CAR. Em algumas modalidades, uma molécula de ácido nucleico que codifica uma molécula de dsRNA que inibe a expressão da molécula que modula ou regula, por exemplo, inibe, a função das células T está operacionalmente ligada a um promotor, por exemplo, um promotor derivado de HI ou U6 de modo que a molécula de dsRNA que inibe a expressão da molécula inibidora seja expressa dentro da célula modificada, por exemplo, célula de expressão de CAR. Veja, por exemplo, Brummelkamp TR, et al. (2002) Science 296: 550-553; Miyagishi M, et al. (2002) Nat. Biotechnol. 19: 497-500.

[00574] Em algumas modalidades, o agente adicional é capaz de interromper o gene que codifica uma molécula inibidora, como quaisquer inibidores de ponto de checagem imune aqui descritos. Em algumas modalidades, a interrupção ocorre por deleção, por exemplo, deleção de um gene, éxon ou região inteiro e/ou substituição com uma sequência exógena e/ou por mutação, por exemplo, mutação da fase de leitura ou de sentido incorreto, dentro do gene, tipicamente dentro um éxon do gene. Em algumas modalidades, a ruptura resulta na in-

corporação de um códon de ruptura prematura no gene, de modo que a molécula inibidora não seja expressa ou não seja expressa de uma forma que possa ser expressa na superfície das células e/ou capaz de mediar a sinalização da célula. A ruptura geralmente é realizada no nível do DNA. A ruptura geralmente é permanente, irreversível ou não transitória.

[00575] Em alguns aspectos, a ruptura é realizada pela edição de genes, como o uso de uma proteína de ligação ao DNA ou ácido nucleico de ligação ao DNA, que se liga especificamente a ou hibridiza para o gene em uma região direcionada da ruptura. Em alguns aspectos, a proteína ou ácido nucleico é acoplado ou complexado com uma nuclease, como em uma proteína quimérica ou de fusão. Por exemplo, em algumas modalidades, a ruptura é realizada usando uma fusão que compreendendo uma proteína de direcionamento de DNA e uma nuclease, como uma Nuclease de Ligador de Zinco (ZFN) ou nuclease efetora de TAL (TALEN) ou uma nuclease guiada por RNA, como um sistema de ácido nucleico palindrômico curto interespaçado regularmente agrupado (CRISPR)-Cas, como o sistema CRISPR-Cas9, específico para o gene que está sendo rompido. Em algumas modalidades, os métodos de produzir ou gerar células geneticamente modificadas, por exemplo, células de expressão de CAR, incluem a introdução em uma população de moléculas de ácido nucleico de células que codificam um receptor de antígeno geneticamente modificado (por exemplo, CAR) e moléculas de ácido nucleico que codificam um agente que direciona a uma molécula inibidora que é uma nuclease de edição de genes, como uma fusão de uma proteína de direcionamento de DNA e uma nuclease como uma ZFN ou um TALEN, ou uma nuclease guiada por RNA como o sistema CRISPR-Cas9, específico para uma molécula inibidora.

[00576] Qualquer um dos agentes adicionais aqui descritos pode

ser preparado e administrado como terapia de combinação com o receptor recombinante de ligação ao BCMA (por exemplo, receptor de antígeno quimérico) e/ou células modificadas que expressam as referidas moléculas (por exemplo, receptor recombinante) aqui descritas, como em composições farmacêuticas compreendendo um ou mais agentes da terapia de combinação e um transportador farmaceuticamente aceitável, como qualquer aqui descrito. Em algumas modalidades, o receptor recombinante de ligação ao BCMA (por exemplo, receptor de antígeno quimérico), células modificadas que expressam as referidas moléculas (por exemplo, receptor recombinante), pluralidade de células modificadas que expressam as referidas moléculas (por exemplo, receptor recombinante) podem ser administradas simultaneamente, concorrentemente ou sequencialmente, em qualquer ordem com os agentes adicionais, terapia ou tratamento, em que esta administração fornece níveis terapeuticamente eficazes para cada um dos agentes no corpo do indivíduo. Em algumas modalidades, o agente adicional pode ser coadministrado com os receptores, células e/ou composições recombinantes de ligação ao BCMA aqui descritos, por exemplo, como parte da mesma composição farmacêutica ou usando o mesmo método de liberação. Em algumas modalidades, o agente adicional é administrado simultaneamente com os receptores, células e/ou composições recombinantes de ligação ao BCMA aqui descritos, porém, em composições separadas. Em algumas modalidades, o agente adicional é uma célula modificada adicional, por exemplo, célula modificada para expressar um receptor recombinante diferente, e é administrada na mesma composição ou em uma composição separada. Em algumas modalidades, o agente adicional é incubado com a célula modificada, por exemplo, células de expressão de CAR, antes da administração das células.

[00577] Em alguns exemplos, o um ou mais agentes adicionais são

administrados subsequentemente ou antes da administração dos receptores, células e/ou composições recombinantes de ligação ao BCMA aqui descritos, separados por um período de tempo selecionado. Em alguns exemplos, o período de tempo é de 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mês, 2 meses ou 3 meses. Em alguns exemplos, o um ou mais agentes adicionais são administrados várias vezes e/ou os receptores, células e/ou composições recombinantes de ligação ao BCMA aqui descritos, são administrados várias vezes. Por exemplo, em algumas modalidades, o agente adicional é administrado antes dos receptores, células e/ou composições recombinantes de ligação ao BCMA aqui descritos, por exemplo, duas semanas, 12 dias, 10 dias, 8 dias, uma semana, 6 dias, 5 dias, 4 dias, 3 dias, 2 dias ou 1 dia antes da administração. Por exemplo, em algumas modalidades, o agente adicional é administrado após os receptores, células e/ou composições recombinantes de ligação ao BCMA aqui descritos, por exemplo, duas semanas, 12 dias, 10 dias, 8 dias, uma semana, 6 dias, 5 dias , 4 dias, 3 dias, 2 dias ou 1 dia após a administração.

[00578] A dose do agente adicional pode ser qualquer quantidade terapeuticamente eficaz, por exemplo, qualquer quantidade de dose aqui descrita, e a dosagem apropriada do agente adicional pode depender do tipo de doença a ser tratada, do tipo, dose e/ou frequência do receptor, célula e/ou composição recombinante administrado, a gravidade, e o curso da doença, se o receptor, célula e/ou composição recombinante for administrado para fins preventivos ou terapêuticos, terapia anterior, história clínica do paciente e resposta ao receptor recombinante, célula e/ou composição, e o critério do médico assistente. O receptor, célula e/ou composição recombinante e/ou o agente e/ou terapia adicional podem ser administrados ao paciente ao mesmo tempo, repetidos ou administrados ao longo de uma série de tratamen-

tos.

VI. ARTIGOS DE FABRICAÇÃO OU KITS

[00579] Também são fornecidos artigos de fabricação ou kit contendo os receptores recombinantes fornecidos (por exemplo, CARs), células geneticamente modificadas e/ou composições compreendendo as mesmas. Os artigos de fabricação podem incluir um recipiente e um rótulo ou encarte da embalagem em ou associado ao recipiente. Os recipientes adequados incluem, por exemplo, garrafas, frasconetes, seringas, sacos de solução IV, etc. Os recipientes podem ser formados a partir de uma variedade de materiais, como vidro ou plástico. Em algumas modalidades, o recipiente tem uma porta de acesso estéril. Recipientes exemplares incluem sacos de solução intravenosa, frasconetes, incluindo aqueles com tampões perfuráveis por uma agulha para injeção. O artigo de fabricação ou kit pode ainda incluir um encarte da embalagem indicando que as composições podem ser usadas para tratar uma condição particular, tal como uma condição aqui descrita (por exemplo, mieloma múltiplo). Alternativamente, ou adicionalmente, o artigo de fabricação ou kit pode incluir ainda outro ou o mesmo recipiente compreendendo um tampão farmaceuticamente aceitável. Pode ainda incluir outros materiais, como outros tampões, diluentes, filtros, agulhas e/ou seringas.

[00580] O rótulo ou encarte da embalagem pode indicar que a composição é usada para tratar a doença, distúrbio ou condição de expressão de BCMA ou associado ao BCMA, em um indivíduo. O rótulo ou um encarte da embalagem que está em ou associado ao recipiente, pode indicar instruções para a reconstituição e/ou uso da formulação. O rótulo ou o encarte da embalagem pode indicar ainda que a formulação é útil ou destinada a modos de administração subcutânea, intravenosa ou outros de tratamento ou prevenção de uma doença, distúrbio ou condição de expressão de BCMA ou associada ao BCMA em

um indivíduo.

[00581] O recipiente em algumas modalidades possui uma composição que é por si própria ou combinada com outra composição eficaz para tratar, prevenir e/ou diagnosticar a condição. O artigo de fabricação ou kit pode incluir (a) um primeiro recipiente com uma composição nele contida (isto é, primeiro medicamento), em que a composição inclui o anticorpo (por exemplo, anticorpo anti-BCMA) ou seu fragmento de ligação ao antígeno ou receptor recombinante (por exemplo, CAR); e (b) um segundo recipiente com uma composição nele contida (isto é, segundo medicamento), em que a composição inclui um agente adicional, como um agente citotóxico ou terapêutico, e cujo artigo ou kit compreende ainda instruções no rótulo ou no encarte da embalagem para tratar o indivíduo com o segundo medicamento, em uma quantidade eficaz.

VII. DEFINIÇÕES

[00582] Quando aqui usado, a referência a uma "forma correspondente" de um anticorpo significa que, ao comparar uma propriedade ou atividade de dois anticorpos, a propriedade é comparada usando a mesma forma do anticorpo. Por exemplo, se for declarado que um anticorpo tem uma atividade maior em comparação à atividade da forma correspondente de um primeiro anticorpo, isto significa que uma forma particular, como um scFv deste anticorpo, tem uma atividade maior em comparação à forma de scFv do primeiro anticorpo.

[00583] O termo "região de Fc" aqui é usado para definir uma região C-terminal de uma cadeia pesada de imunoglobulina que contém pelo menos uma porção da região constante. O termo inclui regiões de Fc de sequência nativa e regiões de Fc variantes. Em uma forma de realização, uma região de Fc de cadeia pesada de IgG humana se estende de Cys226, ou de Pro230, até o carbóxi-terminal da cadeia pesada. No entanto, a lisina C-terminal (Lys447) da região de Fc pode ou

não estar presente. A menos que especificado de outra maneira aqui, a numeração de resíduos de aminoácidos na região de Fc ou região constante está de acordo com o sistema de numeração da EU, também referido de índice da EU, como descrito em Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991.

[00584] Os termos "anticorpo de tamanho natural", "anticorpo intacto" e "anticorpo inteiro" são usados aqui alternadamente para referir-se a um anticorpo que tem uma estrutura substancialmente semelhante a uma estrutura de anticorpo nativa ou que tem cadeias pesadas que contêm uma região de Fc conforme aqui definido.

[00585] Um anticorpo "isolado" é aquele que foi separado de um componente de seu ambiente natural. Em algumas modalidades, um anticorpo é purificado com pureza superior a 95% ou 99%, conforme determinado por, por exemplo, eletroforético (por exemplo, SDS-PAGE, foco isoelétrico (IEF), eletroforese capilar) ou cromatográfico (por exemplo, troca iônica ou HPLC de fase reversa). Para revisão dos métodos para avaliação da pureza do anticorpo, veja, *por exemplo*, Flatman *et al*., J. Chromatogr. B 848: 79-87 (2007).

[00586] Um ácido nucleico "isolado" refere-se a uma molécula de ácido nucleico que foi separada de um componente do seu ambiente natural. Um ácido nucleico isolado inclui uma molécula de ácido nucleico contida em células que normalmente contêm a molécula de ácido nucleico, porém, a molécula de ácido nucleico está presente de forma extracromossômica ou em um local cromossômico diferente da sua localização cromossômica natural.

[00587] "Ácido nucleico isolado que codifica um anticorpo anti-BCMA" refere-se as uma ou mais moléculas de ácido nucleico que codificam e cadeias leves e pesadas de anticorpo (ou seus fragmentos), incluindo tal(tais) molécula(s) de ácido nucleico em um único vetor ou

vetores separados, e tal(tais) molécula(s) de ácido nucleico presente(s) em um ou mais locais em uma célula hospedeira.

[00588] Os termos "célula hospedeira", "linhagem de célula hospedeira" e "cultura de células hospedeiras" são usados alternadamente e se referem a células nas quais o ácido nucleico exógeno foi introduzido, incluindo a progênie de tais células. As células hospedeiras incluem "transformantes" e "células transformadas", que incluem a célula primária transformada, e a progênie delas derivadas sem levar em consideração o número de passagens. A progênie pode não ser completamente idêntica no conteúdo de ácido nucleico a uma célula-mãe, porém, pode conter mutações. A progênie mutante que tem a mesma função ou atividade biológica como rastreada ou selecionada na célula originalmente transformada está incluída aqui.

[00589] Os termos "polipeptídeo" e "proteína" são usados alternadamente para se referir a um polímero de resíduos de aminoácidos e não estão limitados a um comprimento mínimo. Os polipeptídeos, incluindo os anticorpos e as cadeias de anticorpos e outros peptídeos, por exemplo, ligantes e peptídeos de ligação ao BCMA, podem incluir resíduos de aminoácidos, incluindo resíduos de aminoácidos naturais e/ou não naturais. Os termos também incluem modificações pós-expressão do polipeptídeo, por exemplo, glicosilação, sialilação, acetilação, fosforilação e semelhantes. Em alguns aspectos, os polipeptídeos podem conter modificações em relação a uma sequência nativa ou natural, desde que a proteína mantenha a atividade desejada. Estas modificações podem ser deliberadas, tal como por meio de mutagênese direcionada ao sítio, ou podem ser acidentais, tal como por meio de mutações de hospedeiros que produzem as proteínas ou erros devido à amplificação por PCR.

[00590] Quando aqui usado, "porcentagem (%) de identidade de sequência de aminoácidos" e "porcentagem de identidade" e "identi-

dade de sequência" quando usadas em relação a uma sequência de aminoácidos (sequência de polipeptídeo de referência) é definida como a porcentagem de resíduos de aminoácidos em uma sequência candidata (por exemplo, o anticorpo ou fragmento objeto) que é idêntica aos resíduos de aminoácidos na sequência de polipeptídeo de referência, após alinhar as sequências e introduzir intervalos, se necessário, para atingir a identidade de sequência percentual máxima e sem considerar quaisquer substituições conservadoras como parte da identidade da sequência. O alinhamento para fins de determinação da porcentagem de identidade de sequência de aminoácidos pode ser alcançado de várias maneiras que estão dentro da experiência na técnica, por exemplo, usando o software de computador disponível ao público, como o software BLAST, BLAST-2, ALIGN ou Megalign (DNASTAR). Aqueles versados na técnica podem determinar os parâmetros apropriados para o alinhamento de sequências, incluindo quaisquer algoritmos necessários para alcançar o alinhamento máximo ao longo do tamanho natural das sequências a serem comparadas.

[00591] Uma substituição de aminoácidos pode incluir a substituição de um aminoácido em um polipeptídeo por outro aminoácido. As substituições de aminoácidos podem ser introduzidas em uma molécula de ligação, por exemplo, anticorpo, de interesse e os produtos rastreados quanto a uma atividade desejada, por exemplo, ligação ao antígeno retida/melhorada ou imunogenicidade reduzida.

[00592] Os aminoácidos geralmente podem ser agrupados de acordo com as seguintes propriedades comuns da cadeia lateral:

(1) hidrofóbica: Norleucina, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

(2) hidrofílica neutra: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

(3) ácida: Asp, Glu;

(4) básica: His, Lys, Arg;

(5) resíduos que influenciam a orientação da cadeia: Gly,

Pro;

(6) aromática: Trp, Tyr, Phe.

[00593] As substituições de aminoácidos não conservadoras envolverão a troca de um membro de uma destas classes por outra classe.

[00594] O termo "vetor", quando aqui usado, refere-se a uma molécula de ácido nucleico capaz de propagar outro ácido nucleico ao qual está ligado. O termo inclui o vetor como uma estrutura de ácido nucleico autorreplicante, bem como o vetor incorporado no genoma de uma célula hospedeira na qual foi introduzido. Certos vetores são capazes de direcionar a expressão de ácidos nucleicos aos quais eles estão operacionalmente ligados. Tais vetores são referidos aqui como "vetores de expressão".

[00595] O termo "encarte da embalagem" é usado para se referir às instruções normalmente incluídas nas embalagens comerciais de produtos terapêuticos, que contêm informações sobre as indicações, uso, dosagem, administração, terapia combinada, contraindicações e/ou avisos sobre o uso de tais produtos terapêuticos.

[00596] Quando aqui usado, as formas singulares "um", "uma" e "a/o" incluem referentes plurais, a menos que o contexto indique claramente de outra maneira. Por exemplo, "um" ou "uma" significa "pelo menos um" ou "um ou mais". Entende-se que aspectos, modalidades e variações aqui descritos incluem "compreendendo", "consistindo" e/ou "consistindo essencialmente em" aspectos, modalidades e variações.

[00597] Ao longo desta descrição, vários aspectos da matéria objeto reivindicada são apresentados em um formato de intervalo. Deve-se entender que a descrição no formato de intervalo é meramente por conveniência e brevidade e não deve ser interpretada como uma limitação inflexível no escopo da matéria objeto reivindicada. Por conseguinte, a descrição de uma faixa deve ser considerada como tendo descrito especificamente todos as subfaixas possíveis, bem como va-

lores numéricos individuais dentro deste intervalo. Por exemplo, quando é fornecido uma faixa de valores, entende-se que cada valor interveniente, entre o limite superior e inferior desta faixa e qualquer outro valor declarado ou interveniente nesta faixa declarada, é abrangido pela matéria objeto reivindicada. Os limites superior e inferior destas faixas menores podem ser incluídos independentemente nas faixas menores e também estão abrangidos dentro da matéria objeto reivindicada, submetidos a qualquer limite excluído especificamente na faixa declarada. Onde a faixa declarada inclui um ou ambos os limites, as faixas que excluem um ou ambos daqueles limites incluídos também são incluídos na matéria objeto reivindicada. Isto se aplica independentemente da amplitude da faixa.

[00598] O termo "cerca de", quando aqui usado, refere-se à faixa de erro usual para o respectivo valor facilmente conhecido pela pessoa versada neste campo técnico. A referência a "cerca de" um valor ou parâmetro aqui inclui (e descreve) modalidades que são direcionadas a este valor ou parâmetro *per se*. Por exemplo, a descrição referente a "cerca de X" inclui a descrição de "X".

[00599] Quando aqui usado, uma "composição" refere-se a qualquer mistura de dois ou mais produtos, substâncias ou compostos, incluindo células. Pode ser uma solução, uma suspensão, líquido, pó, uma pasta, aquosa, não aquosa ou qualquer combinação dos mesmos.

[00600] Quando aqui usado, uma declaração de que uma célula ou população de células é "positiva" para um marcador específico refere-se à presença detectável na célula de um marcador específico ou na célula de um marcador particular, tipicamente um marcador de superfície. Quando refere-se a um marcador de superfície, o termo refere-se à presença da expressão da superfície como detectada por citometria de fluxo, por exemplo, pelo manchamento com um anticorpo que se

liga especificamente ao marcador e pela detecção do referido anticorpo, em que o manchamento é detectável por citometria de fluxo em um nível substancialmente acima do manchamento detectado realizando o mesmo procedimento com um controle pareado por isotipo sob condições de outra maneira idênticas e/ou em um nível substancialmente semelhante ao da célula que se sabe ser positiva para o marcador e/ou em um nível substancialmente mais alto do que para uma célula que se sabe ser negativa para o marcador.

[00601] Quando aqui utilizado, uma declaração de que uma célula ou população de células é "negativa" para um marcador específico refere-se à ausência de presença detectável substancial ema ou na célula de um marcador particular, tipicamente um marcador de superfície. Quando se refere a um marcador de superfície, o termo refere-se à ausência de expressão da superfície como detectada por citometria de fluxo, por exemplo, por manchamento com um anticorpo que se liga especificamente ao marcador e por detecção do referido anticorpo, em que o manchamento não é detectado pela citometria de fluxo em um nível substancialmente acima do manchamento detectado realizando o mesmo procedimento com um controle pareado por isotipo em condições idênticas, e/ou em um nível substancialmente menor que o para uma célula conhecida que se sabe ser positiva para o marcador e/ou em um nível substancialmente semelhante em comparação ao que para uma célula conhecida que se sabe ser negativa para o marcador.

[00602] A menos que definido de outra maneira, todos os termos da técnica, notações e outros termos ou terminologia técnica e científica usados aqui têm o mesmo significado que é comumente entendido por alguém versado na técnica a que a matéria objeto reivindicada pertence. Em alguns casos, termos com significados comumente entendidos são aqui definidos para maior clareza e/ou para referência imediata, e a inclusão de tais definições aqui não deve necessariamente ser inter-

pretada para representar uma diferença substancial em relação ao que é geralmente entendido na técnica.

[00603] Todas as publicações, incluindo documentos de patentes, artigos científicos e bancos de dados, referidos neste pedido, são incorporados por referência em sua totalidade para todos os fins, na mesma extensão que se cada publicação individual fosse incorporada individualmente por referência. Se uma definição mencionada aqui for contrária ou de outra maneira inconsistente com uma definição mencionada nas patentes, pedidos, pedidos publicados e outras publicações que são aqui incorporadas por referência, a definição aqui mencionada prevalece sobre a definição que é incorporada aqui por referência.

[00604] Os títulos das seções aqui utilizados são apenas para fins organizacionais e não devem ser interpretados para limitar a matéria objeto descrita.

VIII. MODALIDADES EXEMPLARES

[00605] Entre as modalidades aqui fornecidas estão:

[00606] 1. O polinucleotídeo que codifica um receptor de antígeno quimérico, compreendendo ácido nucleico que codifica: (a) um domínio de ligação ao antígeno extracelular que reconhece especificamente um antígeno; (b) um espaçador de pelo menos 125 aminoácidos no comprimento; (c) um domínio de transmembrana; e (d) uma região de sinalização intracelular, em que após a expressão do polinucleotídeo em uma célula, o RNA transcrito, opcionalmente RNA mensageiro (mRNA), do polinucleotídeo, exibe pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90% ou 95% de homogeneidade do RNA.

[00607] 2. O polinucleotídeo da forma de realização 1, em que o espaçador é derivado de uma imunoglobulina.

[00608] 3. O polinucleotídeo da forma de realização 1 ou forma de realização 2, em que o espaçador compreende uma sequência de uma região de articulação, uma região de C_H2 e C_H3.

[00609] 4. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 1-3, em que o espaçador codificado é ou compreende (i) a sequência mencionada em SEQ ID NO: 649; (ii) uma variante funcional da SEQ ID NO: 649 que tem pelo menos 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para SEQ ID NO: 649; ou (iii) uma porção contígua de (i) ou (ii) com pelo menos 125 aminoácidos no comprimento.

[00610] 5. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 1-4, em que o ácido nucleico que codifica o espaçador compreende pelo menos um doador de ligação modificado e/ou sítio receptor de ligação, o referido doador modificado de ligação e/ou sítio receptor que compreende uma ou mais modificações de nucleotídeo correspondentes a um sítio doador de ligação de referência e/ou sítio receptor de ligação de referência contido na sequência mencionado em SEQ ID NO: 621.

[00611] 6. O polinucleotídeo da forma de realização 5, em que as uma ou mais modificações de nucleotídeo compreendem uma inserção, deleção, substituição ou combinações das mesmas.

[00612] 7. O polinucleotídeo da forma de realização 5 ou forma de realização 6, em que os sítios receptores de ligação de referência e/ou doadores de ligação de referência são sítios de ligação canônicos, não canônicos ou crípticos.

[00613] 8. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 5-7, em que:

o(s) sítio(s) doador(es) de ligação de referência e/ou receptor(es) de ligação de referência tem(têm) uma pontuação de previsão de sítio de ligação de pelo menos ou cerca de 0,4, 0,5, 0,6, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95, 0,99 ou 1,0; e/ou

o(s) sítio(s) doador(es) de ligação de referência e/ou receptor(es) de ligação de referência é/são previsto(s) de estar(em) envolvido(s) em um evento de ligação com uma probabilidade de pelo menos 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% ou 100%.

[00614] 9. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 5-8, em que:

o sítio doador da ligação de referência compreende a sequência aatctaagtacggac (SEQ ID NO: 705), tcaactggtacgtgg (SEQ ID NO: 706), acaattagtaaggca (SEQ ID NO: 707) e/ou accacaggtgtatac (SEQ ID NO: 708); e/ou

o sítio receptor de ligação de referência compreende a sequência aagtttctttctgtattccaggctgaccgtggataaatctc (SEQ ID NO: 742) e/ou gggcaacgtgttctcttgcagtgtcatgcacgaagccctgc (SEQ ID NO: 743).

[00615] 10. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 5-8, em que:

o(s) sítio(s) doador(es) de ligação de referência e/ou receptor(es) de ligação de referência tem(têm) uma pontuação de previsão de sítio de ligação de pelo menos ou cerca de 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95, 0,99 ou 1,0; e/ou

o(s) sítio(s) doador(es) de ligação de referência e/ou receptor(es) de ligação de referência é(são) previsto(s) de estar(em) envolvido(s) em um evento de ligação com uma probabilidade de pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% ou 100%.

[00616] 11. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 5-8 e 10, em que:

o sítio doador da ligação de referência compreende a sequência tcaactggtacgtgg (SEQ ID NO: 706); e/ou

o sítio receptor de ligação de referência compreende a sequência aagtttctttctgtattccaggctgaccgtggataaatctc (SEQ ID NO: 742).

[00617] 12. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 5-11, em que pelo menos uma das uma ou mais modificações de nucleotídeo está dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 resíduos da junção do sítio de ligação do sítio receptor de ligação de referência e/ou doador de ligação de referência.

[00618] 13. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 5-12, em que as uma ou mais modificações de nucleotídeos são silenciosas e/ou resultam em um códon degenerado em comparação à SEQ ID NO: 621 e/ou não alteram a sequência de aminoácidos do espaçador codificado .

[00619] 14. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 5-9 e 12-13, em que:

o sítio doador de ligação modificado é mencionado em ag-tctaaatacggac (SEQ ID NO: 661), tcaactggtatgtgg (SEQ ID NO: 662), accatctccaaggcc (SEQ ID NO: 663) e/ou gccccaggtttacac (SEQ ID NO: 664); e/ou

o sítio receptor de ligação modificado é mencionado em ca-gtttcttcctgtatagtagactcaccgtggataaatcaa (SEQ ID NO: 672), gggcaacg-tgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgc (SEQ ID NO: 673) e/ou cgccttg-tccccccc.

[00620] 15. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 5-14, em que o sítio doador de ligação modificado é mencionado em tcaac-tggtatgtgg (SEQ ID NO: 662) e/ou o sítio receptor modificado é menci-onado em cagtttcttcctgtatagtagactcaccgtggataaatcaa (SEQ ID NO: 672)/ou cgccttgtcctccttgtcccgctcctcctgttgccggacct (SEQ ID NO: 766).

[00621] 16. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 1-15, em que o espaçador é codificado por uma sequência de nucleotídeo mencionada em SEQ ID NO: 622 ou uma porção da mesma.

[00622] 17. Um polinucleotídeo que codifica um receptor de antíge-no quimérico, em que o polinucleotídeo compreende o ácido nucleico que codifica: (a) um domínio de ligação ao antígeno extracelular que reconhece especificamente um antígeno; (b) um espaçador, em que o ácido nucleico codificador é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 622 ou codifica uma sequência de aminoácidos men-cionada em SEQ ID NO: 649; (c) um domínio de transmembrana; e (d)

uma região de sinalização intracelular.

[00623] 18. Polinucleotídeo que codifica um receptor de antígeno quimérico, em que o polinucleotídeo compreende o ácido nucléico que codifica: (a) um domínio de ligação ao antígeno extracelular que reconhece especificamente um antígeno; (b) um espaçador, em que o ácido nucleico codificador consiste ou consiste essencialmente na sequência mencionada em SEQ ID NO: 622 ou codifica uma sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 649; (c) um domínio de transmembrana; e (d) uma região de sinalização intracelular.

[00624] 19. O polinucleotídeo da forma de realização 17 ou forma de realização 18, em que após a expressão do polinucleotídeo em uma célula, o RNA transcrito, opcionalmente RNA mensageiro (mRNA), do polinucleotídeo, exibe pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90% ou 95% de homogeneidade do RNA.

[00625] 20. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 1-19, em que, após a expressão em uma célula, o RNA transcrito, opcionalmente RNA mensageiro (mRNA), do polinucleotídeo exibe heterogeneidade reduzida em comparação à heterogeneidade do mRNA transcrito a partir de um polinucleotídeo de referência, o referido polinucleotídeo de referência que codifica a mesma sequência de aminoácidos que o polinucleotídeo, em que o polinucleotídeo de referência difere pela presença de um ou mais sítios doadores de ligação e/ou um ou mais sítios receptores de ligação no ácido nucleico que codifica o espaçador e/ou compreende um ou mais modificações de nucleotídeos em comparação ao polinucleotídeo.

[00626] 21. O polinucleotídeo da forma de realização 20, em que a heterogeneidade do RNA é reduzida em mais que ou mais que cerca de 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50% ou mais.

[00627] 22. O polinucleotídeo da forma de realização 20 ou forma de realização 21, em que o RNA transcrito, opcionalmente RNA men-

sageiro (mRNA), do polinucleotídeo de referência exibe mais que ou mais que cerca de 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50% ou mais heterogeneidade do RNA.

[00628] 23. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 1-22, em que a homogeneidade e/ou heterogeneidade do RNA é/são determinada(s) por eletroforese em gel de agarose, eletroforese capilar baseada em *chip*, ultracentrifugação analítica, fracionamento de fluxo de campo ou cromatografia líquida.

[00629] 24. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 1-23, em que o polinucleotídeo é otimizado por códon.

[00630] 25. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 1-24, em que o antígeno está associado à doença ou condição ou expresso em células do ambiente de uma lesão associada à doença ou condição.

[00631] 26. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 1-25, em que a doença ou condição é um câncer.

[00632] 27. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 1-26, em que a doença ou condição é um mieloma, leucemia ou linfoma.

[00633] 28. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 1-27, em que o antígeno é ROR1, antígeno de maturação de células B (BCMA), anidrase carbônica 9 (CAIX), tEGFR, Her2/neu (erbB2 de tirosina cinase receptora), L1-CAM, CD19 , CD20, CD22, mesotelina, CEA e antígeno de superfície da hepatite B, receptor antifolato, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, EGFR, glicoproteína epitelial 2 (EPG-2), glicoproteína epitelial 40 (EPG-40), EPHa2, erb-B2, erb-B3, erb-B4, dímeros de erbB, EGFR vIII, proteína de ligação ao folato (FBP), FCRL5, FCRH5, receptor de acetilcolina fetal, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-alfa, IL-13R-alpha2, receptor de domínio de inserção de cinase (kdr), cadeia leve capa, Lewis Y, molécula de adesão de células L1, (L1-CAM), Antígeno associado ao melanoma (MAGE)-A1,

MAGE-A3, MAGE-A6, Antígeno preferencialmente expresso do melanoma (PRAME), survivina, TAG72, B7-H6, receptor alfa 2 da IL-13 (IL-13Ra2), CA9, GD3, HMW-MAA, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE A1, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, receptor-a de folato, CD44v6, CD44v7/8, integrina de avb6, 8H9, NCAM, receptores de VEGF, 5T4, AchR fetal, ligantes de NKG2D, CD44v6, antígeno dual, um antígeno câncer-testículo, mesotelina, CMV de murino, mucina 1 (MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, antígeno oncofetal, ROR1, TAG72, VEGF-R2, antígeno carcinoembrionário (CEA), Her2/neu, receptor de estrogênio, receptor de progesterona, efrinaB2, CD123, c-Met, GD-2, GD2 O-acetilado (OGD2), CE7, Tumor 1 de Wilms (WT-1), uma ciclina, ciclina A2, CCL-1, CD138, um antígeno específico de patógeno.

[00634] 29. O polinucleotídeo da forma de realização 28, em que o antígeno é antígeno de maturação de células B (BCMA).

[00635] 30. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 1-29, em que o domínio de ligação ao antígeno é um fragmento ao anticorpo compreendendo uma região variável de cadeia pesada (V_H) e uma variável de cadeia leve (V_L).

[00636] 31. Polinucleotídeo de forma de realização 30, em que:

a região V_H é ou compreende uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos de região V_H mencionada em quaisquer das SEQ ID NOs: 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 617, 772-774, ou 814-832; e/ou

a região V_L é ou compreende uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos de região V_L mencionada em quaisquer das SEQ ID NOs: 116-

127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610, 618, 775-777, ou 833-849.

[00637] 32. O polinucleotídeo de forma de realização 30 ou forma de realização 31, em que:

a região V_H é ou compreende uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos de região V_H mencionada em quaisquer das SEQ ID NOs: 110, 111, 112, 113, 115, 248, 252, 253, 254, 255, 256, 324, 325, 518, 519, 520, 521, 522,609 ou 617; e/ou

a região V_L é ou compreende uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos de região V_L mencionada em quaisquer das SEQ ID NOs: 116, 117, 118, 120, 121, 124, 125, 258, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 326, 327, 534, 535, 536, 537, 538, 610 ou 618.

[00638] 33. O polinucleotídeo de forma de realização 30 ou forma de realização 31, em que:

a região V_H é ou compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_H selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 617, 772-774, ou 814-832; e/ou

a região V_L é ou compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_L selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610, 618, 775-777, ou 833-849.

[00639] 34. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 30-33, em que:

a região V_H é ou compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_H

selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 110, 111, 112, 113, 115, 248, 252, 253, 254, 255, 256, 324, 325, 518, 519, 520, 521, 522,609 ou 617; e/ou

a região V_L é ou compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_L selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 116, 117, 118, 120, 121, 124, 125, 258, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 326, 327, 534, 535, 536, 537, 538, 610 ou 618.

[00640] 35. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 30-34, em que:

a região V_H é ou compreende (a) uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-3, 140-144, 288, 289, 294, 295, 507, 532, 593, 596, 604, 611; e/ou (b) uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 2 (CDR-H2) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 4-6, 145-148, 290, 291, 296, 297, 372-374, 513, 551, 594, 597, 605, 612; e (c) uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (CDR-H3) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 7-11, 149-157, 279-287, 292, 293, 376-378, 517,595, 606, 613; e/ou

a região V_L é ou compreende (a) uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 26-36, 174-178, 302, 303, 380-392, 394-398, 589, 601, 607 ou 614; (b) uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 2 (CDR-L2) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 37-46, 179-183, 304, 305, 399-409, 411-414, 590,602, 608 ou 615; e (c) uma região de

determinação de complementaridade de cadeia leve 3 (CDR-L3) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 47-58, 184-194, 306, 307, 415-427, 429-433,591 ou 603.

[00641] 36. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 30-35, em que:

a região V_H é ou compreende (a) uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 141, 143, 144, 288, 289, 507, 593, 604,611; e/ou (b) uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 2 (CDR-H2) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 4, 5, 6, 145, 147, 148, 290, 291, 372, 513, 594, 605 ou 612; e (c) uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (CDR-H3) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 7, 8, 9, 10, 149, 153, 154, 155, 156, 157, 292, 293, 376, 517,595, 606 ou 613; e/ou

a região V_L é ou compreende (a) uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 26, 27, 28, 30, 31, 33, 34, 174, 176, 177, 178, 302, 303, 380, 381, 382, 589, 601, 607 ou 614; (b) uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 2 (CDR-L2) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 37, 38, 39, 41, 43, 44, 179, 181, 182, 183, 304, 305, 399, 400, 401, 402, 590, 602, 608 ou 615; e (c) uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 3 (CDR-L3) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 47, 48, 49, 51, 52, 55, 56, 185, 189, 190, 191, 192, 193, 194,

306, 307, 415, 417, 418,421, 591, ou 603.

[00642] 37. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 30-36, em que a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, selecionada a partir de:

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1, 4, e 7, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5, e 8, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5, e 9, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5, e 10, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 3, 6, e 11, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 140, 145, e 149, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 141, 145, e 149, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 141, 145, e 150, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 142, 146, e 151, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5, e 152, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 143, 147, e 153, respectiva-

mente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 144, 148, e 154, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 3, 6, e 155, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5, e 156, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5, e 157, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 6, e 376, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 3, 6, e 155, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 3, 372, e 376, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 3, 6, e 376, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 3, 6, e 377, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 373, e 152, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5, e 378, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 374, e 9, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 593, 594, e 595, respectiva-

mente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 611, 612, e 613, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 507, 513, e 517, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 604, 605, e 606, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 288, 290, e 292, respectivamente; ou

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 289, 291, e 293, respectivamente.

[00643] 38. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 30-37, em que a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, selecionada a partir de:

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1, 4, e 7, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5, e 8, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5, e 9, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5, e 10, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 141, 145, e 149, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 143, 147, e 153, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 144, 148, e 154, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 3, 6, e 155, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5, e 156, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5, e 157, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 6, e 376, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 3, 6, e 155, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 3, 372, e 376, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 3, 6, e 376, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 593, 594, e 595, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 611, 612, e 613, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 507, 513, e 517, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 604, 605, e 606, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 288, 290, e 292, respectivamente; ou

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 289, 291, e 293, respectivamente.

[00644] 39. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 30-38, em que a região V_H é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em quaisquer das SEQ ID NOs: 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 617, 772-774, ou 814-832.

[00645] 40. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 30-39, em que a região V_H é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em quaisquer das SEQ ID NOs: 110, 111, 112, 113, 115,248, 252, 253, 254, 255, 256, 324, 325, 518, 519, 520, 521, 522, 609 ou 617.

[00646] 41. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 30-40, em que:

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 593, 594, e 595, respectivamente; ou

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 611, 612, e 613, respectivamente.

[00647] 42. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 30-41, em que a região V_H é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 617.

[00648] 43. O polinucleotídeo de qualquer uma das modalidades

30-42, em que a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 selecionada a partir de:

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 26, 37, e 47, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 27, 38, e 48, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 28, 39, e 49, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 29, 40, e 50, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 30, 39, e 51, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 31, 41, e 52, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 32, 42, e 53, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 30, 39, e 54, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 33, 43, e 55, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a se-

quência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 34, 44, e 56, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 35, 45, e 57, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 36, 46, e 58, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 174, 179, e 184, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 174, 179, e 185, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 174, 179, e 186, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 174, 179, e 187, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 175, 180, e 188, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 174, 179, e 189, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 176, 181, e 190, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a se-

quência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 177, 182, e 191, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 174, 179, e 192, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 178, 183, e 193, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 178, 183, e 194, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 30, 399, e 415, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 380, 400, e 416, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 33, 43, e 421, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 381, 401, e 417, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 382, 402, e 418, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 383, 403, e 419, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a se-

quência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 384, 39, e 54, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 385, 180, e 58, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 175, 180, e 188, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 386, 404, e 420, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 387, 405, e 422, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 388, 406, e 423, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 388, 407, e 424, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 389, 408, e 425, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 390, 183, e 193, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 391, 409, e 426, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a se-

quência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 392, 40, e 427, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 394, 39, e 429, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 395, 411, e 430, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 396, 412, e 431, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 396, 412, e 58, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 397, 413, e 432, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 398, 414, e 433, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 601, 602, e 603, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 614, 615, e 603, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 589, 590, e 591, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a se-

quência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 607, 608, e 591, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 302, 304, e 306, respectivamente; ou

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 303, 305, e 307, respectivamente.

[00649] 44. O polinucleotídeo de qualquer uma das modalidades 30-43, em que a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 selecionada a partir de:

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 26, 37, e 47, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 27, 38, e 48, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 28, 39, e 49, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 30, 39, e 51, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 31, 41, e 52, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 33, 43, e 55, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a se-

quência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 34, 44, e 56, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 174, 179, e 185, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 174, 179, e 189, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 176, 181, e 190, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 177, 182, e 191, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 174, 179, e 192, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 178, 183, e 193, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 178, 183, e 194, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 30, 399, e 415, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 380, 400, e 416, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a se-

quência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 33, 43, e 421, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 381, 401, e 417, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 382, 402, e 418, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 601, 602, e 603, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 614, 615, e 603, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 589, 590, e 591, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 607, 608, e 591, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 302, 304, e 306, respectivamente; ou

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 303, 305, e 307, respectivamente.

[00650] 45. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 30-44, em que a região V_L é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em quaisquer das SEQ ID NOs: 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610, 618, 775-777, ou 833-849.

[00651] 46. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 30-45, em que a região V_L é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em quaisquer das SEQ ID NOs: 116, 117, 118, 120, 121, 124, 125, 258, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 326, 327, 534, 535, 536, 537, 538, 610 ou 618.

[00652] 47. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 30-46, em que:

a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 601, 602, e 603, respectivamente; ou

a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 614, 615, e 603, respectivamente.

[00653] 48. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 30-47, em que uma região V_L é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 618.

[00654] 49. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 30-48, em que:

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 116, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 116, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 111 e 117, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 111 e 117, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 118, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 118, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 119, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 119, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 120, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 120, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 121, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 121, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 122, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 122, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 123, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 123, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 112 e 124, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 112 e 124, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 113 e 125, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 113 e 125, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 114 e 126, respectivamen-

te, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 114 e 126, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 115 e 127, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 115 e 127, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 247 e 257, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 247 e 257, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 248 e 258, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 248 e 258, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 249 e 259, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 249 e 259, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 250 e 260, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 250 e 260, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 251 e 261, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 251 e 261, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 252 e 262, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 252 e 262, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 253 e 263, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 253 e 263, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 254 e 264, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 254 e 264, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 255 e 265, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 255 e 265, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 256 e 266, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 256 e 266, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 256 e 267, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 256 e 267, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 518 e 534, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 518 e 534, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 519 e 535, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 519 e 535, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 115 e 536, respectivamen-

te, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 115 e 536, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 520 e 264, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 520 e 264, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 521 e 537, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 521 e 537, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 522 e 538, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 522 e 538, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 523 e 539, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 523 e 539, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 519 e 540, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 519 e 540, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 524 e 541, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 524 e 541, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 525 e 261, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 525 e 261, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 526 e 542, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 526 e 542, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 527 e 543, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 527 e 543, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 528 e 544, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 528 e 544, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 529 e 545, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 529 e 545, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 528 e 546, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 528 e 546, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 522 e 547, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 522 e 547, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 256 e 548, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 256 e 548, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 530 e 549, respectivamen-

te, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 530 e 549, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 531 e 550, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 531 e 550, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 519 e 552, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 519 e 552, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 553, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 553, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 118, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 118, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 533 e 554, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 533 e 554, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 115 e 555, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 115 e 555, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 524 e 556, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 524 e 556, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 519 e 557, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 519 e 557, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 609 e 610, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 609 e 610, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 617 e 618, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 617 e 618, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 324 e 326, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 324 e 326, respectivamente; ou

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 325 e 327, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 325 e 327, respectivamente.

[00655] 50. Um polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 30-49, em que:

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 116, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 116, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 111 e 117, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 111 e 117, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 118, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 118, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 120, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 120, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 121, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 121, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 112 e 124, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 112 e 124, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 113 e 125, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 113 e 125, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 248 e 258, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 248 e 258, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 252 e 262, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 252 e 262, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 253 e 263, respectivamen-

te, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 253 e 263, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 254 e 264, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 254 e 264, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 255 e 265, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 255 e 265, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 256 e 266, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 256 e 266, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 256 e 267, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 256 e 267, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 518 e 534, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 518 e 534, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 519 e 535, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 519 e 535, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 115 e 536, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 115 e 536, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 520 e 264, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 520 e 264, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 521 e 537, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 521 e 537, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 522 e 538, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 522 e 538, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 609 e 610, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 609 e 610, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 617 e 618, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 617 e 618, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 324 e 326, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 324 e 326, respectivamente; ou

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 325 e 327, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 325 e 327, respectivamente.

[00656] 51. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 30-50, em que o fragmento compreende um scFv.

[00657] 52. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 30-51, quando a região V_H, e a região V_L são unidas por um ligante flexível.

[00658] 53. O polinucleotídeo da forma de realização 52, em que o scFv compreende um ligante que compreende a sequência de aminoácidos GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 361).

[00659] 54. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 30-53, em que a região V_H é amino terminal à região V_L.

[00660] 55. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 30-54, em que o domínio de ligação ao antígeno compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 128-139, 268-278, 329, 442, 478, 558-576, 578-583, 585 ou 769-771 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 128-139, 268-278, 329, 442, 478, 558-576, 578-583, 585 ou 769-771.

[00661] 56. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 30-55, em que o domínio de ligação ao antígeno compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 128-130, 132, 133, 136, 137, 269, 273-278, 329, 442, 478, 558-563 ou 585 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 128-130, 132, 133, 136, 137, 269, 273-278, 329, 442, 478, 558-563 ou 585.

[00662] 57. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 30-56, em que o ácido nucleico que codifica o domínio de ligação ao antígeno compreende (a) a sequência de nucleotídeos mencionada em quaisquer das SEQ ID NOS: 330-352, 647, 648, 716 ou 718; (b) uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos 90% de identidade de

sequência para quaisquer das SEQ ID NOS: 330-352, 647, 648, 716 ou 718; ou (c) uma sequência degenerada de (a) ou (b).

[00663] 58. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 30-57, em que o ácido nucleico que codifica o domínio de ligação ao antígeno compreende (a) a sequência de nucleotídeos mencionada em quaisquer das SEQ ID NOS: 352, 647, 648, 716 ou 718; (b) uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos 90% de identidade de sequência para quaisquer das SEQ ID NOS: 352, 647, 648, 716 ou 718; ou (c) uma sequência degenerada de (a) ou (b).

[00664] 59. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 30-57, em que o ácido nucleico que codifica o domínio de ligação ao antígeno é otimizado por códon.

[00665] 60. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 30-57, em que o ácido nucleico que codifica o domínio de ligação ao antígeno compreende a sequência de nucleotídeos mencionada em quaisquer das SEQ ID NO: 440, 460, 715, 717 ou 719.

[00666] 61. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 30-60, em que o ácido nucleico que codifica o domínio de ligação ao antígeno compreende a sequência de nucleotídeos mencionada em SEQ ID NO: 460.

[00667] 62. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 30-53, em que a região V_H é carbóxi-terminal para a região V_L.

[00668] 63. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 51-53 e 62, em que o scFv compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 328 ou 586, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 328 ou 586.

[00669] 64. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 1-59, em que a região de sinalização intracelular compreende um domínio

de sinalização citoplasmático de ativação.

[00670] 65. O polinucleotídeo da forma de realização 60, em que o domínio de sinalização citoplasmático de ativação é capaz de induzir um sinal de ativação primário em uma célula T, é um componente do receptor de células T (TCR) e/ou compreende um *motif* de ativação à base de tirosina imunorreceptora (ITAM).

[00671] 66. O polinucleotídeo da forma de realização 64 ou forma de realização 65, em que o domínio de sinalização citoplasmático de ativação é ou compreende um domínio de sinalização citoplasmático de uma cadeia zeta de uma cadeia de CD3-zeta (CD3ζ) ou uma variante funcional ou porção de sinalização da mesma.

[00672] 67. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 64-66, em que o domínio citoplasmático de ativação é humano ou é derivado de uma proteína humana.

[00673] 68. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 64-67, em que o domínio citoplasmático de ativação é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 628 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade de sequência para SEQ ID NO: 628 .

[00674] 69. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 64-68, em que o ácido nucleico que codifica o domínio citoplasmático de ativação é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 627 ou é uma sequência otimizada por códon e/ou uma sequência degenerada.

[00675] 70. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 64-69, em que o ácido nucleico que codifica o domínio de sinalização citoplasmático de ativação é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 652.

[00676] 71. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 64-70, em que a região de sinalização intracelular compreende ainda uma

região de sinalização coestimuladora.

[00677] 72. O polinucleotídeo da forma de realização 71, em que a região de sinalização coestimuladora compreende um domínio de sinalização intracelular de uma molécula coestimuladora de células T ou uma porção de sinalização da mesma.

[00678] 73. O polinucleotídeo da forma de realização 71 ou forma de realização 72, em que a região de sinalização coestimuladora compreende um domínio de sinalização intracelular de uma CD28, uma 4-1BB ou uma ICOS ou uma porção de sinalização da mesma.

[00679] 74. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 71-73, em que a região de sinalização coestimuladora compreende um domínio de sinalização intracelular de 4-1BB.

[00680] 75. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 71-74, em que a região de sinalização coestimuladora é humana ou é derivada de uma proteína humana.

[00681] 76. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 71-75, em que a região de sinalização coestimuladora é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 626 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 90% de identidade de sequência para a sequência mencionada em SEQ ID NO: 626.

[00682] 77. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 71-76, em que o ácido nucleico que codifica a região coestimuladora é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 625 ou é uma sequência otimizada por códon e/ou sequência degenerada da mesma.

[00683] 78. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 71-77, em que o ácido nucleico que codifica a região de sinalização coestimuladora compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 681.

[00684] 79. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 71-78, em que a região de sinalização coestimuladora está entre o domínio

de transmembrana, e a região de sinalização intracelular.

[00685] 80. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 1-79, em que o domínio de transmembrana é ou compreende um domínio de transmembrana derivado de CD4, CD28 ou CD8.

[00686] 81. O polinucleotídeo da forma de realização 80, em que o domínio de transmembrana é ou compreende um domínio de transmembrana derivado de uma CD28.

[00687] 82. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 1-81, em que o domínio de transmembrana é humano ou é derivado de uma proteína humana.

[00688] 83. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 1-82, em que o domínio de transmembrana é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 624 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 90% de identidade de sequência para SEQ ID NO: 624.

[00689] 84. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 1-83, em que o ácido nucleico que codifica o domínio de transmembrana é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 623 ou é uma sequência otimizada por códon e/ou sequência degenerada da mesma.

[00690] 85. O polinucleotídeo da forma de realização 35a, em que o ácido nucleico que codifica o domínio de transmembrana compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 688.

[00691] 86. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 1-85, em que o receptor de antígeno quimérico codificado compreende de seu N a C terminal em ordem: o domínio de ligação ao antígeno, o espaçador, o domínio de transmembrana, e o domínio de sinalização intracelular.

[00692] 87. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 1-86, em que o polinucleotídeo codifica ainda um receptor truncado.

[00693] 88. Um receptor de antígeno quimérico codificado pelo polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 1-87.

[00694] 89. Um receptor de antígeno quimérico compreendendo: (a) um domínio de ligação ao antígeno extracelular que reconhece especificamente o antígeno de maturação de células B (BCMA); (b) um espaçador de pelo menos 125 aminoácidos no comprimento; (c) um domínio de transmembrana; e (d) uma região de sinalização intracelular.

[00695] 90. O receptor de antígeno quimérico da forma de realização 89, em que o espaçador é derivado de uma imunoglobulina.

[00696] 91. O receptor de antígeno quimérico da forma de realização 89 ou forma de realização 90, em que o espaçador compreende uma sequência de uma região de articulação, uma região C_H2 e C_H3.

[00697] 92. O receptor de antígeno quimérico da forma de realização 91, em que uma de mais da articulação, C_H2 e C_{H3} é derivada total ou parcialmente de IgG4 ou IgG2, opcionalmente IgG4 humana ou IgG2 humana.

[00698] 93. O receptor de antígeno quimérico da forma de realização 90 ou forma de realização 91, em que a articulação, C_H2 e C_H3 é derivada de IgG4.

[00699] 94. O receptor de antígeno quimérico da forma de realização 90 ou forma de realização 91, em que uma ou mais das articulações de C_H2 e C_H3 são quiméricas e compreendem a sequência derivada de IgG4 e IgG2.

[00700] 95. O receptor de antígeno quimérico da forma de realização 94, em que o espaçador compreende uma articulação quimérica de IgG4/2 ou uma de IgG4 modificada que compreende pelo menos uma substituição de aminoácidos em comparação à IgG4 humana, uma região CH_2 quimérica de IgG2/4 e uma C_H3 de IgG4.

[00701] 96. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 89-92 e 94-95, em que o espaçador é ou compreende (i)

a sequência mencionada em SEQ ID NO: 649; (ii) uma variante funcional da SEQ ID NO: 649 que tem pelo menos 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para SEQ ID NO: 649; ou (iii) uma porção contígua de (i) ou (ii) com pelo menos 125 aminoácidos no comprimento.

[00702] 97. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 89-92 e 94-96, em que o espaçador codificado é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 649.

[00703] 98. Um receptor de antígeno quimérico que compreende: (a) um domínio de ligação ao antígeno extracelular que reconhece especificamente o antígeno de maturação de células B (BCMA); (b) um espaçador mencionado em SEQ ID NO: 649; (c) um domínio de transmembrana; e (d) uma região de sinalização intracelular.

[00704] 99. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 89-98, em que o domínio de ligação ao antígeno é um fragmento ao anticorpo que compreende uma região de cadeia pesada variável (V_H) e de cadeia leve variável (V_L).

[00705] 100. O receptor de antígeno quimérico da forma de realização 99, em que:

a região V_H é ou compreende uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos de região V_H mencionada em quaisquer das SEQ ID NOs: 110-115, 247-256,324, 325, 518-531, 533, 609 ou 617; e/ou

a região V_L é ou compreende uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos de região V_L mencionada em quaisquer das SEQ ID NOs: 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610, 618, 775-777, ou 833-849.

[00706] 101. O receptor de antígeno quimérico da forma de realização 99 ou forma de realização 100, em que:

a região V_H é ou compreende uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos de região V_H mencionada em quaisquer das SEQ ID NOs: 110, 111, 112, 113, 115, 248, 252, 253, 254, 255, 256, 324, 325, 518, 519, 520, 521, 522,609 ou 617; e/ou

a região V_L é ou compreende uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos de região V_L mencionada em quaisquer das SEQ ID NOs: 116, 117, 118, 120, 121, 124, 125, 258, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 326, 327, 534, 535, 536, 537, 538, 610 ou 618.

[00707] 102. O receptor de antígeno quimérico de forma de realização 99 ou forma de realização 100, em que:

a região V_H é ou compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_H selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 617, 772-774, ou 814-832; e/ou

a região V_L é ou compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_L selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610, 618, 775-777, ou 833-849.

[00708] 103. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 99-102, em que:

a região V_H é ou compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_H selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 110, 111, 112, 113, 115, 248, 252, 253, 254, 255, 256, 324, 325, 518, 519, 520, 521,

522,609 ou 617; e/ou

a região V_L é ou compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_L selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 116, 117, 118, 120, 121, 124, 125, 258, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 326, 327, 534, 535, 536, 537, 538, 610 ou 618.

[00709] 104. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 99-103, em que:

a região V_H é ou compreende (a) uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-3, 140-144, 288, 289, 294, 295, 507, 532, 593, 596, 604, 611; e/ou (b) uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 2 (CDR-H2) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 4-6, 145-148, 290, 291, 296, 297,372-374, 513, 551, 594, 597, 605, 612; e (c) uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (CDR-H3) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 7-11, 149-157, 279-287, 292, 293, 376-378, 517,595, 606, 613; e/ou

a região V_L é ou compreende (a) uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 26-36, 174-178, 302, 303, 380-392, 394-398, 589, 601, 607 ou 614; (b) uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 2 (CDR-L2) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 37-46, 179-183, 304, 305, 399-409, 411-414, 590,602, 608 ou 615; e (c) uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 3 (CDR-L3) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer

uma das SEQ ID NOs: 47-58, 184-194, 306, 307, 415-427, 429-433,591 ou 603.

[00710] 105. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 99-104, em que:

a região V_H é ou compreende (a) uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 141, 143, 144, 288, 289, 507, 593, 604,611; e/ou (b) uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 2 (CDR-H2) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 4, 5, 6, 145, 147, 148, 290, 291, 372, 513, 594, 605 ou 612; e (c) uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (CDR-H3) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 7, 8, 9, 10, 149, 153, 154, 155, 156, 157, 292, 293, 376, 517,595, 606 ou 613; e/ou

a região V_L é ou compreende (a) uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 26, 27, 28, 30, 31, 33, 34, 174, 176, 177, 178, 302, 303, 380, 381, 382, 589, 601, 607 ou 614; (b) uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 2 (CDR-L2) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 37, 38, 39, 41, 43, 44, 179, 181, 182, 183, 304, 305, 399, 400, 401, 402, 590, 602,608 ou 615; e (c) uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 3 (CDR-L3) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 47, 48, 49, 51, 52, 55, 56, 185, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 306, 307, 415, 417, 418,421, 591, ou 603.

[00711] 106. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das

modalidades 99-105, em que uma região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, selecionada a partir de:

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1, 4, e 7, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5, e 8, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5, e 9, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5, e 10, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 3, 6, e 11, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 140, 145, e 149, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 141, 145, e 149, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 141, 145, e 150, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 142, 146, e 151, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5, e 152, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 143, 147, e 153, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a se-

quência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 144, 148, e 154, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 3, 6, e 155, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5, e 156, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5, e 157, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 6, e 376, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 3, 6, e 155, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 3, 372, e 376, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 3, 6, e 376, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 3, 6, e 377, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 373, e 152, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5, e 378, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 374, e 9, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 593, 594, e 595, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a se-

quência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 611, 612, e 613, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 507, 513, e 517, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 604, 605, e 606, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 288, 290, e 292, respectivamente; ou

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 289, 291, e 293, respectivamente.

[00712] 107. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 99-106, em que uma região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, selecionada a partir de:

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1, 4, e 7, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5, e 8, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5, e 9, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5, e 10, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 141, 145, e 149, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 143, 147, e 153, respectiva-

mente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 144, 148, e 154, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 3, 6, e 155, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5, e 156, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 5, e 157, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 2, 6, e 376, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 3, 6, e 155, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 3, 372, e 376, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 3, 6, e 376, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 593, 594, e 595, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 611, 612, e 613, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 507, 513, e 517, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 604, 605, e 606, respectiva-

mente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 288, 290, e 292, respectivamente; ou

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 289, 291, e 293, respectivamente.

[00713] 108. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 99-107, em que uma região V_H é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em quaisquer das SEQ ID NOs: 110-115, 247-256, 324, 325, 518-531, 533, 609, 617, 772-774, ou 814-832.

[00714] 109. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 99-108, em que uma região V_H é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em quaisquer das SEQ ID NOs: 110, 111, 112, 113, 115,248, 252, 253, 254, 255, 256, 324, 325, 518, 519, 520, 521, 522, 609 ou 617.

[00715] 110. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 99-109 em que:

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 593, 594, e 595, respectivamente; ou

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 611, 612, e 613, respectivamente;

[00716] 111. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 99-110, em que uma região V_H é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 617.

[00717] 112. O receptor de antígeno quimérico de qualquer uma das modalidades 99-111, em que uma região V_L compreende uma

CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 selecionada a partir de:

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 26, 37, e 47, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 27, 38, e 48, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 28, 39, e 49, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 29, 40, e 50, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 30, 39, e 51, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 31, 41, e 52, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 32, 42, e 53, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 30, 39, e 54, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 33, 43, e 55, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 34, 44, e 56, respectivamen-

te;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 35, 45, e 57, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 36, 46, e 58, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 174, 179, e 184, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 174, 179, e 185, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 174, 179, e 186, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 174, 179, e 187, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 175, 180, e 188, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 174, 179, e 189, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 176, 181, e 190, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 177, 182, e 191, respectiva-

mente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 174, 179, e 192, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 178, 183, e 193, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 178, 183, e 194, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 30, 399, e 415, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 380, 400, e 416, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 33, 43, e 421, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 381, 401, e 417, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 382, 402, e 418, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 383, 403, e 419, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 384, 39, e 54, respectiva-

mente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 385, 180, e 58, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 175, 180, e 188, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 386, 404, e 420, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 387, 405, e 422, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 388, 406, e 423, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 388, 407, e 424, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 389, 408, e 425, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 390, 183, e 193, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 391, 409, e 426, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 392, 40, e 427, respectiva-

mente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 394, 39, e 429, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 395, 411, e 430, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 396, 412, e 431, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 396, 412, e 58, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 397, 413, e 432, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 398, 414, e 433, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 601, 602, e 603, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 614, 615, e 603, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 589, 590, e 591, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 607, 608, e 591, respectiva-

mente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 302, 304, e 306, respectivamente; ou

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 303, 305, e 307, respectivamente.

113. O receptor de antígeno quimérico de qualquer uma das modalidades 99-112, em que a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 selecionada a partir de:

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 26, 37, e 47, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 27, 38, e 48, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 28, 39, e 49, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 30, 39, e 51, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 31, 41, e 52, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 33, 43, e 55, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 34, 44, e 56, respectivamen-

te;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 174, 179, e 185, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 174, 179, e 189, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 176, 181, e 190, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 177, 182, e 191, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 174, 179, e 192, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 178, 183, e 193, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 178, 183, e 194, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 30, 399, e 415, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 380, 400, e 416, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 33, 43, e 421, respectiva-

mente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 381, 401, e 417, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 382, 402, e 418, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 601, 602, e 603, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 614, 615, e 603, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 589, 590, e 591, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 607, 608, e 591, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 302, 304, e 306, respectivamente; ou

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 303, 305, e 307, respectivamente.

[00718] 114. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 99-113, em que a região V_L é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em quaisquer das SEQ ID NOs: 116-127, 257-267, 326, 327, 534-550, 552-557, 610, 618, 775-777, ou 833-849.

[00719] 115. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 99-114, em que a região V_L é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em quaisquer das SEQ ID NOs: 116, 117, 118, 120, 121, 124, 125, 258, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 326, 327, 534, 535, 536, 537, 538, 610 ou 618.

[00720] 116. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 99-115, em que:

a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 601, 602, e 603, respectivamente; ou

a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 614, 615, e 603, respectivamente.

[00721] 117. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 99-116, em que a região V_L é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 618.

[00722] 118. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 99-117, em que:

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 116, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 116, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 111 e 117, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 111 e 117, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 118, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 118, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 119, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 119, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 120, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 120, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 121, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 121, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 122, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 122, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 123, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 123, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 112 e 124, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 112 e 124, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 113 e 125, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 113 e 125, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 114 e 126, respectivamen-

te, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 114 e 126, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 115 e 127, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 115 e 127, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 247 e 257, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 247 e 257, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 248 e 258, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 248 e 258, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 249 e 259, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 249 e 259, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 250 e 260, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 250 e 260, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 251 e 261, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 251 e 261, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 252 e 262, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 252 e 262, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 253 e 263, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 253 e 263, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 254 e 264, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 254 e 264, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 255 e 265, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 255 e 265, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 256 e 266, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 256 e 266, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 256 e 267, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 256 e 267, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 518 e 534, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 518 e 534, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 519 e 535, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 519 e 535, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 115 e 536, respectivamen-

te, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 115 e 536, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 520 e 264, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 520 e 264, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 521 e 537, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 521 e 537, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 522 e 538, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 522 e 538, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 523 e 539, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 523 e 539, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 519 e 540, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 519 e 540, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 524 e 541, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 524 e 541, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 525 e 261, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 525 e 261, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 526 e 542, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 526 e 542, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 527 e 543, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 527 e 543, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 528 e 544, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 528 e 544, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 529 e 545, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 529 e 545, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 528 e 546, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 528 e 546, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 522 e 547, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 522 e 547, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 256 e 548, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 256 e 548, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 530 e 549, respectivamen-

te, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 530 e 549, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 531 e 550, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 531 e 550, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 519 e 552, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 519 e 552, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 553, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 553, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 118, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 118, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 533 e 554, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 533 e 554, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 115 e 555, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 115 e 555, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 524 e 556, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 524 e 556, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 519 e 557, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 519 e 557, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 609 e 610, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 609 e 610, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 617 e 618, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 617 e 618, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 324 e 326, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 324 e 326, respectivamente; ou

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 325 e 327, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 325 e 327, respectivamente.

[00723] 119. Um receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 99-118, em que:

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 116, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 116, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 111 e 117, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 111 e 117, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 118, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 118, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 120, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 120, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 110 e 121, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 110 e 121, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 112 e 124, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 112 e 124, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 113 e 125, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 113 e 125, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 248 e 258, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 248 e 258, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 252 e 262, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 252 e 262, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 253 e 263, respectivamen-

te, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 253 e 263, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 254 e 264, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 254 e 264, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 255 e 265, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 255 e 265, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 256 e 266, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 256 e 266, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 256 e 267, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 256 e 267, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 518 e 534, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 518 e 534, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 519 e 535, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 519 e 535, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 115 e 536, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 115 e 536, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 520 e 264, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 520 e 264, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 521 e 537, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 521 e 537, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 522 e 538, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 522 e 538, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 609 e 610, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 609 e 610, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 617 e 618, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 617 e 618, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 324 e 326, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 324 e 326, respectivamente; ou

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 325 e 327, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NO: 325 e 327, respectivamente.

[00724] 120. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 99-119, em que o fragmento compreende um scFv.

[00725] 121. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 99-120, quando a região VH, e a região V_L são unidas por um ligante flexível.

[00726] 122. O receptor de antígeno quimérico da forma de realização 121, em que o scFv compreende um ligante que compreende a sequência de aminoácidos GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 361).

[00727] 123. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 99-122, em que a região VH é amino-terminal à região V_L.

[00728] 124. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 99-123, em que o domínio de ligação ao antígeno compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 128-139, 268-278, 329, 442, 478, 558- 576, 578-583, 585 ou 769-771 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 128-139, 268-278, 329, 442, 478, 558-576, 578-583, 585 ou 769-771.

[00729] 125. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 99-124, em que o domínio de ligação ao antígeno compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 128-130, 132, 133, 136, 137, 269, 273- 278, 329, 442, 478, 558-563 ou 585 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 128-130, 132, 133, 136, 137, 269, 273-278, 329,442, 478, 558-563 ou 585.

[00730] 126. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 99-122, em que a região V_H é um carbóxi-terminal à regi-

ão V_L.

[00731] 127. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 99-122 e 126, em que o scFv compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 328 ou 586, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 328 ou 586.

[00732] 128. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 89-127, em que a região de sinalização intracelular compreende um domínio de sinalização citoplasmático de ativação.

[00733] 129. O receptor de antígeno quimérico da forma de realização 128, em que o domínio de sinalização citoplasmático de ativação é capaz de induzir um sinal de ativação primário em uma célula T, é um componente do receptor de células T (TCR) e/ou compreende um *motif* de ativação baseado em tirosina imunorreceptora (ITAM).

[00734] 130. O receptor de antígeno quimérico da forma de realização 128 ou forma de realização 129, em que o domínio de sinalização citoplasmático de ativação é ou compreende um domínio de sinalização citoplasmático de uma cadeia zeta de uma cadeia de CD3-zeta (CD3ζ) ou de uma variante funcional ou porção de sinalização da mesma.

[00735] 131. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 128-130, em que o domínio citoplasmático de ativação é humano ou é derivado de uma proteína humana.

[00736] 132. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 128-131, em que o domínio citoplasmático de ativação é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 628 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade de sequência da SEQ ID NO: 628.

[00737] 133. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das

modalidades 128-132, em que a região de sinalização intracelular compreende ainda uma região de sinalização coestimuladora.

[00738] 134. O receptor de antígeno quimérico da forma de realização 133, em que a região de sinalização coestimuladora compreende um domínio de sinalização intracelular de uma molécula coestimuladora de células T ou uma porção de sinalização da mesma.

[00739] 135. O receptor de antígeno quimérico da forma de realização 133 ou forma de realização 134, em que a região de sinalização coestimuladora compreende um domínio de sinalização intracelular de uma CD28, uma 4-1BB ou uma ICOS ou uma porção de sinalização da mesma.

[00740] 136. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 133-135, em que a região de sinalização coestimuladora compreende um domínio de sinalização intracelular de 4-1BB.

[00741] 137. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 133-136, em que a região de sinalização coestimuladora é humana ou é derivada de uma proteína humana.

[00742] 138. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 133-137, em que a região de sinalização coestimuladora é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 626 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 90% de identidade de sequência para a sequência mencionada em SEQ ID NO: 626.

[00743] 139. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 133-139, em que a região de sinalização coestimuladora está entre o domínio de transmembrana, e a região de sinalização intracelular.

[00744] 140. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 89-139, em que o domínio de transmembrana é ou compreende um domínio de transmembrana derivado de CD4, CD28 ou

CD8.

[00745] 141. O receptor de antígeno quimérico da forma de realização 140, em que o domínio de transmembrana é ou compreende um domínio de transmembrana derivado de uma CD28.

[00746] 142. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 89-141, em que o domínio de transmembrana é humano ou é derivado de uma proteína humana.

[00747] 143. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 89-142, em que o domínio de transmembrana é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 624 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 90% de identidade de sequência para SEQ ID NO: 624.

[00748] 144. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 89-143, em que o receptor de antígeno quimérico codificado compreende de seu N a C terminal em ordem: o domínio de ligação ao antígeno, o espaçador, o domínio de transmembrana, e o domínio de sinalização intracelular.

[00749] 145. Uma célula modificada, compreendendo o polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 1-87 e 173-180.

[00750] 146. Uma célula modificada, compreendendo o receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 88-144 e 181.

[00751] 147. A célula modificada da forma de realização 145 ou forma de realização 146, em que a célula é uma célula imune.

[00752] 148. A célula modificada da forma de realização 147, em que a célula imune é uma célula primária obtida de um indivíduo.

[00753] 149. A célula modificada da forma de realização 147 ou forma de realização 148, em que a célula imune é uma célula NK ou uma célula T.

[00754] 150. A célula modificada de quaisquer das modalidades 147-149, em que a célula imune é uma célula T, e a célula T é uma

célula T CD4+ e/ou CD8+.

[00755] 151. A célula modificada de quaisquer das modalidades 145-150, em que a célula compreende RNA transcrito que codifica o receptor de antígeno quimérico, opcionalmente RNA mensageiro (mRNA), que exibe pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, ou 95% de homogeneidade do RNA.

[00756] 152. A célula modificada de quaisquer das modalidades 145-151, em que a célula compreende RNA transcrito que codifica o receptor de antígeno quimérico, opcionalmente RNA mensageiro (mRNA), que exibe heterogeneidade reduzida em comparação à heterogeneidade do mRNA transcrito em uma célula que codifica um receptor de antígeno quimérico de referência, o referido receptor de antígeno quimérico de referência que compreende a mesma sequência de aminoácidos que o receptor de antígeno quimérico, porém, codificado por uma sequência de polinucleotídeo diferente que compreende uma ou mais diferenças de nucleotídeos no polinucleotídeo que codifica os CARs e/ou em que o receptor de antígeno quimérico de referência é codificado por um polinucleotídeo que compreende um ou mais sítios doadores de ligação e/ou um ou mais sítios receptores de ligação no ácido nucleico que codifica o espaçador.

[00757] 153. A célula modificada da forma de realização 152, em que a heterogeneidade do RNA é reduzida em mais que ou mais que cerca de 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50% ou mais.

[00758] 154. A célula modificada da forma de realização 152 ou forma de realização 153, em que a célula que codifica o CAR de referência compreende o RNA transcrito que codifica o CAR de referência, opcionalmente o RNA mensageiro (mRNA), que exibe mais que ou mais que cerca de 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50% ou mais heterogeneidade do RNA.

[00759] 155. A célula modificada de quaisquer das modalidades

151-154, em que a homogeneidade e/ou heterogeneidade do RNA é/são determinada(s) por eletroforese em gel de agarose, eletroforese capilar baseada em *chip*, ultracentrifugação analítica, fracionamento de fluxo de campo ou cromatografia líquida.

[00760] 156. A célula modificada de quaisquer das modalidades 145-155, em que, dentre uma pluralidade de células modificadas, menos que ou menos que cerca de 10%, 9%, 8%, 7%, 5%, 4%, 3%, 2% ou 1% das células na pluralidade compreendem um receptor de antígeno quimérico que exibe sinalização tônica e/ou atividade ou sinalização independente de antígeno.

[00761] 157. Uma composição que compreende o polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 1-87 e 173-179, o receptor de antígeno quimérico de qualquer uma das modalidades 88-144 e 180, ou a célula modificada de qualquer uma das modalidades 144-156.

[00762] 158. A composição da forma de realização 157, que compreende ainda um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[00763] 159. A composição da forma de realização 157 ou da forma de realização 158, que é estéril.

[00764] 160. Um método de tratamento, que compreende a administração de células modificadas de quaisquer das modalidades 144-156 ou a composição de quaisquer das modalidades 157-159 a um indivíduo com uma doença ou distúrbio.

[00765] 161. O método da forma de realização 160, em que a doença ou distúrbio está associado à expressão do antígeno de maturação de células B (BCMA).

[00766] 162. O método de qualquer forma de realização 160 ou forma de realização 161, em que a doença ou distúrbio associado ao BCMA é um distúrbio relacionado às células B.

[00767] 163. O método de qualquer uma das modalidades 160-162, em que a doença ou distúrbio associado ao BCMA é uma doença ou

distúrbio autoimune.

[00768] 164. O método da forma de realização 163, em que a doença ou distúrbio autoimune é o lúpus eritematoso sistêmico (SLE), nefrite por lúpus, doença inflamatória intestinal, artrite reumatoide, vasculite associada ao ANCA, púrpura trombocitopênica idiopática (ITP), púrpura trombocitopenia trombótica (TTP), trombocitopenia autoimune, doença de Chagas, doença de Grave, granulomatose de Wegener, poliarterite nodosa, síndrome de Sjogren, pênfigo vulgar, esclerodermia, esclerose múltipla, psoríase, nefropatia por IgA, polineuropatias por IgM, vasculite, diabetes mellitus, síndrome de Reynaud, síndrome de Reynaud, síndrome antifosfolipídica, doença de Goodpasture, doença de Kawasaki, anemia hemolítica autoimune, miastenia grave ou glomerulonefrite progressiva.

[00769] 165. O método de qualquer uma das modalidades 160-164, em que a doença ou distúrbio associado ao BCMA é um um câncer.

[00770] 166. O método da forma de realização 165, em que o câncer é um câncer de expressão de BCMA.

[00771] 167. O método da forma de realização 165 ou 166, em que o câncer é uma malignidade de células B.

[00772] 168. O método de qualquer uma das modalidades165-167, em que o câncer é um linfoma, uma leucemia ou uma malignidade de células plasmáticas.

[00773] 169. O método da forma de realização 168, em que o câncer é um linfoma, e o linfoma é o linfoma de Burkitt, linfoma não Hodgkin (NHL), linfoma de Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma folicular, linfoma de pequenas células não clivadas, linfoma do tecido linfático associado à mucosa (MALT), linfoma de zona marginal, linfoma esplênico, linfoma células B monocitoides nodal, linfoma imunoblástico, linfoma de células grandes, linfoma de células mistas difuso, linfoma angiocêntrico de células B pulmonares, linfoma linfocítico

pequeno, linfoma de células B mediastinais primário, linfoma linfoplasmocítico) ou linfoma de células de revestimento (MCL).

[00774] 170. O método da forma de realização 168, em que o câncer é uma leucemia, e a leucemia é leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia de células plasmáticas ou leucemia linfocítica aguda (ALL).

[00775] 171. O método da forma de realização 168, em que o câncer é uma malignidade de células plasmáticas, e a malignidade de células plasmáticas é mieloma múltiplo (MM) ou plasmocitoma.

[00776] 172. O método de quaisquer das modalidades 165-168 e 171, em que o câncer é mieloma múltiplo (MM).

[00777] 173. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 1-87, em que o domínio de ligação ao antígeno e/ou o receptor de antígeno quimérico codificado exibem ligação preferencial para e/ou exibem maior afinidade de ligação ao BCMA ligado à membrana em comparação ao BCMA solúvel.

[00778] 174. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 1-87 e 173, em que o polinucleotídeo compreende a sequência mencionada em quaisquer das SEQ ID NOS: 751-762 ou uma sequência que exibe pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência mencionada em quaisquer das SEQ ID NOS: 751- 762 e mantém a função de ligar-se ao BCMA e mantém a heterogeneidade do RNA reduzida.

[00779] 175. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 1-87, 173 e 174, em que uma ou mais da articulação, C_H2 e C_H3, é derivada total ou parcialmente de IgG4 ou IgG2, opcionalmente IgG4 humana ou IgG2 humana.

[00780] 176. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 1-87, 173-175, em que a articulação, C_H2 e C_H3, é derivada de IgG4.

[00781] 177. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 1-87

e 173-176, em que uma ou mais da articulação, C_H2 e C_H3, é quimérica e compreende a sequência derivada de IgG4 e IgG2.

[00782] 178. O polinucleotídeo da forma de realização 177, em que o espaçador compreende uma articulação quimérica de IgG4/2 ou uma de IgG4 modificada que compreende pelo menos uma substituição de aminoácidos em comparação à IgG4 humana, uma região de C_H2 quimérica de IgG2/4 e uma de C_H3 de IgG4.

[00783] 179. O polinucleotídeo de quaisquer das modalidades 1-87 e 173-178, em que o espaçador codificado é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 649.

[00784] 180. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 88-144, em que o domínio de ligação ao antígeno e ou o receptor de antígeno quimérico exibem ligação preferencial a, e/ou exibem maior afinidade de ligação ao BCMA ligado à membrana em comparação ao BCMA solúvel.

[00785] 181. O receptor de antígeno quimérico de qualquer de 181. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 88-144, em que o domínio de ligação ao antígeno e ou o receptor de antígeno quimérico, ou uma medida indicativa da função ou atividade do receptor de antígeno quimérico codificado após a exposição a células que expressam o BCMA de superfície, não é reduzida ou bloqueada ou não é substancialmente reduzida ou bloqueada na presença de uma forma solúvel ou derramável de BCMA.

[00786] 182. O receptor de antígeno quimérico da forma de realização 181, em que a concentração ou quantidade da forma solúvel ou derramável do BCMA corresponde a uma concentração ou quantidade presente no soro ou sangue ou plasma do indivíduo ou de um paciente com mieloma múltiplo ou, em média, em uma população de pacientes para a doença ou distúrbio, ou em uma concentração ou quantidade do BCMA solúvel ou derramável em que a ligação ou medida é reduzi-

da ou bloqueada, ou é substancialmente reduzida ou bloqueada, para células que expressam um receptor recombinante anti-BCMA de referência, opcionalmente, um CAR anti-BCMA de referência, no mesmo ensaio.

[00787] 183. Método para determinar a heterogeneidade de um ácido nucleico transcrito de um transgene, o método compreendendo:

a) amplificar um ácido nucleico transcrito usando pelo menos um par de iniciador em 5' e 3', em que pelo menos um par compreende um iniciador em 5' que é complementar a uma sequência de ácido nucleico dentro da região não transladada em 5' (5' UTR) do ácido nucleico transcrito e um iniciador em 3' que é complementar a uma sequência de ácido nucleico dentro da região não transladada 3' (3' UTR) do ácido nucleico transcrito para gerar um ou mais produtos amplificados; e

b) detectar os produtos amplificados, em que a presença de dois ou mais produtos amplificados de pelo menos um par de iniciador em 5' e 3' indica heterogeneidade nos produtos amplificados.

[00788] 184. O método da forma de realização 183, em que as diferenças detectadas em b) são comprimentos diferentes das transcrições amplificadas.

[00789] 185. O método da forma de realização 183, em que as diferenças em b) são diferenças nos perfis cromatográficos das transcrições amplificadas.

[00790] 186. O método de quaisquer das modalidades 183-185, em que as diferenças nos produtos amplificados são determinadas por eletroforese em gel de agarose, eletroforese capilar baseada em *chip*, ultracentrifugação analítica, fracionamento de fluxo de campo ou cromatografia.

[00791] 187. O método de quaisquer das modalidades 183-186, em que o iniciador em 5' é específico para a sequência transcrita da regi-

ão promotora do ácido nucleico transcrito.

[00792] 188. O método de quaisquer das modalidades 183-187, em que o ácido nucleico transcrito é amplificado usando um iniciador em 3’ específico para uma sequência dentro da sequência de codificação de aminoácidos do polinucleotídeo e/ou a região não transladada 3’ do pré-mRNA transcrito.

[00793] 189. O método de quaisquer das modalidades 183-188, em que o iniciador em 3’ é específico para a sequência de poliadenilação ou região realçadora da região não transladada 3’ do pré-mRNA transcrito.

[00794] 190. O método de quaisquer das modalidades 183-189, em que a etapa a) é realizada por uma única reação de amplificação, usando um único par de iniciador em 5’ e 3’ que compreende um iniciador em 5’ que é complementar a uma sequência de ácido nucleico dentro do região não transladada em 5’ (5’ UTR) do ácido nucleico transcrito e um iniciador em 3’ que é complementar a uma sequência de ácido nucleico dentro da região não transladada 3’ (3’ UTR).

[00795] 191. O método de quaisquer das modalidades 183-190, em que a etapa a) é realizada por reações de amplificação paralelas ou subsequentes usando um primeiro par de iniciador em 5’ e 3’, um segundo par de iniciador em 5’ e 3’ e, opcionalmente, pares de iniciador em 5’ e 3’, em que:

o primeiro par de iniciador em 5’e 3’ contém um iniciador em 5’ que é complementar a uma sequência de ácido nucleico dentro da 5’ UTR do ácido nucleico transcrito e um iniciador em 3’ que é complementar a uma sequência de ácido nucleico dentro da 3’ UTR do ácido nucleico transcrito;

o segundo par de iniciador em 5’ e 3’ contém um iniciador em 5’ cuja sequência é complementar a uma porção da sequência transladada da transcrição de ácido nucleico e um iniciador em 3’ cuja

sequência é complementar a uma sequência de ácido nucleico dentro da 3' UTR da transcrição; e

os pares de iniciador em 5' e 3' opcionalmente adicionais contêm cada qual sequências complementares às sequências dentro da região transladada da transcrição.

[00796] 192. O método da forma de realização 191, em que as reações de amplificação paralelas ou subsequentes amplificam as porções sobrepostas da transcrição.

[00797] 193. O método de quaisquer das modalidades 183-192, em que os produtos amplificados são previstos em cerca de 1,5 quilobases, 2 quilobases, 2,5 quilobases, 3 quilobases, 3,5 quilobases, 4 quilobases, 4,5 quilobases, 5 quilobases, 5,5 quilobases, 6 quilobases, 7 quilobases ou 8 quilobases no comprimento.

[00798] 194. O método de quaisquer das modalidades 183-193, em que um ácido nucleico transcrito que é detectado como tendo heterogeneidade é identificado como um candidato a transgene para a remoção de um ou mais sítios de ligação.

[00799] 195. O método da forma de realização 194, em que o ácido nucleico transcrito do candidato a transgene exibe pelo menos ou pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% ou mais heterogeneidade após a expressão em uma célula.

[00800] 196. Um método para reduzir a heterogeneidade de uma transcrição de transgene expresso, o método compreendendo:

a) identificar um candidato a transgene para a remoção de sítios de ligação de acordo com o método da forma de realização 194 ou forma de realização 195;

b) identificar um ou mais sítios doadores de ligação e/ou receptores de ligação potenciais; e

c) modificar a sequência de ácido nucleico em ou próximo a

um ou mais sítios doadores de ligação identificados em b), gerando assim um polinucleotídeo modificado.

[00801] 197. O método da forma de realização 196, compreendendo ainda: d) avaliar a candidatura transgênica para a remoção de sítios de ligação, como na etapa a).

[00802] 198. O método da forma de realização 197, compreendendo ainda e) repetir as etapas b)-d) até que a heterogeneidade da transcrição na etapa d) seja reduzida em comparação à heterogeneidade da transcrição, conforme determinado na etapa a).

[00803] 199. O método de quaisquer das modalidades 196-198, em que o um ou mais sítios doadores de ligação e/ou receptores de ligação potenciais exibem uma pontuação de cerca de ou pelo menos cerca de 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95 ou 1,0 de um evento de ligação ou probabilidade de um evento de ligação.

[00804] 200. O método de quaisquer das modalidades 196-199, em que os sítios doadores de ligação e os sítios receptores de ligação são identificados independentemente.

[00805] 201. O método de quaisquer das modalidades 196-200, em que o(s) sítio(s) receptor(es) e/ou doador(es) de ligação é/são sítio(s) receptor(es) ou doador(es) de ligação canônico(s), não canônico(s) e/ou críptico(s).

[00806] 202. O método de quaisquer das modalidades 196-201, em que o transgene é um receptor de antígeno quimérico ou uma porção de um receptor de antígeno quimérico.

[00807] 203. O método da forma de realização 202, em que o polipeptídeo de CAR compreende um domínio de ligação ao antígeno que compreende um fragmento ao anticorpo, opcionalmente um fragmento de anticorpo da cadeia única (scFv), que compreende uma cadeia pesada variável (V_H) e uma cadeia leve variável (V_L), uma região espaçadora, uma região de transmembrana e uma região de sinalização

intracelular.

[00808] 204. O método da forma de realização 202 ou forma de realização 203, em que o polinucleotídeo modificado não é modificado dentro da sequência de codificação para o domínio de ligação ao antígeno do polipeptídeo de CAR codificado.

[00809] 205. O método de quaisquer das modalidades 196-204, em que a sequência de aminoácidos codificada do transgene é inalterada após a modificação do polinucleotídeo.

[00810] 206. O método de quaisquer das modalidades 196-205, em que o RNA transcrito a partir do polinucleotídeo modificado exibe pelo menos ou pelo menos cerca de 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 95% de homogeneidade após a expressão do polinucleotídeo não modificado em uma célula.

[00811] 207. O método de quaisquer das modalidades 183-206, em que a célula é uma célula humana.

[00812] 208. O método de quaisquer das modalidades 183-207, em que a célula é uma célula T.

IX. EXEMPLOS

[00813] Os exemplos a seguir são incluídos apenas para fins ilustrativos e não pretendem limitar o escopo da invenção.

Exemplo 1: Geração e avaliação de anticorpos anti-BCMA (apenas cadeia V_H)

[00814] Anticorpos anti-BCMA exemplares contendo uma região variável de cadeia pesada (V_H) que se liga especificamente ao BCMA, mesmo na ausência de uma região variável de cadeia leve (V_L), foram gerados e avaliados.

A. Seleção de Biblioteca e Geração de Anticorpos

[00815] Várias regiões V_H de ligação ao BCMA foram geradas através de uma série de etapas de seleção realizadas em membros de uma biblioteca V_H de anticorpo doador normal humano marcada com

His e codificada por dsDNA, exibida em um sistema livre de células. Os membros da biblioteca V_H foram submetidos a múltiplos ciclos de rastreamento para selecionar regiões V_H que se ligam especificamente ao BCMA humano solúvel fundido a uma região de Fc de imunoglobulina (hBMCA-Fc). Regiões V_H de pools de hBCMA-Fc selecionados foram rastreadas, por citometria de fluxo, usando um anticorpo anti-HIS conjugado com fluorocromo, para ligação a uma linhagem de célula HEK293 recombinante que expressa BCMA humano (linhagem de célula hBCMA/HEK293), em comparação à linhagem de célula HEK293 de origem que não expressa BCMA, bem como para a ligação a uma linhagem de célula de mieloma humano que expressa BCMA endógeno (células H929) . Os resultados identificaram clones da região V_H que exibiram ligação específica às células hBCMA/HEK293 e, em menor grau, às células H929.

[00816] Os clones V_H exemplares que exibem ligação específica a linhagens de célula que expressam BCMA, porém, não às células de controle negativas para BCMA foram sequenciados e purificados para outra caracterização. Os clones foram purificados e titulados, e suas afinidades de ligação (EC_{50}) às células hBCMA/HEK293 foram medidas usando um ensaio com base em citometria de fluxo com o anticorpo anti-His conjugado com fluorocromo. A **Tabela E1** alista sequências da região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (CDR-H3) de clones exemplares, contendo regiões de estrutura derivadas de V_H3 humanas e suas afinidades de ligação respectivas (EC_{50}) observadas neste estudo.

Tabela E1. Sequências de aminoácidos de CDR3 para clones V_H representativos

Nome do Clone V_H	Sequência de CDR3 de Cadeia Pesada (CDR-H3)[a]	Número Identificador de Sequência de CDR-H3	EC_{50} (nM)[b]
V_H-1	VDGPPSFDI	SEQ ID NO: 10	>100
V_H-2	WSAPTDY	SEQ ID NO: 7	25
V_H-3	VDGDDAFDI	SEQ ID NO: 279	>100
V_H-4	DPLSWDSSGKGPR	SEQ ID NO: 280	100
V_H-5	ENYDFWSWRYYYDMDV	SEQ ID NO: 281	>100
V_H-6	VDGPPSYDI	SEQ ID NO: 282	>100
V_H-7	GDWDDAFDI	SEQ ID NO: 283	>100
V_H-8	VDGDYVDDY	SEQ ID NO: 9	ND
V_H-9	VDGDYEDY	SEQ ID NO: 284	>100
V_H-10	DVPSSGDDAFDI	SEQ ID NO: 285	>100
V_H-11	VDGDDVFDI	SEQ ID NO: 286	>100
V_H-12	VDGDAFDI	SEQ ID NO: 287	100

[a]De acordo com a numeração de Kabat.
[b]ND indica não detectado

Exemplo 2: Geração e avaliação de anticorpos anti-BCMA (scFvs)

[00817] Anticorpos anti-BCMA exemplares, formatados como fragmentos de anticorpos de cadeia única (scFvs), foram identificados e avaliados quanto à ligação ao BCMA.

A. Seleção de Biblioteca e Geração de Anticorpos de scFv

[00818] Anticorpos de scFv anti-BCMA exemplares foram gerados através de várias seleções, realizadas em bibliotecas de anticorpos doadores normais humanos codificados por dsDNA, exibidas em um sistema livre de células. Em um método, os membros da biblioteca de região V_H enriqueceram de um primeiro ciclo de rastreamento no método descrito no Exemplo 1 foram pareados por rearranjo com membros de uma biblioteca V_L de doador normal humano, para gerar uma biblioteca de scFv, no formato V_H-$(G_4S)_3$-V_L. As bibliotecas de scFv

resultantes foram enriquecidas em ciclos subsequentes de seleção para ligação específica a células HEK293 de expressão de BCMA em comparação às células HEK293 de origem.

[00819] Em outro método, a seleção *de novo* foi realizada por rastreamento de uma biblioteca de scFv humana derivada de doador normal para ligação específica do BCMA ao hBCMA-Fc na presença ou ausência de eluição competitiva com um anticorpo de scFv de referência anti-BCMA de camundongo (BCMA- C1, anticorpo de scFv de V_L-V_H, SEQ ID NO: 328; ou BCMA-C2, anticorpo de scFv de V_H-V_L, SEQ ID NO: 329). Após pelo menos 2 ciclos de seleção, os ligantes de scFv foram recuperados.

[00820] A ligação específica de clones de scFv resultantes a células HEK293 de expressão de BCMA, em comparação a células de controle que não expressam BCMA, foi avaliada por citometria de fluxo com lisado de células brutas transladadas *in vitro* ou com sobrenadante produzido por bactérias. Certos clones de scFv que exibiram preferência de ligação para BCMA foram também analisados.

[00821] Os clones de scFv selecionados foram sequenciados usando os iniciadores dianteiros e reversos e purificados para outra caracterização. A **Tabela E2** alista os identificadores de sequência (SEQ ID NO) correspondentes às sequências de aminoácido (aa) e nucleotídeo (nt) das sequências de scFv e de aminoácido das correspondentes regiões variáveis da cadeia pesada (V_H) ou de cadeia leve (V_L), CDRs e regiões de estrutura (FRs). No que diz respeito ao clone BCMA-22, o primeiro resíduo da cadeia leve CDR3 (uma cisteína), que foi herdado da região de estrutura da linha germinativa foi substituída por uma serina para gerar um scFv adicional, designado BCMA-23. A **Tabela E2** também menciona a sequência de anticorpos de referência anti-BCMA de camundongo exemplares usados como controles e em estudos de competição, como descrito nos Exemplos subsequentes.

Tabela E2.Identificador de sequência (SEQ ID NO) para Clones Exemplares								
	Cadeia Pesada			**Cadeia Leve**			**scFv**	
Clone #	**V_H**	**CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3**	**FR de V_H (FR1, 2, 3, 4 Kabat)**	**V_L**	**CDR-L1, CDR-L2,CDR-L3**	**FR de V_L (FR1, 2, 3, 4, Kabat)**	**aa**	**nt**
BCMA-1	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	116	26, 37, 47 (Kabat) 26, 37, 47 (Chothia) 26, 37, 47 (AbM)	72, 83, 93, 102	128	330
BCMA-2	111	2, 5, 8 (Kabat) 13, 17, 8 (Chothia) 20, 24, 8 (AbM)	60, 65, 68, 71	117	27, 38, 48 (Kabat) 27, 38, 48 (Chothia) 27, 38, 48 (AbM)	73, 84, 94, 103	129	331
BCMA-3	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	118	28, 39, 49 (Kabat) 28, 39, 49 (Chothia) 28, 39, 49 (AbM)	74, 85, 93, 104	130	332
BCMA-4	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	119	29, 40, 50 (Kabat) 29, 40, 50 (Chothia) 29, 40, 50 (AbM)	75, 86, 95, 104	131	333
BCMA-5	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	120	30, 39, 51 (Kabat) 30, 39, 51 (Chothia) 30, 39, 51 (AbM)	76, 85, 93, 105	132	334
BCMA-6	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	121	31, 41, 52 (Kabat) 31, 41, 52 (Chothia) 31, 41, 52 (AbM)	77, 87, 96, 104	133	335

Tabela E2.Identificador de sequência (SEQ ID NO) para Clones Exemplares								
	Cadeia Pesada			**Cadeia Leve**			**scFv**	
Clone #	**V_H**	**CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3**	**FR de V_H (FR1, 2, 3, 4 Kabat)**	**V_L**	**CDR-L1, CDR-L2,CDR-L3**	**FR de V_L (FR1, 2, 3, 4, Kabat)**	**aa**	**nt**
BCMA-7	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	122	32, 42, 53 (Kabat) 32, 42, 53 (Chothia) 32, 42, 53 (AbM)	78, 88, 97, 106	134	336
BCMA-8	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	123	30, 39, 54 (Kabat) 30, 39, 54 (Chothia) 30, 39, 54 (AbM)	76, 85, 93, 107	135	337
BCMA-9	112	2, 5, 9 (Kabat) 13, 17, 9 (Chothia) 20, 24, 9 (AbM)	61, 65, 69, 70	124	33, 43, 55 (Kabat) 33, 43, 55 (Chothia) 33, 43, 55 (AbM)	79, 89, 98, 108	136	338
BCMA-10	113	2, 5, 10 (Kabat) 14, 17, 10 (Chothia) 21, 24, 10 (AbM)	62, 65, 68, 71	125	34, 44, 56 (Kabat) 34, 44, 56 (Chothia) 34, 44, 56 (AbM)	80, 90, 99, 108	137	339
BCMA-11	114	3, 6, 11 (Kabat) 15, 18, 11 (Chothia) 22, 25, 11 (AbM)	63, 66, 69, 71	126	35, 45, 57 (Kabat) 35, 45, 57 (Chothia) 35, 45, 57 (AbM)	81, 91, 100, 108	138	340
BCMA-12	115	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	60, 65, 68, 71	127	36, 46, 58 (Kabat) 36, 46, 58 (Chothia) 36, 46, 58 (AbM)	82, 92, 101, 109	139	341

Tabela E2.Identificador de sequência (SEQ ID NO) para Clones Exemplares								
	Cadeia Pesada			**Cadeia Leve**			**scFv**	
Clone #	**V_H**	**CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3**	**FR de V_H (FR1, 2, 3, 4 Kabat)**	**V_L**	**CDR-L1, CDR-L2,CDR-L3**	**FR de V_L (FR1, 2, 3, 4, Kabat)**	**aa**	**nt**
BCMA-13	247	140, 145, 149 (Kabat) 158, 161, 149 (Chothia) 165, 170, 149 (AbM)	195, 204, 210, 217	257	174, 179, 184 (Kabat) 174, 179, 184 (Chothia) 174, 179, 184 (AbM)	221, 228, 233, 243	268	342
BCMA-14	248	141, 145, 149 (Kabat) 158, 161, 149 (Chothia) 166, 170, 149 (AbM)	196, 204, 211, 218	258	174, 179, 185 (Kabat) 174, 179, 185 (Chothia) 174, 179, 185 (AbM)	221, 228, 234, 109	269	343
BCMA-15	249	141, 145, 150 (Kabat) 158, 161, 150 (Chothia) 166, 170, 150 (AbM)	197, 204, 212, 70	259	174, 179, 186 (Kabat) 174, 179, 186 (Chothia) 174, 179, 186 (AbM)	222, 228, 235, 109	270	344
BCMA-16	250	142, 146, 151 (Kabat) 159, 162, 151 (Chothia) 167, 171, 151 (AbM)	198, 205, 213, 70	260	174, 179, 187 (Kabat) 174, 179, 187 (Chothia) 174, 179, 187 (AbM)	223, 228, 235, 109	271	345
BCMA-17	251	2, 5, 152 (Kabat) 13, 17, 152 (Chothia) 20, 24, 152 (AbM)	199, 206, 69, 219	261	175, 180, 188 (Kabat) 175, 180, 188 (Chothia) 175, 180, 188 (AbM)	224, 229, 237, 109	272	346

Tabela E2.Identificador de sequência (SEQ ID NO) para Clones Exemplares								
	Cadeia Pesada			**Cadeia Leve**			**scFv**	
Clone #	**V_H**	**CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3**	**FR de V_H (FR1, 2, 3, 4 Kabat)**	**V_L**	**CDR-L1, CDR-L2,CDR-L3**	**FR de V_L (FR1, 2, 3, 4, Kabat)**	**aa**	**nt**
BCMA-18	252	143, 147, 153 (Kabat) 158, 163, 153 (Chothia) 168, 172, 153 (AbM)	200, 207, 214, 70	262	174, 179, 189 (Kabat) 174, 179, 189 (Chothia) 174, 179, 189 (AbM)	222, 228, 238, 109	273	347
BCMA-19	253	144, 148, 154 (Kabat) 160, 164, 54 (Chothia) 169, 173, 154 (AbM)	201, 208, 215, 220	263	176, 181, 190 (Kabat) 176, 181, 190 (Chothia) 176, 181, 190 (AbM)	225, 230, 239, 244	274	348
BCMA-20	254	3, 6, 155 (Kabat) 15, 18, 155 (Chothia) 22, 25, 155 (AbM)	202, 209, 216, 70	264	177, 182, 191 (Kabat) 177, 182, 191 (Chothia) 177, 182, 191 (AbM)	226, 231, 240, 245	275	349
BCMA-21	255	2, 5, 156 (Kabat) 13, 17, 156 (Chothia) 20, 24, 156 (AbM)	203, 65, 68, 70	265	174, 179, 192 (Kabat) 174, 179, 192 (Chothia) 174, 179, 192 (AbM)	222, 228, 241, 246	276	350
BCMA-22	256	2, 5, 157 (Kabat) 13, 17, 157 (Chothia) 20, 24, 157 (AbM)	60, 65, 68, 70	266	178, 183, 193 (Kabat) 178, 183, 193 (Chothia) 178, 183, 193 (AbM)	227, 232, 242, 246	277	351

Tabela E2.Identificador de sequência (SEQ ID NO) para Clones Exemplares								
	Cadeia Pesada			**Cadeia Leve**			**scFv**	
Clone #	**V_H**	**CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3**	**FR de V_H (FR1, 2, 3, 4 Kabat)**	**V_L**	**CDR-L1, CDR-L2,CDR-L3**	**FR de V_L (FR1, 2, 3, 4, Kabat)**	**aa**	**nt**
BCMA-23	256	2, 5, 157 (Kabat) 13, 17, 157 (Chothia) 20, 24, 157 (AbM)	60, 65, 68, 70	267	178, 183, 194 (Kabat) 178, 183, 194 (Chothia) 178, 183, 194 (AbM)	227, 232, 242, 246	278	352
BCMA-24	518	2, 6, 376 (Kabat) 13, 18, 376 (Chothia) 20, 25, 376 (AbM)	61, 65, 69, 71	534	30, 399, 415 (Kabat) 30, 399, 415 (Chothia) 30, 399, 415 (AbM)	76, 85, 483, 508	558	
BCMA-25	519	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	436, 64, 67, 70	535	380, 400, 416 (Kabat) 380, 400, 416 (Chothia) 380, 400, 416 (AbM)	446, 467, 484, 502	559	716, 717
BCMA-26	115	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	60, 65, 68, 71	536	33, 43, 421 (Kabat) 33, 43, 421 (Chothia) 33, 43, 421 (AbM)	80, 89, 98, 108	560	718, 719
BCMA-27	520	3, 6, 155 (Kabat) 15, 18, 155 (Chothia) 22, 25, 155 (AbM)	434, 209, 216, 70	264	177, 182, 191 (Kabat) 177, 182, 191 (Chothia) 177, 182, 191 (AbM)	226, 231, 240, 245	561	
BCMA-28	521	3, 372, 376 (Kabat) 15, 514, 376 (Chothia) 22, 510, 376 (AbM)	63, 209, 69, 444	537	381, 401, 417 (Kabat) 381, 401, 417 (Chothia) 381, 401, 417 (AbM)	447, 468, 485, 508	562	

Tabela E2.Identificador de sequência (SEQ ID NO) para Clones Exemplares								
	Cadeia Pesada			**Cadeia Leve**			**scFv**	
Clone #	**V_H**	**CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3**	**FR de V_H (FR1, 2, 3, 4 Kabat)**	**V_L**	**CDR-L1, CDR-L2,CDR-L3**	**FR de V_L (FR1, 2, 3, 4, Kabat)**	**aa**	**nt**
BCMA-29	522	3, 6, 376 (Kabat) 15, 18, 376 (Chothia) 22, 25, 376 (AbM)	63, 209, 69, 71	538	382, 402, 418 (Kabat) 382, 402, 418 (Chothia) 382, 402, 418 (AbM)	448, 469, 486, 503	563	
BCMA-30	523	3, 6, 377 (Kabat) 12, 18, 377 (Chothia) 509, 25, 377 (AbM)	435, 209, 69, 71	539	383, 403, 419 (Kabat) 383, 403, 419 (Chothia) 383, 403, 419 (AbM)	449, 470, 487, 104	564	
BCMA-31	519	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	436, 64, 67, 70	540	384, 39, 54 (Kabat) 384, 39, 54 (Chothia) 384, 39, 54 (AbM)	450, 471, 93, 504	565	
BCMA-32	524	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	437, 65, 68, 71	541	385, 180, 58 (Kabat) 385, 180, 58 (Chothia) 385, 180, 58 (AbM)	451, 472, 488, 109	566	
BCMA-33	525	2, 373, 152 (Kabat) 13, 515, 152 (Chothia) 20, 511, 152 (AbM)	199, 65, 69, 219	261	175, 180, 188 (Kabat) 175, 180, 188 (Chothia) 175, 180, 188 (AbM)	224, 229, 237, 109	567	
BCMA-34	526	3, 6, 11 (Kabat) 15, 18, 11 (Chothia) 22, 25, 11 (AbM)	438, 209, 69, 71	542	386, 404, 420 (Kabat) 386, 404, 420 (Chothia) 386, 404, 420 (AbM)	452, 84, 489, 504	568	

Tabela E2.Identificador de sequência (SEQ ID NO) para Clones Exemplares								
	Cadeia Pesada			**Cadeia Leve**			**scFv**	
Clone #	**V_H**	**CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3**	**FR de V_H (FR1, 2, 3, 4 Kabat)**	**V_L**	**CDR-L1, CDR-L2,CDR-L3**	**FR de V_L (FR1, 2, 3, 4, Kabat)**	**aa**	**nt**
BCMA-35	527	2, 5, 378 (Kabat) 13, 17, 378 (Chothia) 20, 24, 378 (AbM)	61, 65, 69, 70	543	33, 43, 421 (Kabat) 33, 43, 421 (Chothia) 33, 43, 421 (AbM)	453, 89, 98, 505	569	
BCMA-36	528	2, 5, 9 (Kabat) 13, 17, 9 (Chothia) 20, 24, 9 (AbM)	199, 65, 69, 70	544	387, 405, 422 (Kabat) 387, 405, 422 (Chothia) 387, 405, 422 (AbM)	454, 473, 490, 109	570	
BCMA-37	529	2, 5, 9 (Kabat) 13, 17, 9 (Chothia) 20, 24, 9 (AbM)	61, 65, 441, 70	545	388, 406, 423 (Kabat) 388, 406, 423 (Chothia) 388, 406, 423 (AbM)	455, 474, 491, 109	571	
BCMA-38	528	2, 5, 9 (Kabat) 13, 17, 9 (Chothia) 20, 24, 9 (AbM)	199, 65, 69, 70	546	388, 407, 424 (Kabat) 388, 407, 424 (Chothia) 388, 407, 424 (AbM)	456, 474, 492, 109	572	
BCMA-39	522	3, 6, 376 (Kabat) 15, 18, 376 (Chothia) 22, 25, 376 (AbM)	63, 209, 69, 71	547	389, 408, 425 (Kabat) 389, 408, 425 (Chothia) 389, 408, 425 (AbM)	457, 475, 493, 103	573	
BCMA-40	256	2, 5, 157 (Kabat) 13, 17, 157 (Chothia) 20, 24, 157 (AbM)	60, 65, 68, 70	548	390, 183, 193 (Kabat) 390, 183, 193 (Chothia) 390, 183, 193 (AbM)	227, 232, 242, 108	574	

Tabela E2.Identificador de sequência (SEQ ID NO) para Clones Exemplares								
	Cadeia Pesada			**Cadeia Leve**			**scFv**	
Clone #	**V_H**	**CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3**	**FR de V_H (FR1, 2, 3, 4 Kabat)**	**V_L**	**CDR-L1, CDR-L2,CDR-L3**	**FR de V_L (FR1, 2, 3, 4, Kabat)**	**aa**	**nt**
BCMA-41	530	2, 374, 9 (Kabat) 13, 516, 9 (Chothia) 20, 512, 9 (AbM)	199, 65, 68, 70	549	391, 409, 426 (Kabat) 391, 409, 426 (Chothia) 391, 409, 426 (AbM)	458, 476, 494, 109	575	584
BCMA-42	531	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	439, 64, 67, 70	550	392, 40, 427 (Kabat) 392, 40, 427 (Chothia) 392, 40, 427 (AbM)	459, 477, 495, 506	576	
BCMA-44	519	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	436, 64, 67, 70	552	394, 39, 429 (Kabat) 394, 39, 429 (Chothia) 394, 39, 429 (AbM)	461, 85, 93, 107	578	
BCMA-45	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	553	395, 411, 430 (Kabat) 395, 411, 430 (Chothia) 395, 411, 430 (AbM)	462, 479, 497, 105	579	
BCMA-46	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	118	28, 39, 49 (Kabat) 28, 39, 49 (Chothia) 28, 39, 49 (AbM)	74, 85, 93, 104	130	
BCMA-47	533	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	197, 65, 443, 445	554	396, 412, 431 (Kabat) 396, 412, 431 (Chothia) 396, 412, 431 (AbM)	463, 480, 498, 108	580	

Tabela E2.Identificador de sequência (SEQ ID NO) para Clones Exemplares								
	Cadeia Pesada			**Cadeia Leve**			**scFv**	
Clone #	**V_H**	**CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3**	**FR de V_H (FR1, 2, 3, 4 Kabat)**	**V_L**	**CDR-L1, CDR-L2,CDR-L3**	**FR de V_L (FR1, 2, 3, 4, Kabat)**	**aa**	**nt**
BCMA-48	115	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	60, 65, 68, 71	555	396, 412, 58 (Kabat) 396, 412, 58 (Chothia) 396, 412, 58 (AbM)	464, 480, 499, 109	581	
BCMA-49	524	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	437, 65, 68, 71	556	397, 413, 432 (Kabat) 397, 413, 432 (Chothia) 397, 413, 432 (AbM)	465, 481, 500, 109	582	
BCMA-51	519	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	436, 64, 67, 70	557	398, 414, 433 (Kabat) 398, 414, 433 (Chothia) 398, 414, 433 (AbM)	466, 482, 501, 508	583	

[00822] Clones exemplares foram purificados e titulados e suas afinidades de ligação (EC50) para hBMCA foram testadas: BCMA-1, BCMA-2, BCMA-3, BCMA-4, BCMA-5, BCMA-6, BCMA-7, BCMA-8 , BCMA-9, BCMA-10, BCMA-11, BCMA-12, BCMA-13, BCMA-14, BCMA-14, BCMA-15, BCMA-16, BCMA-17, BCMA-18, BCMA-19, BCMA -20, BCMA-21, BCMA-22, BCMA-23, BCMA-24, BCMA-25, BCMA-26, BCMA-27, BCMA-28 e BCMA-29. Outros anticorpos de scFv anti-BCMA também foram avaliados (veja, **Tabela E3**), como scFvs contendo sequências V_H e V_L de anticorpos descritos em WO2016090327 e scFvs contendo sequências V_H e V_L de anticorpos de BCMA descritos em WO2010104949.

Tabela E3. Identificador de sequência (SEQ ID NO) para Anticorpos Anti-BCMA Exemplares

	Cadeia Pesada			Cadeia Leve			scFv	
Clone #	**V_H**	**CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3**	**FR de V_H (FR1, 2, 3, 4 Kabat)**	**V_L**	**CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3**	**FR de V_L (FR1, 2, 3, 4, Kabat)**	**aa**	**nt**
BCMA-52	609	507, 513, 517 (Kabat) 532, 551, 517 (Chothia) 577, 587, 517 (AbM) 604, 605, 606		610	589, 590, 591 (Kabat) 589, 590, 591 (Chothia) 589, 590, 591 (AbM) 607, 608, 591		442	647, 440
BCMA-55	617	593, 594, 595 (Kabat) 596, 597, 595 (Chothia) 598, 599, 595 (AbM) 611, 612, 613		618	601, 602, 603 (Kabat) 601, 602, 603 (Chothia) 601, 602, 603 (AbM) 614, 615, 603		478	648, 460
BCMA-C1, V_H-V_L	324	288, 290, 292 (Kabat) 294, 296, 292 (Chothia) 298, 300, 292 (AbM)	308, 310, 312, 314	326	302, 304, 306 (Kabat) 302, 304, 306 (Chothia) 302, 304, 306 (AbM)	316, 318, 320, 322	585	
BCMA-C1, V_L-V_H	324	288, 290, 292 (Kabat) 294, 296, 292 (Chothia) 298, 300, 292 (AbM)	308, 310, 312, 314	326	302, 304, 306 (Kabat) 302, 304, 306 (Chothia) 302, 304, 306 (AbM)	316, 318, 320, 322	328	
BCMA-C2, V_H-V_L	325	289, 291, 293 (Kabat) 295, 297, 293 (Chothia) 299, 301, 293 (AbM)	309, 311, 313, 315	327	303, 305, 307 (Kabat) 303, 305, 307 (Chothia) 303, 305, 307 (AbM)	317, 319, 321, 323	329	

Tabela E3. Identificador de sequência (SEQ ID NO) para Anticorpos Anti-BCMA Exemplares								
	Cadeia Pesada			**Cadeia Leve**			**scFv**	
Clone #	**V_H**	**CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3**	**FR de V_H (FR1, 2, 3, 4 Kabat)**	**V_L**	**CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3**	**FR de V_L (FR1, 2, 3, 4, Kabat)**	**aa**	**nt**
BCMA-C2, V_L-V_H	325	289, 291, 293 (Kabat) 295, 297, 293 (Chothia) 299, 301, 293 (AbM)	309, 311, 313, 315	327	303, 305, 307 (Kabat) 303, 305, 307 (Chothia) 303, 305, 307 (AbM)	317, 319, 321, 323	586	

Exemplo 3: Geração de Receptores de Antígenos Quiméricos (CARs) contra BCMA e CARs Anti-BCMAde Expressão de Células

[00823] Polinucleotídeos que codificam receptores de antígenos quiméricos exemplares (CARs), cada qual contendo um domínio de ligação ao antígeno de scFv anti-BCMA humano, foram gerados. Entre os scFvs anti-BCMA humanos foram os descritos no Exemplo 2. Também entre os CARs gerados foram CARs contendo scFvs contendo sequências VH e VL de anticorpos descritos em WO2016090327. Também foram gerados CARs anti-BCMA contendo scFvs com sequências VH e VL de anticorpos de BCMA descritos em WO2010104949. Em alguns casos do scFv, a V_H foi amino-terminal à V_L e, em alguns casos, a V_L foi amino-terminal à V_H. As regiões de scFv em CARs gerados são mencionados na **Tabela E4**.

[00824] Especificamente, as construções de CAR de polinucleotídeo exemplares continham ácido nucleico que codifica uma sequência de sinalização de IgG-capa humana (SEQ ID NO: 619, codificando SEQ ID NO: 620), um scFv anti-BCMA humano (SEQ ID NOS: 128-130, 132, 133, 136, 137, 269, 273-277, 442, 478 e 558-563), um espaçador (como um espaçador que contém articulação de IgG4 modificada C_H2-C_H3 (SEQ ID NO: 621, codificando SEQ ID NO: 649) (cujo espaçador pode em alguns casos ser referido como "LS") ou, em alguns casos, um espaçador mais curto (que pode ser referido como "SS"),

como um derivado de uma região de articulação de IgG, como uma região de articulação derivada de IgG4 ou sua forma modificada, ou derivada de um domínio extracelular de CD28; um domínio de transmembrana de CD28 humano; uma sequência de cossinalização intracelular derivada de 4-1BB humana; e um domínio de sinalização intracelular derivado de CD3-zeta humano. Os espaçadores exemplares incluíram aqueles derivados de uma região de articulação de IgG4 (como aqueles codificados por, por exemplo, SEQ ID NO: 364, e/ou contendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 363) e espaçadores derivados de ectodomínio de CD28, como aqueles codificados por, por exemplo, a sequência da SEQ ID NO: 629 ou aqueles que têm uma sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 630.

[00825] Um polinucleotídeo que codifica outra construção de CAR também foi gerado contendo ácido nucleico que codifica uma sequência sinal de IgG-capa humana (SEQ ID NO: 619, codificando SEQ ID NO: 620), um scFv anti-BCMA de camundongo (SEQ ID NO: 328 (BCMA- C1; V_L-V_H), 329 (BCMA-C2; V_H-V_L), 585 (BCMA-C1; V_H-V_L) ou 586 (BCMAC-2; V_L-V_H)), um espaçador (SEQ ID NO: 621, codificando SEQ ID NO: 649), um domínio de transmembrana de CD28 humano, uma sequência de cossinalização intracelular derivada de 4-1BB humana e um domínio de sinalização intracelular derivado de CD3-zeta.

Tabela E4. Sequências para clones de scFv de V_H-V_L exemplares (SEQ ID NO)

Construção	**Região Variável de Cadeia Pesada (V_H)**	**Região Variável de Cadeia Leve (V_L)**	**scFv de V_H-V_L ou V_L-V_H**	
	Aminoácido	**Aminoácido**	**Nucleotídeo**	**Aminoácido**
BCMA-1	110	116	330	128
BCMA-2	111	117	331	129
BCMA-3	110	118	332	130

Tabela E4. Sequências para clones de scFv de V_H-V_L exemplares (SEQ ID NO)				
Construção	**Região Variável de Cadeia Pesada (V_H)**	**Região Variável de Cadeia Leve (V_L)**	**scFv de V_H-V_L ou V_L-V_H**	
BCMA-5	110	120	334	132
BCMA-6	110	121	335	133
BCMA-9	112	124	338	136
BCMA-10	113	125	339	137
BCMA-14	248	258	343	269
BCMA-18	252	262	347	273
BCMA-19	253	263	348	274
BCMA-20	254	264	349	275
BCMA-21	255	265	350	276
BCMA-22	256	266	351	277
BCMA-23	256	267	352	278
BCMA-24	518	534		558
BCMA-25	519	535		559
BCMA-26	115	536		560
BCMA-27	520	264		561
BCMA-28	521	537		562
BCMA-29	522	538		563
BCMA-52	609	610	647	442
BCMA-55	617	618	648	478
BCMA-C1, V_H-V_L	324	326		585
BCMA-C1, V_L-V_H	324	326		328
BCMA-C2, V_H-V_L	325	327		329
BCMA-C2, V_L-V_H	325	327		586

[00826] Os clones de cDNA que codificam estes CARs foram ligados a um elemento de salto ribossômico a jusante (como a sequência de codificação de T2A SEQ ID NO: 686 ou 687, codificando a SEQ ID NO: 654) seguido por uma sequência de codificação de receptor trun-

cado e clonado em um vetor de expressão lentiviral.

[00827] Para gerar células T de expressão de CAR anti-BCMA, as células T foram isoladas por enriquecimento baseado em imunoafinidade a partir de amostras de leucaférese de indivíduos doadores humanos. As células T isoladas foram ativadas e transduzidas com vetores lentivirais contendo os respectivos polinucleotídeos que codificam os CAR anti-BCMA. Na transdução e expansão, as células T CD4+ e CD8+ foram manchadas com um anticorpo específico para o receptor truncado e com um BCMA humano recombinante marcado com fluorescência e analisadas por citometria de fluxo, confirmando a transdução de células, e a expressão dos CARs anti-BCMA.

Exemplo 4: Avaliação da potencial heterogeneidade e modificação do RNA

[00828] O RNA de células transduzidas com CARs anti-BCMA exemplares, como descrito no Exemplo 3, foi analisado quanto à heterogeneidade por eletroforese em gel de agarose, após reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) usando iniciadores específicos para o promotor, e o WPRE a jusante no 5′UTR e 3'UTR das transcrições exemplares do CAR. Várias bandas foram observadas para várias construções de CAR anti-BCMA contendo um espaçador exemplar, incluindo uma região de articulação de IgG C_H2-C_H3 modificada (BCMA-LS CAR) (FIG. 1A), indicando heterogeneidade do RNA. Foi observada menos heterogeneidade de RNA para CARs exemplares contendo um espaçador mais curto, tal como aquele que inclui uma porção de uma região extracelular de CD28 humana (veja, por exemplo, CAR de BCMA-52-SS).

[00829] Nas sequências nucleotídicas que codificam vários CARs de BCMA-LS foram avaliadas quanto a potenciais sítios de ligação e modificadas de maneira conservadora, incluindo a remoção de potenciais sítios de ligação previstos. As sequências anteriores à modifica-

ção (sequência inicial) e aquelas após a modificação (sequências otimizadas) foram submetidas à análise para avaliar a presença de potenciais sítios de ligação críptica. Os sítios doadores de ligação e os sítios aceptores de ligação foram avaliados independentemente. Foram identificados sítios doadores de ligação e aceptores de ligação das sequências de partida de várias regiões da construção (por exemplo, na região promotora e na região espaçadora longa). Sítios doadores de ligação e sítios receptores de ligação exemplares foram identificados na região espaçadora longa após a otimização inicial do códon que teve uma pontuação no sítio de ligação de > 0,7 (> 70%), por exemplo, sítios doadores mencionados na SEQ ID NO: 693 (pontuação no sítio de ligação de 0,96) e 708 (pontuação no sítio de ligação de 0,97), respectivamente. Construções modificadas foram geradas contendo modificações adicionais nas regiões avaliadas com uma pontuação no sítio de ligação de > 0,7 (> 70%) após a otimização inicial do códon (veja, por exemplo, SEQ ID NO: 855 para uma sequência espaçadora exemplar otimizada por códon inicial), foram feitas a fim de reduzir o potencial de sítios de ligação indesejados. Entre tais regiões também modificadas após a otimização do códon/eliminação do sítio de ligação estavam aquelas em sequências mais longas da região espaçadora, por exemplo, as sequências eliminadas do sítio de ligação otimizadas finais (O/SSE) do sítio doador de ligação e do sítio aceptor de ligação que são mencionados nas SEQ ID NOS: 662 e 672, respectivamente.

[00830] As sequências modificadas foram construídas e testadas quanto à heterogeneidade do RNA, como descrito acima. A eletroforese confirmou a redução da heterogeneidade do RNA. A análise de construções de BCMA-CAR antes e após a eliminação do sítio de ligação demonstrou uma heterogeneidade reduzida do RNA (FIG. 1B). Foram geradas construções CAR de O/SSE exemplares contendo as

modificações da região espaçadora longa, por exemplo, CAR de BCMA-23-LS-O/SSE, CAR de BCMA-25-LS-O/SSE, CAR de BCMA-26-LS-O/SSE, CAR de BCMA-52-LS-O/SSE e CAR de BCMA-55-LS-O/SSE.

Exemplo 5: Avaliação da expressão e função CAR em células T primárias

[00831] Construções lentivirais contendo polinucleotídeos codificadores de CAR anti-BCMA com sequências de partida e otimizadas, respectivamente, como descrito no Exemplo 3, foram transduzidas em células T e as células transduzidas foram analisadas quanto à transdução (com base na expressão de um marcador substituto) e quanto à expressão de CAR com base na ligação à proteína de fusão BCMA-Fc recombinante por citometria de fluxo. Uma maior percentagem de células T CD4+ e CD8+ transduzidas usando as sequências otimizadas, CAR de BCMA-52-LS-O/SSE e CAR de BCMA-55-LS-O/SSE, expressou o CAR anti-BCMA na superfície, em comparação com as transduzidas para expressar o mesmo CAR correspondente através do polinucleotídeo que possui a sequência de partida (não SSE). Os dados representativos são menciondos na FIG 2 e na Tabela E5 abaixo.

Tabela E5. Percentagem de células T CD4+ e CD8+ expressando CAR anti-BCMA

	BCMA-25	**BCMA-25-O/SSE**	**BCMA-52**	**BCMA-52-O/SSE**	**BCMA-55**	**BCMA-55-O/SSE**
células T CD4+	17,9	64,9	36,4	69,6	44,1	50,2
células T CD8+	17,7	61,7	31,8	62,4	36,5	43,4

[00832] Vários volumes de preparações virais contendo vetores lentivirais que codificam construções de CAR, CAR de BCMA-23-LS, CAR de BCMA 26-LS, CAR de BCMA 55-LS e CAR de BCMA 55-LS-O/SSE, foram utilizados para transduzir 500.000 células T humanas

primárias derivadas do doador e a eficiência de transdução foi comparada. A percentagem de transdução de células T foi aumentada após a transdução por sequências otimizadas (FIG. 3, círculos) em comparação com as sequências de partida (FIG. 3, triângulos).

Exemplo 6: Caracterização dos scFvs BCMA-52 e BCMA-55

A. Manchamento de Tecidos por Imuno-histoquímica

[00833] As células e tecidos que expressam níveis variáveis de BCMA foram avaliados por imuno-histoquímica quanto à ligação de anticorpos anti-BCMA exemplares. Domínios de ligação (scFvs) de CARs direcionados a BCMA humano exemplares, que foram fundidos com um peptídeo da região Fc de IgG1 de camundongo, foram avaliados quanto à ligação de células e tecidos por imuno-histoquímica.

B. Avaliação de Cinéticas de Ligação

[00834] Um CAR com um domínio de ligação ao scFv derivado de BCMA-55, um espaçador de articulação C_H2-C_H3 derivado de IgG modificado, um domínio de transmembrana CD28 e endodomínio 41BB e CD3zeta foram expressos em uma linhagem de célula T Jurkat. Cinéticas de ligação pelo CAR a BCMA-hFc humano recombinante (rhBCMA hFc) foram avaliadas usando um ensaio de exclusão de cinética. A afinidade da ligação de uma proteína de fusão Fc contendo a porção scFv do CAR (scFv-Fc) à proteína de fusão BCMA humana recombinante também foi avaliada usando um ensaio com base de Biacore. Nestes estudos, a K_D para ligação pela fusão de CAR e scFv-Fc, respectivamente, foi observada ser de aproximadamente 1 nM e 10 nM.

[00835] Em outro experimento, células Jurkat foram transduzidas com um polinucleotídeo que codifica um CAR com um domínio de ligação ao scFv derivado de BCMA-55 e foram cultivadas a uma densidade de ~ 2 x 10^6. As células foram colhidas e centrifugadas a 1500g durante 15 minutos a 4°C. A pélete celular foi lavada e as células foram ressuspensas e serialmente diluídas em rhBCMA hFc biotinilado a

20 nM ou 1 nM (também referido neste ensaio como o parceiro de ligação constante (CBP)). Após equilíbrio, as células foram centrifugadas e os sobrenadantes foram colhidos para análise de exclusão cinética KinExa. Em síntese, os sobrenadantes de célula Jurkat equilibradas que expressam CAR de BCMA-55-LS O/SSE contendo rhBCMA hFc foram fluidos sobre uma célula de fluxo de conta de estreptavidina para capturar rhBCMA hFc biotinilado livre. O rhBCMA foi então detectado usando um anticorpo anti-hBCMA secundário que foi fluorescentemente marcado. A absorvância do rhBCMA hFc detectado foi registrada para cada amostra e plotada contra o número de células em cada diluição (Darling (2004) Assay Drug. Dev., 2: 647-657). Neste estudo, o K_D para a interação das células que expressam CAR de BCMA-55-LS-O/SSE que se ligam a rhBCMA hFc neste ensaio foi determinado ser de aproximadamente 1,46 nM, e o nível de expressão (EL) foi determinado ser de aproximadamente de 146,500 CARs por célula Jurkat que expressa CAR.

C. Seletividade de scFv-Fc de BCMA-55

[00836] Um ensaio de disposição de proteoma da membrana (MPA) foi usado para avaliar a especificidade de ligação do domínio de ligação derivado de BCMA-55, usando uma proteína de fusão scFv-Fc. As interações de BCMA-55-Fc com células HEK293 que expressam mais de 4400 proteínas extracelulares humanas únicas, representando mais de 85% do proteoma extracelular humano e uma proteína fluorescente foram avaliadas usando a plataforma Retrogenix™. A proteína fluorescente foi detectada para verificar a transfecção, e CTLA4-Fc (testado a 0,2 µg/mL), contendo um Fc correspondente, também foi usado para analisar quanto a CD86 como controle positivo. Uma avaliação inicial envolveu um ensaio de ligação de scFv para BCMA-55-scFv contra todo o painel de proteínas. Uma análise da confirmação de acompanhamento foi então realizada novamente testando a interação de

BCMA-55-Fc com um subconjunto de hits potenciais identificados em análise inicial. O BCMA foi identificado como o único *hit* forte, específico nesse ensaio, consistente com a conclusão de que esse domínio de ligação é altamente seletivo para o BCMA em relação a outras proteínas extracelulares. Foi observado algum sinal de nível baixo para a catepsina G (CTSG), mas foi observado não conferir atividade funcional (veja, Exemplo 16).

Exemplo 7: Avaliação funcional *in vitro* de células T modificadas para expressar vários receptores de antígeno quimérico anti-BCMA (CARs)

[00837] As células T humanas geneticamente modificadas que expressam vários CARs anti-BCMA exemplares foram avaliadas *in vitro* após cocultura com células alvo expressando BCMA. As células T foram transduzidas com CAR de BCMA-52-LS, CAR de BCMA-55-LS, CAR de BCMA-52-LS-O/SSE ou CAR de BCMA-55-LS-O/SSE). As respostas foram comparadas com as células expressando CAR anti-BCMA de referência como controle positivo ou células com processamento simulado como controle negativo.

A. Atividade citolítica contra células alvo

[00838] As células alvo expressando BCMA foram incubadas com células T que expressam o CAR de BCMA-52-LS, o CAR de BCMA-55-LS ou um CAR anti-BCMA de referência em uma relação de efetor para alvo (E:T) de 5:1, 2,5:1, 1,25:1 e 0,65:1. Como um controle, as células alvo foram incubadas com células T não expressando um CAR (controle simulado). Especificamente, células K562 transduzidas por BCMA (K562/BCMA, $BCMA^{alto}$) ou células RPMI 8226 (linhagem de célula de mieloma múltiplo humano $BCMA^{baixo}$) foram usadas como alvos para lise. Células alvo foram marcadas com NucLight Red (NLR) para permitir o rastreamento de células alvo por microscopia. A atividade citolítica foi avaliada medindo-se a perda de células alvo viáveis

durante um período entre 24 e 72 horas, como determinado por sinal fluorescente vermelho (usando o Sistema de Análise de Células Vivas IncuCyte®, Essen Bioscience). A percentagem de lise (% de lise) foi normalizada para a lise que ocorreu em células alvo incubadas com células T processadas por simulação. Como mostrado na FIG. 4A, células T de expressão de CAR anti-BCMA exibiram atividade citolítica específica de antígeno contra células BCMA+. A magnitude da lise celular diferiu dependendo da linhagem de célula particular e CAR.

[00839] Em um experimento separado, a atividade citolítica foi testada com células alvo RPMI 8226 a uma relação de E:T de 3:1. Como mostrado na **FIG. 4B,** células expressando BCMA-52-LS- e BCMA-55-LS-CAR exibiram aproximadamente 70% de lise, normalizados para a lise por células processadas por simulação não expressando um CAR, enquanto as células que expressam o CAR contendo o anticorpo de ligação ao anticorpo anti-BCMA de referência mostrou aproximadamente 50% de lise. Desse modo, os resultados mostraram que a atividade citolítica de células modificadas para expressar BCMA-52- ou BCMA-55-CARs era similar a, ou maior do que aquela do CAR contendo o domínio de ligação de referência.

[00840] Para comparar a atividade citolítica de células T modificadas com o mesmo CAR codificado por uma construção CAR não modificada ou uma construção CAR otimizada, as células T foram modificadas para expressar um CAR anti-BCMA usando um vetor viral contendo uma construção de polinucleotídeo não modificada (CAR de BCMA-52- LS e CAR de BCMA-55-LS) ou uma construção polinucleotídica otimizada (CAR de BCMA-52-LS-O/SSE e CAR de BCMA-55-LS-O/SSE). A atividade citolítica das células modificadas foi testada substancialmente como descrito acima. As células T de expressão de CAR foram incubadas com células alvo, células K562-BCMA, RPMI 8226, MM1.S (linhagem de célula de mieloma múltiplo humano

BCMA^{med}) ou células OPM2 (linhagem de célula de mieloma múltiplo humano BCMA^{med}), células alvo, em uma relação de E:T de 3:1. Como mostrado na **FIG. 4C** e **FIG. 4D**, as células expressando CAR transduzidas com uma construção CAR CO/SSE exibiram maior atividade citolítica em comparação com as células transduzidas com a correspondente construção não modificada.

B. Liberação de Citocina

[00841] A liberação de citocina foi avaliada após incubação das várias células expressando CAR anti-BCMA com células alvo expressando antígeno.

[00842] As células alvo expressando BCMA, células K562/BCMA ou RPMI 8226, foram incubadas com células T que expressam o CAR de BCMA-52-LS, CAR de BCMA-55-LS ou um CAR anti-BCMA contendo domínio de ligação de referência em uma relação de E:T de 5:1, 2,5:1, 1,25:1 ou 0,6:1. Como controle, as células alvo foram incubadas com células T não expressando um CAR (controle simulado). As células cocultivadas foram incubadas durante cerca de 24 horas e, em seguida, os sobrenadantes foram coletados para medição de IFN-*y*, TNF-α e IL-2, utilizando um imunoensaio de citocinas multiplex. Como mostrado na **FIG. 5A**, as células T de expressão de CAR anti-BCMA testadas produziram citocinas após estimulação do antígeno.

[00843] Para avaliar a produção de citocinas dependentes de antígeno de células T modificadas com o mesmo CAR codificado por uma construção CAR não modificada ou uma construção CAR otimizada, as células T foram modificadas para expressar um CAR anti-BCMA usando um vetor viral contendo uma construção de polinucleotídeo não modificada (CAR de BCMA -52-LS e CAR de BCMA-55-LS) ou uma construção polinucleotídica otimizada (CAR de BCMA-52-LS-O/SSE e CAR de BCMA-55-LS-O/SSE). As células T de expressão de CAR foram incubadas com células alvo, ou células K562/BCMA, RPMI

8226, células MM1S (linhagem de célula de mieloma múltiplo humano $BCMA^{med}$) ou células OPM2 (linhagem de célula de mieloma múltiplo humano $BCMA^{med}$), em uma relação de E:T de 3:1, 1,5:1, 0,75:1 e 0,375:1. A produção de citocinas IFN-γ, TNF-α e IL-2 foi avaliada como descrito acima. Como mostrado na **FIG. 5B**, observou-se que as células expressando CAR transduzidas usando construções otimizadas O/SSE exibem maior produção de citocinas em comparação com células transduzidas com a correspondente construção não modificada (de partida).

C. Atividade citolítica, liberação e proliferação de citocinas em resposta a alvos que expressam diferentes níveis de antígeno em suas superfícies.

[00844] A atividade citolítica, a liberação e proliferação de citocinas, foram avaliadas após a incubação de células T de expressão de CAR de BCMA-55-LS-O/SSE com células expressando BCMA que expressavam diferentes níveis de BCMA. Toda a atividade foi avaliada na presença ou ausência de BCMA solúvel.

[00845] Uma relação de 1: 1 de células T primárias CD4+ e CD8+, colhidas de dois doadores humanos (D#1 e D#2), foi estimulada com contas CD3/CD28 e transduzida com um vetor lentiviral para expressar de maneira estável o CAR de BMCA-55. As células transduzidas foram cultivadas na presença de células alvo expressando BCMA a uma relação de E:T de 1:3, 1: 1 ou 3:1. As células T processadas por simulação dos mesmos doadores também foram misturadas com as células alvo para uso como controle. As células alvo BCMA+, Daudi, RPMI-8226 e K562-BCMA, exibiram diferentes níveis de densidade de antígeno de BCMA da superfície (densidade de antígeno: Daudi (<1000 moléculas/célula de BCMA) <RPMI-8226 <K562-BCMA) e foram manchadas com succinimidil éster de carboxifluoresceína (CFSE) antes da incubação com as células T. Um número igual de células alvo negati-

vas, que não expressam BCMA e manchadas com violeta de traço celular (CTV), também foram incluídas nas culturas com as células T e células alvo BCMA+. Após uma incubação de 24 horas, as células alvo BCMA+ vs BCMA restantes foram medidas por citometria de fluxo, e o grau de lise das células alvo, indicativo de citotoxicidade, foi avaliado.

[00846] As células T CAR de BCMA-55-LS-O/SSE exibiram atividade citolítica similar quando cultivadas com células alvo, independentemente dos níveis de expressão de BCMA (FIG. 6). Além disso, resultados similares foram observados para células alvo (NCI-H929) expressando mais de 100.000 moléculas por célula. As células T processadas por simulação não mostraram atividade contra nenhuma das linhagens de célula alvo BCMA+. As células alvo negativas para a expressão de BCMA não foram lisadas pelas células T CAR de BCMA-55-LS-O/SSE de qualquer um dos doadores testados (dados não mostrados).

[00847] Os sobrenadantes após a incubação foram analisados quanto às citocinas acumuladas de IFN-γ, TNF-α e IL-2. Os dados foram consistentes com a conclusão de que as células T CAR de BCMA-55-LS-O/SSE liberaram uma gama de citocinas após o envolvimento com células alvo expressando BCMA; com o nível de citocinas liberadas geralmente correspondendo ao aumento do nível de antígeno (isto é, Daudi < RPMI 8226 < K562-BCMA). Os resultados para IFN-γ são mostrados na **FIG. 7**; dados similares foram observados para TNF-α e IL-2 (dados não mostrados). As células T CAR BCMA-55-LS-O/SSE não liberaram citocinas em resposta a alvos negativos de BCMA, nem expressaram citocinas sem quaisquer células alvo presentes, demonstrando especificidade para as células alvo BCMA+ e falta de sinalização tônica.

[00848] A atividade de células T de expressão de CAR de BCMA-55-LS-O/SSE na presença versus ausência de BCMA solúvel foi avali-

ada. As células T de expressão de CAR de BCMA-55-LS-O/SSE foram cocultivadas com células tumorais RPMI-8226, com BCMA-Fc recombinante ou com sobrenadante de cultura celular derivado de células de mieloma múltiplo NCI-H929 (linhagem de célula secretora de BCMA, o sobrenadante contendo BCMA solúvel). Nem a lise de células tumorais, nem a produção de citocinas foram observadas ser afetadas por qualquer uma das concentrações de BCMA solúvel derivado de NCI-H929 (até 1000 ng/mL). Tanto a lise de células tumorais quanto a produção de citocina foram apenas minimamente diminuídas em níveis fisiológicos igualmente altos de BCMA recombinante.

[00849] A proliferação em resposta ao BCMA foi medida em células T de expressão de CAR de BCMA-55-LS-O/SSE e células T processadas por simulação. As células T transduzidas foram marcadas com violeta de traço celular (CTV) e cultivadas na presença de células alvo positivas para BCMA, células alvo negativas para BCMA ou nenhuma célula, em um relação de efetora para alvo (E:T) de 1: 1, durante 72 horas. A proliferação foi medida por citometria de fluxo. A proliferação de células T (células T CD4+ e CD8+) foi observada apenas para células T de expressão de CAR de BCMA-55-LS-O/SSE em resposta à incubação com células alvo positivas para BCMA.

D. Células T transduzidas colhidas de doadores saudáveis e um paciente com mieloma

[00850] As células T modificadas para expressar CAR de BCMA-55-LS-O/SSE coletadas de pacientes com mieloma múltiplo foram comparadas àquelas derivadas de doadores humanos saudáveis após uma incubação de 24 horas com células alvo BCMA+ e BCMA-K562. As células T não expressando um CAR também foram avaliadas como um controle negativo. As células CAR T derivadas de pacientes com mieloma múltiplo demonstraram atividades similares de expressão, expansão e específicas de antígeno em comparação com as células

que expressam a CAR derivadas de doadores humanos saudáveis.

Exemplo 8: CARs anti-BCMA com diferentes espaçadores.

[00851] Construções de polinucleotídeo que codificam CARs anti-BCMA foram geradas que continham diferentes regiões espaçadoras entre os segmentos scFv e de transmembrana do polipeptídeo de CAR codificado. Especificamente, foram gerados CARs contendo: (1) um espaçador derivado de uma região de articulação de IgG (por exemplo, BCMA-5-SS, BCMA-9-SS, BCMA-9-SS, BCMA-18-SS, BCMA-23-SS, BCMA-25 -SS, BCMA-26-SS, BCMA-52-SS, BCMA-55-SS e Referenc1 (V_H / V_L)-SS); ou (2) um espaçador curto derivado do ectodomínio de CD28 (por exemplo, BCMA-52-SCD28 e BCMA-55-SCD28). As células T que expressam tais CARs contendo espaçador foram comparadas às células T transduzidas com construções polinucleotídicas que codificam CARs exemplares que contêm espaçadores, como descrito no Exemplo 3 (por exemplo, BCMA-1-LS, BCMA-5-LS, BCMA-9-LS, BCMA-18 -LS, BCMA-23-LS, BCMA-25-LS, BCMA-26-LS, BCMA-27-LS, BCMA-52-LS, BCMA-55-LS e Reference1 (V_H / V_L)-LS).

[00852] As células expressando CAR foram avaliadas quanto à atividade citolítica, monitorando a lise de células alvo de mieloma múltiplo humano de OPM2 cultivadas com células T de expressão de CAR, em uma relação de efetoras para alvo (E:T) de 1,25:1 e 0,65:1. Células que não expressaram um CAR (simulação) foram usadas como um controle negativo. A atividade citolítica foi avaliada como descrito no Exemplo 7. Para a maioria das células que expressam o CAR, a lise da célula alvo foi maior para as células modificadas para expressar um CAR contendo um espaçador de articulação de C_H2-C_H3 em comparação com as células modificadas com um CAR contendo um espaçador mais curto (FIG. 8).

Exemplo 9: Avaliação de Agentes sobre a Atividade de Bloqueio de Atividade de CAR Anti-BCMA

[00853] A função de células expressando CAR anti-BCMA foi avaliada após incubação com células alvo expressando BCMA e BCMA solúvel ou outras proteínas. A atividade citolítica, e a produção de citocinas foram avaliadas substancialmente como descrito no Exemplo 7.

A. Atividade Citolítica

1. Células alvo recombinantes solúveis BCMA (rBCMA) - OPM2

[00854] As células T de expressão de CAR anti-BCMA, CAR de BCMA-52-LS, CAR de BCMA-55-LS ou CAR contendo o domínio de ligação de referência, foram incubadas com células alvo de OPM2 em uma relação de E:T de 5:1 na presença de BCMA-Fc solúvel a 0, 0,3, 3, 30 ou 300 ng/mL. Como mostrado na **FIG. 9A** atividade citolítica de células T que expressam o CAR contendo o domínio de ligação de referência ou CAR de BCMA-52-LS foram substancialmente reduzidas na presença de 3 ng/mL ou mais de BCMA-Fc, no entanto, a atividade citolítica de células expressando o CAR de BCMA-55-LS não foi bloqueada pela presença de até 300 ng/mL de BCMA-Fc.

[00855] Em outra experiência, células T de expressão de CAR anti-BCMA (CAR de BCMA-1-LS, CAR de BCMA-9-LS, CAR de BCMA-23-LS, CAR de BCMA-25-LS, CAR de BCMA-26-LS, CAR de BCMA-26-LS, CAR de BCMA- 55-LS e Referência 1 (V_H/V_L) -LS CAR) foram incubadas com células alvo de OPM2 em uma relação de E:T de 5:1 na presença de BCMA-Fc solúvel em concentrações de 0, 7,8, 15,6, 31,3, 62,5, 125, 250, 500 e 1000 ng/mL. Como mostrado na **FIG. 9B** a atividade citolítica das células expressando BCMA-55-CAR não foi bloqueada pela presença de BCMA-Fc em nenhuma das concentrações testadas; no entanto, a presença de concentrações variáveis de BCMA-Fc bloqueou a atividade de células expressando outros CARs anti-BCMA em diferentes extensões.

2. Sobrenadante de Linhagem de célula de Mieloma Múltiplo (H929) - células alvo de OPM2

[00856] As células T de expressão de CAR anti-BCMA eliminadas do sítio de união, otimizadas (O/SSE), CAR de BCMA-52-LS-O/SSE, CAR de BCMA-55-LS-O/SSE ou CAR contendo o domínio de ligação de referência, foram incubadas com células alvo de OPM2 a uma relação de E:T de 5:1 na presença de 0, 111, 333 e 1000 ng/mL de sobrenadante de cultura da linhagem de célula de mieloma múltiplo de H929. A concentração de BCMA solúvel foi quantificada do sobrenadante H929 por ELISA. Como mostrado na FIG. 10A a atividade citolítica das células expressando CAR de BCMA-52-LS-O/SSE, CAR de BCMA-55-LS-O/SSE ou CAR de Referência não foi bloqueada pela presença do sobrenadante H929.

3. BCMA recombinante solúvel (rBCMA) e Sobrenadante H929 – células alvo RPMI-8226

[00857] Em um estudo adicional, células T de expressão de CAR de BCMA-55-LS-O/SSE eliminadas no sítio de ligação, otimizadas (O/SSE), foram incubadas com células alvo tumorais RPMI-8226 em uma relação de E:T de 3:1 na presença de 0, 111, 333 e 1000 ng/mL de BCMA solúvel de sobrenadante de cultura da linhagem de célula de mieloma múltiplo de H929 (BCMA solúvel quantificado por ELISA) ou BCMA-Fc. A atividade citolítica das células expressando CAR de BCMA-52-LS-O/SSE, CAR de BCMA-55-LS-O/SSE ou CAR de Referência não foi bloqueada pela presença do sobrenadante H929.

4. Fator de Ativação de Células B (BAFF)

[00858] As células T de expressão de CAR anti-BCMA expreeliminadas no sítio de ligação, otimizadas (O/SSE), CAR de BCMA-52-LS-O/SSE, CAR de BCMA-55-LS-O/SSE ou CAR de referência, foram incubadas com células alvo de OPM2 a uma relação de E:T de 5:1 na presença de 0, 1, 10, 100 e 1000 ng/mL de fator de ativação de células B recombinantes (BAFF), um ligante para BCMA. Como mostrado na **FIG. 10B**, a atividade citolítica das células T de expressão de CAR de

BCMA-52-LS-O/SSE, CAR de BCMA-55-LS-O/SSE ou CAR de Referência não foram bloqueadas pela presença de BAFF.

B. Liberação de Citocina

1. BCMA-Fc

[00859] As células T de expressão de CAR anti-BCMA, CAR de BCMA-52-LS, CAR de BCMA-55-LS ou LS CAR de Referência, foram incubadas com células alvo de OPM2 em uma relação de E:T de 5:1 na presença de BCMA solúvel. As células -Fc em 0, 111, 333 e 1000 ng/mL. Células T não expressando um CAR (simulado) também foram avaliadas. O acúmulo de citocinas de IFN-γ, TNF-α e IL-2 em sobrenadante foi avaliado. Como mostrado na **FIG. 11A**, o acúmulo de citocinas em culturas contendo células T que expressam o CAR de Referência ou BCMA-52-CAR foi substancialmente reduzido na presença de 111 ng/mL ou mais de BCMA-Fc, no entanto, menos redução em acúmulo de citocinas foi observada em culturas que contêm células T expressando BCMA-55-CAR na presença de BCMA-Fc solúvel em todas as concentrações testadas.

2. Sobrenadante de Linhagem de célula de Mieloma Múltiplo (H929)

[00860] As células T de expressão de CAR anti-BCMA, CAR de BCMA-52-LS, CAR de BCMA-55-LS ou LS CAR de Referência, foram incubadas com células alvo de OPM2 em uma relação de E:T de 5:1 na presença de 0, 111, 333 e 1000 ng/mL de sobrenadante de cultura de uma linhagem de célula de mieloma múltiplo de H929. O acúmulo de citocinas em culturas contendo células T expressando BCMA-52-CAR, BCMA-55-CAR ou Reference CAR não foi bloqueado pela presença do sobrenadante H929 (FIG. 11B)

Exemplo 10: Efeito antitumoral de células T de expressão de CAR anti-BCMA após transferência adotiva *in vivo* em modelo animal

[00861] Os efeitos antitumorais de células T humanas primárias ex-

pressando CAR anti-BCMA modificadas exemplares foram avaliados por monitoramento de tumores após a transferência adotiva de células em modelos animais portadores de tumor, incluindo o modelo de camundongo de xenoenxerto de mieloma múltiplo humano de OPM2 (modelo ortotópico de medula óssea) e modelo de camundongo de xenoenxerto de mieloma múltiplo humano RPMI 8226 (modelo de implante subcutâneo).

A. Modelo de OPM2 (Ortópico/Medula Óssea)

[00862] Camundongos NOD.Cg.Prkdc^{scid}IL2rg$^{tm/Wjl}$/SzJ (NSG) foram injetados por intravenosamente (i.v.) com 2 x 10^6 células OPM2 (mieloma múltiplo) transfectadas com vaga-lume luciferase (OPM2-ffluc) no dia 14, após enxerto de tumor, os camundongos receberam uma única injeção intravenosa (i.v.) de células T anti-BCMA CAR expressando (O/SSE) CAR de BCMA-23-LS-O/SSE, CAR de BCMA-26-LS-O/SSE ou BCMA-55-LS-CAR O/SSE eliminadas de sítio de ligação, otimizados. As células T de expressão de CAR anti-BCMA foram administradas em uma dose de 1 x 10^6 (dose baixa, n = 8) ou 3 x 10^6 (dose alta, n = 8) células T de expressão de CAR por camundongo e cada condição repetida para células T de expressão de CAR derivadas de dois diferentes doadores. Como um controle, aos camundongos foram administradas células não expressando um CAR (simulado, n = 8) ou não foram tratadas (n = 3). A sobrevivência e a carga tumoral foram avaliadas durante 90 dias.

[00863] A atividade antitumoral das células expressando CAR adotivamente transferidas (CAR-T) foi monitorada por imagem de bioluminescência a cada 3 a 6 dias após a administração de células CAR-T durante o período do estudo. Para imageamento por bioluminescência, os camundongos receberam injecções intraperitoneais (i.p.) de substrato de luciferina (CaliperLife Sciences, Hopkinton, MA) ressuspensas em PBS (15 µg/g de peso corporal). Os camundongos foram anestesi-

ados e imageados essencialmente como descrito no WO2015/095895. O fluxo total (fóton/s) foi determinado em cada momento. Para os camundongos tratados com controle negativo, os animais foram sacrificados entre 19 e 23 dias após a administração das células CAR-T, devido à alta carga tumoral. Resultados representativos de uma célula T expressando o CAR derivado do doador são mostrados na **FIG. 12A**.

[00864] Como mostrado na **FIG. 12A**, para todos os camundongos tratados, o tumor em camundongos que receberam células T processadas por simulação ou nenhuma célula T continuou a se desenvolver ao longo do estudo. Em comparação com os camundongos de controle, os camundongos que receberam uma transferência adotiva de células T modificadas para expressar CAR de BCMA-23-LS-O/SSE, CAR de BCMA-26-LS-O/SSE ou CAR de BCMA-55-LS-O/SSE foram observados geralmente ter um menor grau sinal de bioluminescência, indicando uma redução no desenvolvimento do tumor ao longo do tempo e/ou um menor grau de desenvolvimento do tumor nos animais tratados. O efeito sobre o desenvolvimento do tumor foi maior com a dose mais alta de células expressando CAR anti-BCMA para os CARs anti-BCMA testados exemplares.

[00865] A sobrevivência dos camundongos tratados como descrito acima foi avaliada e comparada até o dia 79 após a infusão de células T de expressão de CAR. Curvas de sobrevivência representativas, método de Kaplan-Meier (GraphPad Prism 7.0, GraphPad Software, La Jolla), de um doador são mostradas na **FIG. 12B**. Como mostrado, as células T CAR anti-BCMA testadas nas doses baixa e alta resultaram em maior percentual de sobrevivência de camundongos em comparação com os camundongos que não receberam tratamento ou células T processadas por simulação. Os camundongos também foram avaliados quanto à apresentação de sinais clínicos associados com a carga tumoral, incluindo paralisia dos membros traseiros (HLP), perda de pe-

so corporal superior a 20% (> 20% de BWL) e doença do enxerto contra o hospedeiro (GvHD). O número de camundongos com esses sinais clínicos foi reduzido em comparação com os camundongos que não receberam tratamento ou células T simuladas.

B. Modelo RPMI-8226 (Subcutâneo)

[00866] Camundongos NOD.Cg.PrkdcscidIL2rgtm1Wjl/SzJ (NSG) foram injectados por via subcutânea com células RPMI 8226 (plasmocitoma de sangue periférico). No dia 27, os camundongos foram randomizados em grupos com base em um volume de tumor médio mínimo aproximadamente de 130 mm^3. No dia 29, os camundongos receberam uma única injeção intravenosa (i.v.) de células T humanas primárias (CD4+ e CD8+) modificadas para expressar CAR de BCMA-23-LS-O/SSE, CAR de BCMA-26-LS-O/SSE ou CAR de BCMA-55-LS-O/SSE eliminados no sítio de união, otimizado (O/SSE) em uma dose de 1 x 10^6 (dose baixa, n = 8) ou 3 x 10^6 (dose alta, n = 8) células T de expressão de CAR. Cada condição foi repetida para células T de expressão de CAR derivadas de dois diferentes doadores. Os camundongos aos quais foram administradas células que foram processadas por simulação e camundongos não tratados foram usados como controles negativos. O volume do tumor foi medido por compassos de calibre duas vezes por semana até o dia 152 após a transferência de células T CAR e os camundongos foram eutanisados quando moribundos, 20% de perda de peso ou quando o volume do tumor excedeu a 1500 mm^3. As curvas de sobrevivência foram plotadas até o dia 108 após a transferência de células T CAR usando o método Kaplan-Meier (GraphPad Prism 7.0, GraphPad)

[00867] Resultados representativos para o desenvolvimento do tumor e sobrevivência de células T de expressão de CAR derivadas de um doador são mostrados nas FIGs. 13A e 13B, respectivamente. Como mostrado na **FIG. 13A**, o tumor continuou a se desenvolver ao

longo do estudo após a transferência adotiva de células de controle negativo ou em camundongos que não receberam tratamento. Em comparação com os camundongos de controle, os camundongos que receberam uma transferência adotiva de células T modificadas para expressar CAR de BCMA-23-LS-O/SSE, CAR de BCMA-26-LS-O/SSE ou CAR de BCMA-55-LS-O/SSE mostraram um volume tumoral substancialmente reduzido após receber a dose baixa ou alta de células T que expressam o CAR **(FIG. 13A)**. Neste modelo, os camundongos aos quais foram administradas ambas as doses testadas de células T CAR anti-BCMA exibiram regressão completa do desenvolvimento do tumor 20 dias após a transferência de células T CAR, que continuou durante toda a duração da avaliação do estudo mostrada na **FIG. 13A**.

[00868] A percentagem de sobrevivência dos camundongos aos quais foram administradas células T de expressão de CAR anti-BCMA foi também substancialmente maior que os grupos de controle **(FIG. 13B)**. Aos 108 dias após a infusão de células T CAR, dois animais tinham perdido a eliminação pós-tumoral no grupo tratado com a dose alta de células T de expressão de CAR de BCMA-26-LS-O/SSE, embora isso provavelmente tenha sido causado pelos sintomas da doença do enxerto versus hospedeiro (DECH) neste modelo. Todos os outros camundongos tratados com células T CAR permaneceram vivos até 108 dias após a administração de células T CAR.

[00869] A presença de células T CAR+ no sangue foi monitorada para avaliar a farmacocinética das células T de expressão de CAR nos camundongos tratados. Os 8 camundongos de cada grupo de tratamento foram divididos em 2 grupos de 4 camundongos. O sangue foi coletado semanalmente, por sangramento retro-orbital, alternando-se entre os 2 grupos, de modo que cada camundongo fosse sangrado a cada duas semanas durante 4 semanas após a administração das células T CAR (isto é, nos dias 7, 14, 21 e 28 após administração de cé-

lula T CAR). O sangue coletado foi analisado quanto ao número de células T de expressão de CAR, conforme determinado utilizando um anticorpo contra o marcador substituto ou células T BCMA-Fc e não CAR, solúveis, por µL de sangue por citometria de fluxo (FlowJo software, Treestar Inc. Ashland, OR).

[00870] O número de células T CD4+ e CD8+ por µL de sangue nos dias 7, 14, 21 e 28 é mostrado na **FIG. 14A** e **FIG. 14B**, respectivamente, para um doador e na **FIG. 15A** e **FIG. 15B**, respectivamente, para o segundo doador. Como mostrado, a expansão do CAR-T ocorreu em grupos de doses alta e baixa nas células T CD4+ e CD8+, com expansão máxima ou de pico observada no dia 14 após a transferência de células CAR T para ambos os doadores. Em todos os tempos avaliados após a transferência de células CAR-T, um número maior de células T CAR+ CD8+ foi observado em comparação com as células T CAR+ CD4+ para ambos os doadores (compare as **FIG. 14A** e **FIG. 14B** ou **FIG. 15A** e **FIG. 15B**). Células T modificado para expressar CAR de BCMA-55-LS-O/SSE exibiram maior expressão de CAR em comparação com células T de expressão de CAR de BCMA-23-LS-O/SSE e construções de CAR de BCMA-26-LS-O/SSE, que exibiram expressão comparável entre si. Esses resultados demonstram que as células T de expressão de CAR de BCMA-55-LS podem ser identificadas circulando no sangue durante a depuração do tumor.

Exemplo 11: Avaliação de sinais através do receptor antigênico quimérico anti-BCMA (CAR) em um sinal repórter de Nur77-tdTomato em Linhagem de Célula Repórter

[00871] Foi gerada uma linhagem de célula repórter de célula T Jurkat estável exemplar contendo um repórter de inserção de Nur77, onde as sequências de ácido nucleico que codificam a molécula repórter foram inseridas no locus Nur77 endógeno por meio de reparo dependente da homologia (HDR). O receptor de hormônio nuclear órfão

Nur77 (também chamado Nr4a1) é um gene de resposta precoce imediata induzida pela ativação do sinal do receptor de células T e/ou por meio de moléculas que contêm *motif* de ativação com base em tirosina imunorreceptora (ITAM). A linhagem de célula repórter Nur77 foi usada para avaliar a ativação de células T em células modificadas por CAR, uma vez que Nur77 é um produto de gene procece imediato em linfócitos T; a transcrição é iniciada especificamente a jusante da sinalização de CD3 zeta e não é influenciada por sinais mediados por citocina ou TLR. Em um clone de célula T Jurkat E6-1 (ATCC® TIB-152™), a sequência de ácido nucleico que codifica uma proteína fluorescente vermelha (RFP; tal como a proteína fluorescente tdTomato) foi direcionada para integração em estrutura com o gene Nr4a1 endógeno (Nur77) no éxon final, antes do códon de interrupção e após um elemento T2A de "auto-clivagem" (sequência mencionada em SEQ ID NO: 686 ou 687, codificando sequência polipeptídica mencionada em SEQ ID NO: 631, 653 ou 654), para permitir a coexpressão de RFP como um repórter de expressão de Nur77, introduzindo uma ruptura genética usando edição de genes e direcionando um transgene para integração em um sítio próximo à ruptura genética por reparo dependente de homologia (HDR). A linhagem de célula repórter Nur77-tdTomato foi modificada para expressar vários receptores de antígeno quimérico anti-BCMA, e a expressão repórter foi avaliada.

[00872] Os vetores virais contendo polinucleotídeos que codificam os seguintes receptores de antígeno quimérico anti-BCMA (CARs), descritos no Exemplo 3, foram introduzidos na linhagem de células T Jurkat do repórter Nur77-tdTomato: CAR de BCMA-55-LS-O/SSE, CAR de BCMA-26-LS-O/SSE, CAR de BCMA-23-LS-O/SSE e CAR de BCMA-25-LS-O/SSE. As células repórter expressando CAR anti-BCMA foram avaliadas quanto à atividade de sinalização de Nur77 em resposta a quantidades crescentes de BCMA recombinante ligado à

placa ou em resposta a linhagens de célula de mieloma múltiplo exemplares após 20 horas de cocultura.

A. Sinalização de Nur77 em resposta ao BCMA recombinante ligado à placa

[00873] As células repórteres transduzidas com um vetor viral codificando CAR de BCMA-55-LS-O/SSE foram incubadas por 6 horas em placas de cultura celular de 96 cavidades que foram revestidas durante a noite com concentrações variáveis (0,008 µg/mL, 0,04 µg/mL, 0,2 µg/mL, 1 µg/mL e 5 µg/mL) de polipeptídeo de fusão BCMA-Fc (BCMA humano solúvel fundido em seu C-terminal a uma região Fc de IgG). Um polipeptídeo Fc recombinante foi usado como um controle (Controle Fc). Como mostrado na **FIG. 16A**, foi observado um aumento dependente da dose em expressão de tdTomato após a estimulação de células repórteres expressando CAR anti-BCMA com antígeno recombinante.

[00874] Em outro estudo, as células repórter modificadas para expressar CAR de BCMA-55-LS-O/SSE, CAR de BCMA-26-LS-O/SSE, CAR de BCMA-23-LS-O/SSE e CAR de BCMA-25-LS-O/SSE foram incubadas com dez (10) diluições seriais de 2 vezes de BCMA-Fc. As células repórter que expressam um CAR anti-CD19 foram usadas como controle não alvo. Foi determinada a percentagem de células que expressam o tdTomato na população de células que expressam o CAR (conforme determinado com base na expressão do marcador substituto). Como mostrado na **FIG. 16B**, foi observado um aumento dependente da dose em expressão de tdTomato após estimulação do antígeno recombinante. Nenhuma resposta à estimulação com BCMA-Fc foi observada pelas células repórteres de controle que expressam um CAR contra um antígeno não alvo.

B. Sinalização de Nur77 em resposta a linhagens de células de mieloma múltiplo

[00875] As células repórter transduzidas com um vetor viral que codifica CAR de BCMA-55-LS-O/SSE foram incubadas durante 20 horas com células NALM6, Daudi, RPMI-8226, MM1S, OPM2 e H929. Níveis diferentes de expressão de RFP foram observados dependendo da linhagem de célula que conferiu estimulação das células repórter de expressão de CAR anti-BCMA.

[00876] Para avaliar as quantidades de expressão de BCMA na superfície das linhagens de células de mieloma múltiplo usadas para estimular as células repórteres de expressão de CAR anti-BCMA, as células foram manchadas com anticorpo anti-BCMA humano (BioLegend, San Diego, CA), eventos de citometria de fluxo foram coletados em um citômetro de fluxo LSRFortessa™ (BD Biosciences, San Jose, CA) e os dados foram analisados com o software FlowJo (Treestar Inc., Ashland, OR). A densidade do antígeno BCMA (AD) foi determinada usando contas de contas de microesfera de IgG anti-camundongo Quantum™ Simply Celular® revestidas com o mesmo anticorpo BCMA anti-humano. As microesferas foram marcadas, e a capacidade de ligação do anticorpo BCMA foi calculada. Os resultados confirmaram a detecção de um parâmetro (níveis detectáveis do repórter) indicativo de atividade CAR específica em células repórter expressando CAR, quando incubadas com cada uma das várias células diferentes de expressão de BCMA, exibindo uma faixa de diferentes densidades de antígeno, e não quando incubadas com células alvo-negativas. O grau do sinal repórter RFP geralmente se correlaciona com os níveis de expressão de BCMA de superfície. Quando incubados com células nas quais foram observados níveis mais baixos de expressão de BCMA de superfície, as células repórter de expressão de CAR exibiram níveis mais baixos do repórter indicativo de atividade. Da mesma forma, as células repórter de expressão de CAR incubadas com linhagens de célula nas quais foram observados níveis mais altos de expressão de

BCMA de superfície exibiram níveis mais altos do repórter indicativo de atividade. Desse modo, observou-se que a densidade da expressão de BCMA na superfície das várias linhagens de célula de mieloma múltiplo se correlaciona com o nível de um parâmetro indicativo de atividade específica do antígeno das células repórteres que expressam o CAR de BCMA-55-LS-O/SSE, indicando que as células que expressam o CAR podem exibir atividade em várias densidades de antígeno e, em alguns aspectos, podem exibir atividade aumentada com níveis aumentados de antígeno.

Exemplo 12: Avaliação do sinal repórter de Nur77-tdTomato em linhagens de célula repórteres que expressam receptores de antígeno quimérico anti-BCMA (CARs) contendo espaçadores de diferentes comprimentos

[00877] A expressão do repórter em células modificadas para expressar CARs anti-BCMA contendo o mesmo domínio de ligação ao antígeno, mas espaçadores de diferentes comprimentos foi determinada após cocultura com células alvo. As células Jurkat Nur77-tdTomato, geradas como descrito no Exemplo 11, foram modificadas para expressar CAR de BCMA-55-LS-O/SSE (contendo um espaçador mais longo derivado de Articulação-C_H2-C_H3 de IgG modificado, mencionado na SEQ ID NO: 649) ou CAR de BCMA-55-SS (contendo um espaçador mais curto derivado da articulação de IgG4, mencionada em SEQ ID NO: 363). As células foram cocultivadas com células alvo de K562 expressando BCMA humano (BCMA-K562) em várias relações de E:T. As células repórter que expressam um CAR direcionado a um antígeno diferente (CAR anti-CD19) foram usadas como controle. Como mostrado na **FIG. 17**, observou-se que o nível de expressão do Nur77-tdTomato era diferente nos CARs anti-BCMA contendo diferentes comprimentos de espaçador, e foi observada uma resposta dependente da dose para estimulação com células alvo que expressavam

BCMA.

Exemplo 13: Avaliação da sinalização independente de antígeno (tônica) de diferentes receptores de antígeno quimérico anti-BCMA (CARs)

[00878] As células repórteres Nur77-tdTomato foram transduzidas com um vetor viral que codifica CAR anti-CD19 (controle), CAR de BCMA-55-LS-O/SSE, CAR de BCMA-26-LS-O/SSE, CAR de BCMA-23-LS-O/SSE, ou CAR de BCMA-25-LS-O/SSE, como descrito no Exemplo 11 acima, com a exceção de que o marcador substituto para a transdução era uma proteína fluorescente verde superduplicada, sfGFP. Neste modelo, a sinalização tônica foi indicada pela expressão do tdTomato na ausência de estimulação do antígeno BCMA.

[00879] Um vetor viral que codifica um CAR anti-BCMA contendo um scFv anti-BCMA diferente, designado como CAR de BCMA-52-LS-O/SSE, também foi gerado e transduzido na célula repórter. As várias células expressando CAR foram incubadas sem estimulação do antígeno para avaliar o grau de sinalização independente de antígeno durante 3 dias e avaliada quanto à expressão de tdTomato por citometria de fluxo.

[00880] Como mostrado na **FIG. 18**, várias linhagens de célula de expressão de CAR exibiram um grau variável de expressão de tdTomato na ausência de estimulação de antígeno. A percentagem de células tdTomato+ (indicativo de ativação de repórter tônico) entre as células expressando CAR (indicadas por células GFP+) variou de 0,23% a 19,3%, nas células que expressam diferentes CARs.

Exemplo 14: Avaliação da sinalização independente de antígeno (tônico) de receptores de antígeno quimérico anti-BCMA (CARs) contendo diferentes domínios intracelulares

[00881] A sinalização independente de antígeno (tônico) foi avaliada em células repórteres que expressam vários CARs contendo dife-

rentes regiões de sinalização intracelular. As células repórteres Nur77-tdTomato foram transduzidas com um vetor viral que codifica CAR anti-CD19, CAR de BCMA-55-LS-O/SSE, CAR de BCMA-26-LS-O/SSE, CAR de CAR de BCMA-23-LS-O/SSE , ou CAR de BCMA-52-LS-O/SSE, gerado geralmente como descrito nos Exemplos 11 e 13, com a exceção de que os CAR continham domínios intracelulares derivados de 4-1BB ou CD28, e o marcador substituto para transdução era um receptor truncado. As várias células expressando CAR foram incubadas sem estimulação de antígeno para avaliar o grau de sinalização independente de antígeno (tônico) e avaliadas quanto à expressão de tdTomato por citometria de fluxo.

[00882] Como mostrado na **FIG. 19A** e **FIG. 19B**, os domínios intracelulares derivados de 4-1BB e CD28 em vários CARs resultaram em diferentes níveis de sinalização tônica, conforme indicado pela percentagem de células tdTomato+ entre as células CAR+ (como determinado com base na expressão do marcador substituto).

Exemplo 15: Avaliação da reatividade cruzada de antígeno de receptores de antígenos quiméricos anti-BCMA (CARs) usando a linhagem de célula repórter

[00883] A linhagem de célula Nur77-tdTomato modificada para expressar CAR de BCMA-55-LS-O/SSE, específica para BCMA humano e gerada como geralmente descrito no Exemplo 11, foi empregada para avaliar a reatividade cruzada de espécies dos domínios de ligação de antígeno de CARs. A linhagem de célula repórter que expressa CAR de BCMA-55-LS-O/SSE foi cocultivada com células de leucemia mieloide humana K562 expressando BCMA humano (huBCMA), BCMA de murino (muBCMA) ou BCMA de macaco cinomolgo (cynoBCMA), em uma relação de E:T de 2: 1 ou 5:1. A percentagem de células tdTomato+ foi determinada por citometria de fluxo.

[00884] Como mostrado na **FIG. 20A**, mais de 90% das células ex-

pressando CAR de BCMA-55-LS-O/SSE foram observadas como tdTomato+ quando cultivadas com células alvo que expressam huBCMA, em ambas as relações de E:T testadas. Em comparação, quando cultivadas com células alvo que expressam muBCMA, muito poucas células eram tdTomato+, indicando reatividade cruzada muito baixa. Quando cultivadas com células alvo que expressam cynoBCMA, cerca de 10 a 20% das células foram tdTomato+, indicando alguma reatividade cruzada por cynoBCMA.

[00885] A linhagem de célula repórter que expressa CAR de BCMA-55-LS-O/SSE foi incubada com concentrações crescentes (0, 0,1, 0,25, 1, 2,5, 10, 25 e 100 µg/mL) de huBCMA e cynoBCMA revestidas em placas 96 cavidades de base plana. A percentagem de células tdTomato+, e a intensidade fluorescência média (MFI) do sinal de tdTomato nas células CAR+ foram determinadas.

[00886] Como mostrado nas **FIGS. 20B** e **20C**, o cynoBCMA não reagiu de maneira cruzada com CAR de BCMA-55-LS-O/SSE em baixas concentrações, mas sim em altas concentrações.

Exemplo 16: Avaliação da especificidade do antígeno de receptores de antígeno quimérico anti-BCMA (CARs) usando linhagem de célula repórter

[00887] A especificidade do antígeno para a ativação de células expressando CAR de BCMA-55-LS-O/SSE foi testada comparando a ativação de células repórteres Jurkat Nur77 em resposta às células alvo MM1S expressando BCMA, com células alvo de K562 modificadas para expressar uma proteína não-BCMA demonstrada ser reconhecida em níveis baixos por BCMA-55-scFv Fc no Exemplo 5C, Catepsina G (CTSG). Como um controle negativo, as células K542 parentais também foram avaliadas. Em síntese, células repórteres Nur77, transduzidas com um vetor viral que codifica CAR de BCMA-55-LS-O/SSE, foram incubadas 24 horas com as células alvo listadas acima, em rela-

ções de efetor:célula alvo de 5:1, 1: 1 e 1: 5, e a ativação foi determinada medindo a percentagem de células que expressam RFP (RFP+) por citometria de fluxo. Os resultados demonstraram que células expressando CAR de BCMA-55-LS-O/SSE foram ativadas por células MM1S expressando BCMA, mas não células alvo negativas para BCMA (células parentais ou células expressando o antígeno não BCMA, CTSG).

Exemplo 17: Determinação do Epitopo de Ligação para scFvs de BCMA-52 e BCMA-55

[00888] Epitopos reconhecidos, por exemplo, especificamente ligados a, por clones scFv anti-BCMA exemplares (scFvs de BCMA-1, BCMA-5, BCMA-9, BCMA-23, BCMA-25, BCMA-26, BCMA-52 e anti-BCMA de BCMA-55), foram avaliados usando mapeamento de epitopo descontínuo completo por *Chemical Linkage de Peptides em Scaffolds* (CLIPS; Pepscan Presto BV, Lelystad, Países Baixos; veja, por exemplo, Timmerman *et al.*, (2007) *J. Mol. Recognit.* 20: 283-329). O mapeamento foi realizado usando clones scFv anti-BCMA, tal como aqueles fundidos com Fc de camundongo (scFv-mFc).

[00889] Bibliotecas de peptídeo lineares e conformacionais de resíduos de aminoácidos 1-54 do BCMA humano (mencionados como resíduos de aminoácidos 1-54 de SEQ ID NO: 367) foram geradas com base em um planejamento de matriz combinatorial. Peptídeos lineares e miméticos estruturais, incluindo imitações de única alça, hélice-α, ciclo-β, mímicas de ponte de dissulfeto combinatoriais e lineares, mímicas de epitopo descontínuo, juntamente com peptídeos de controle positivo e negativo, sobre um suporte sólido funcionalizado por amino.

[00890] As afinidades para a ligação aos peptídeos na biblioteca de epitopos foram determinadas usando ELISA. As matrizes peptídicas foram incubadas com uma solução contendo o scFv durante a noite a 4°C. Informação de afinidade foi usada em análises iterativas para de-

finir a sequência, e a conformação de epitopos. Mapas térmicos de informação de afinidade para duas ou mais alças foram gerados.

[00891] Os scFvs avaliados foram observados para epitopos conformacionais reconhecidos que incluíam vários trechos de peptídeo descontínuos da sequência de peptídeo BCMA. Observou-se que scFv de BCMA-1, BCMA-5, BCMA-23 e BCMA-25 se ligam a um peptídeo de $_{30}$SNTPPLTCQR$_{39}$ (mencionado na SEQ ID NO: 379), que pode ser reconhecido de uma forma linear. Em alguns aspectos, tais anticorpos reconhecem um epitopo não linear ou linear, incluindo resíduos de tal peptídeo de SEQ ID NO: 379, e em alguns aspectos, para reconhecer um epitopo não linear, também incluindo resíduos de $_{21}$CIPCQLR$_{27}$ (mencionados na SEQ ID NO: 375), $_{30}$SNTPPLTCQR$_{39}$ e/ou $_{44}$SVTNSVK$_{50}$ (mencionado na SEQ ID NO: 393). Observou-se que o scFv de BCMA-26 reconhece um epitopo compreendendo resíduos presentes em $_{8}$CSQNEYF$_{14}$ (mencionados na SEQ ID NO: 410) e $_{17}$LLHACIPCQLR$_{27}$ (mencionados na SEQ ID NO: 428). Observou-se que BCMA-52-scFv-mFc se liga a um epitopo contendo resíduos dos seguintes peptídeos descontínuos: $_{10}$QNEYF$_{14}$ (SEQ ID NO: 637), $_{21}$CIPCQL$_{26}$ (SEQ ID NO: 638) e $_{7}$CQRYC$_{41}$ (SEQ ID NO: 639). Observou-se que o BCMA-55-scFv-mFc se liga especificamente a um epitopo contendo resíduos presentes em peptídeos que compreendem porções descontínuas da sequência polipeptídica BCMA, compreendendo individualmente as seguintes sequências: $_{1}$MLMAG$_{6}$ (SEQ ID NO: 640), $_{13}$YFDSL$_{17}$ (SEQ ID NO: 779) e $_{25}$QLRCSSNTPPL$_{35}$ (SEQ ID NO: 642). Em algumas modalidades, o anticorpo ou receptor fornecido se liga especificamente a um epitopo que compreende resíduos presentes em um ou mais de, por exemplo, cada um dos peptídeos descontínuos tendo as sequências de: MLMAG (SEQ ID NO: 640), YFDSL (SEQ ID NO: 779) e QLRCSSNTPPL (SEQ ID NO: 642). Em alguns aspectos, o anticorpo ou receptor fornecido se liga especificamente a

um epitopo que compreende resíduos presentes em um ou mais de, por exemplo, cada um dos seguintes peptídeos descontínuos tendo as sequências de: MLMAG (SEQ ID NO: 640), YFDSLL (SEQ ID NO: 641) e QLRCSSNTPPL (SEQ ID NO: 642); em alguns aspectos, o anticorpo ou receptor fornecido se liga especificamente a um epitopo que compreende resíduos presentes em um ou mais de, por exemplo, cada um dos seguintes peptídeos descontínuos tendo as sequências de: MLMAG (SEQ ID NO: 640), QNEYFDSLL (SEQ ID NO: 780) e QLRCSSNTPPL (SEQ ID NO: 642).

Exemplo 18: Administração de células expressando CAR anti-BCMA a indivíduos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário (MM)

[00892] As composições de células T que expressam um receptor de antígeno quimérico (CAR) contendo células T autólogas que expressam um CAR específico para o antígeno de maturação de células B (BCMA) foram administradas a indivíduos humanos com mieloma múltiplo (MM) recidivado e/ou refratário.

A. Indivíduos e Tratamento

[00893] As composições contendo células T autólogas modificadas para expressar um CAR exemplar específico para BCMA foram administradas a indivíduos humanos adultos com mieloma múltiplo (MM) recidivado ou refratário (R/R), que receberam 3 ou mais tratamentos anteriores (os 3 ou mais tratamentos anteriores, incluindo pelo menos um inibidor de proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo monoclonal anti-CD38, em cada caso, a menos que o indivíduo não fosse candidato a receber tal tratamento, tal como contraindicado).

[00894] As composições de células T administradas foram geradas por um processo que inclui o enriquecimento com base em imunoafinidade das populações de células CD4+ e CD8+ de amostras de leuca-

ferese de indivíduos com MM, combinando células de tais populações, como em, ou em aproximadamente uma relação de 1:1, e submetendo as células a etapas de processamento, incluindo transdução e expansão celulr, criopreservação e geração de células com uma faixa de relações de células T CAR CD4+ para CD8+. O CAR continha um domínio de ligação ao scFv derivado de BCMA-55, um espaçador de articulação C_H2-C_H3 derivado de IgG modificado, um domínio de transmembrana CD28 e uma região de sinalização intracelular incluindo, em série, um endodomínio 4-1BB e um endodomínio CD3zeta. A sequência polinucleotídica que codifica o CAR anti-BCMA não incluiu potenciais doadores de ligação críptica e sítios receptores identificados.

[00895] Dois a sete dias antes da infusão de células T CAR+ (e completada pelo menos 48 horas antes da infusão de CAR-T) os indivíduos receberam uma quimioterapia linfodepletadora (LDC) com flurdarabina (*flu*, 30 mg/m^2/dia) e ciclofosfamida (Cy, 300 mg/m2/dia) por 3 dias, o LDC completou pelo menos 48 horas antes da infusão de CAR-T. As composições celulares criopreservadas foram descongeladas à beira do leito antes da administração intravenosa, com o dia da a infusão sendo designada dia 1. No dia 1, os indivíduos receberam uma dose de células T de expressão de CAR, como a seguir: uma dose única do nível de dose 1 (DL1) contendo 5 x 10^7 células T de expressão de CAR total, ou uma dose única de dose 2 (DL2) contendo 1,5 x 10^8 células T de expressão de CAR total.

[00896] Em um determinado momento da análise, 19 indivíduos adultos foram incluídos em um estudo clínico em andamento envolvendo tal terapia. Desses 19 indivíduos nesse momento particular, 13 indivíduos foram administrados com as células CAR+ anti-BCMA, cada uma em DL1 ou DL2. Desses 13 indivíduos, nesse momento particular do estudo em andamento, 8 indivíduos foram avaliados quanto a atributos indicativos de segurança (avaliação baseada em $\geq$ 1 mês de

acompanhamento) (n = 5 DL1; n = 3 DL2). Um indivíduo foi incapaz de receber células T CAR+, devido à sepse após LDC, levando à morte antes da administração de célula T CAR+. Três indivíduos (todos DL1) foram avaliados neste momento quanto à resposta confirmada (avaliação com base em ≥ 2 meses de acompanhamento) de acordo com os critérios uniformes de resposta do International Myeloma Working Group (IMWG) (Kumar *et al.* (2016) Lancet Oncol 17 (8).): e328-346).

[00897] Para estes 8 indivíduos avaliados neste momento, o acompanhamento médio foi de 5 semanas (faixa de 4 a 13 semanas). A idade média foi de 53 anos (faixa de de 36 a 66), com tempo médio desde o diagnóstico de 4 anos (faixa de 2 a 12). Os indivíduos receberam uma média de 10 regimes anteriores (faixa de 4 a 15) para MM. Dos 8 indivíduos, 4 (50%) foram refratários (nenhuma resposta ou progressão dentro de 60 dias da última terapia) ao bortezomibe, carfilzomibe, lenalidomida, pomalidomida e um anticorpo monoclonal anti-CD38. Sete dos 8 indivíduos (88%) já haviam realizado transplante autólogo de células tronco e 4 de 8 (50%) tinham citogenética de alto risco para IMWG.

[00898] No momento da avaliação no momento do estudo em andamento, nenhum DLT foi observado nos indivíduos avaliados que receberam DL1 ou DL2. A síndrome de liberação de citocina (SRC), todas de grau 1 ou 2, foi observada em 6 dos 8 (75%) indivíduos no momento. O início mediano da RSC no momento entre os 8 indivíduos foi de 9 dias (faixa de 4 a 10), com duração média de 4,5 dias (faixa de 2 a 19 dias). Nenhum dos indivíduos com SRC de grau 2 no momento requereu suporte vasopressor e apenas 1 indivíduo recebeu tocilizumabe. Nenhum dos indivíduos apresentou SRC de grau 3 ou maior. Três dos 8 (38%) indivíduos apresentaram eventos adversos neurológicos (AE). Dois dos oito indivíduos no momento apresentaram eventos de grau 1 e 1 apresentou um evento de grau 3 (letargia), que se

resolveu dentro de 24 horas após receber esteroides. O início dos EAs neurológicos foi de 9, 11 e 12 dias, com duração de 2, 3 e 1 dias, respectivamente, para os 3 indivíduos que apresentaram AE neurológico. O indivíduo que experimentou neurotoxicidade (NT) grau 3 quando da análise neste momento havia desenvolvido leucemia de célula plasmática secundária (PCL) exatamente antes de receber o LDC.

[00899] Observou-se que todos os 8 indivíduos no momento apresentaram evidência de resposta objetiva, incluindo o indivíduo com PCL secundário. Observou-se que três indivíduos, todos administrados DL1, obtiveram respostas confirmadas (1 resposta parcial, RP; 2 respostas completas rigorosas, sCR), enquanto os demais permaneceram não confirmados (1 resposta completa, CR; 2 respostas parciais muito boas, VGPR; 1 PR, 1 MR). Até o momento da avaliação, nenhum indivíduo havia progredido.

[00900] Os resultados mostraram que, nos níveis de dose avaliados, a administração da terapia celular de CAR anti-BCMA exibia perfis de segurança favoráveis, sem DLTs relatados neste momento em um estudo clínico em andamento. Os resultados foram consistentes com a conclusão de que, neste momento, a incidência de NT grau 3 ou maior foi baixa, e nenhuma CRS de grau 3 ou maior foi observada com resposta clínica.

[00901] A presente invenção não deve ser limitada em escopo às modalidades particulares descritas, que são fornecidas, por exemplo, para ilustrar vários aspectos da invenção. Várias modificações nas composições e métodos descritos se tornarão evidentes a partir da descrição e dos ensinamentos aqui contidos. Tais variações podem ser praticadas sem se afastar do verdadeiro escopo e espírito da invenção e devem incluir-se no escopo da presente invenção.

SEQUÊNCIAS

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
1	DYAMS	CDR-H1 de BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 (aa) Numeração de Kabat
2	DYYMS	CDR-H1 de BCMA-2, -9, -10, -12, -17, -21, -22, -23, -24, -26, -32, -33, -35, -36, -37, -38, -40, -41, -47, -48, -49 (aa) Numeração de Kabat
3	DYAMH	CDR-H1 de BCMA-11, -20, -27, -28, -29, -30, -34, -39 (aa) Numeração de Kabat
4	FIRSKAYGGTTEYAASVKG	CDR-H2 de BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 (aa) Numeração de Kabat
5	YISSSGSTIYYADSVKG	CDR-H2 de BCMA-2, -9, -10, -12, -17, -21, -22, -23, -26, -32, -35, -36, -37, -38, -40, -47, -48, -49 (aa) Numeração de Kabat
6	GISWNSGSIGYADSVKG	CDR-H2 de BCMA-11, -20, -24, -27, -29, -30, -34, -39 (aa) Numeração de Kabat
7	WSAPTDY	CDR-H3 de BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 e V_H-2 (aa)
8	VDGPPSSDI	BCMA-2 CDR-H3 (aa)
9	VDGDYVDDY	CDR-H3 de BCMA-9, -36, -37, -38, -41 e V_H-8 (aa)
10	VDGPPSFDI	CDR-H3 de BCMA-10, -12, -26, -32, -47, -48, -49 e V_H-1 (aa)
11	DLGPDYDPDAFDI	CDR-H3 de BCMA-11, -34 (aa)
12	GFTFGDY	CDR-H1 de BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -30, -

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
		31, -42, -44, -45, -46, -51 (aa) Numeração de Chothia
13	GFTFSDY	CDR-H1 de BCMA-2, -9, -12, -17, -21, -22, -23, -24, -26, -32, -33, -35, -36, -37, -38, -40, -41, -47, -48, -49 (aa) Numeração de Chothia
14	GFPFSDY	CDR-H1 de BCMA-10 (aa) Numeração de Chothia
15	GFTFDDY	CDR-H1 de BCMA-11, -20, -27, -28, -29, -34, -39 (aa) Numeração de Chothia
16	RSKAYGGT	CDR-H2 de BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 (aa) Numeração de Chothia
17	SSSGST	CDR-H2 de BCMA-2, -9, -10, -12, -17, -21, -22, -23, -26, -32, -35, -36, -37, -38, -40, -47, -48 (aa) Numeração de Chothia
18	SWNSGS	CDR-H2 de BCMA-11, -20, -24, -27, -29, -30, -34, -39 (aa) Numeração de Chothia
19	GFTFGDYAMS	CDR-H1 de BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 (aa) Numeração de AbM
20	GFTFSDYYMS	BCMA-2, -9, -12, -17, -21, -22, -23, -24, -26, -32, -33, -35, -36, -37, -38, -40, -41, -47, -48, -49 CDR-H1 de (aa) Numeração de AbM
21	GFPFSDYYMS	CDR-H1 de BCMA-10 (aa) Numeração de AbM
22	GFTFDDYAMH	CDR-H1 de BCMA-11, -20, -27, -28, -29, -34, -39 (aa) Numeração de AbM

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
23	FIRSKAYGGTTE	CDR-H2 de BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 (aa) Numeração de AbM
24	YISSSGSTIY	CDR-H2 de BCMA-2, -9, -10, -12, -17, -21, -22, -23, -26, -32, -35, -36, -37, -38, -40, -47, -48, -49 (aa) Numeração de AbM
25	GISWNSGSIG	CDR-H2 de BCMA-11, -20, -24, -27, -29, -30, -34, -39 (aa) Numeração de AbM
26	KSSQSVLSTSNNKNYLA	CDR-L1 de BCMA-1 (aa)
27	RASQSIKTNLA	CDR-L1 de BCMA-2 (aa)
28	KSSQSVLHSSNNKNYLA	CDR-L1 de BCMA-3, -46 (aa)
29	RASQDIRNSLA	CDR-L1 de BCMA-4 (aa)
30	KSSQSVLYSSNNKNYLA	CDR-L1 de BCMA-5, -8, -24 (aa)
31	RASQSISNSLA	CDR-L1 de BCMA-6 (aa)
32	RASQDIGDYLA	CDR-L1 de BCMA-7 (aa)
33	GANNIGSKSVH	CDR-L1 de BCMA-9, -26, -35 (aa)
34	GGNNIERKNVH	CDR-L1 de BCMA-10 (aa)
35	SGSSSNIGSNAVN	CDR-L1 de BCMA-11 (aa)
36	SGSRSNIGNNYVS	CDR-L1 de BCMA-12 (aa)
37	WASTREA	CDR-L2 de BCMA-1 (aa)
38	AASTRAT	CDR-L2 de BCMA-2 (aa)
39	WASTRES	CDR-L2 de BCMA-3, -5, -8, -31, -44, -46 (aa)
40	AASRLES	CDR-L2 de BCMA-4, -42 (aa)
41	AASNVED	CDR-L2 de BCMA-6 (aa)
42	VASTLQS	CDR-L2 de BCMA-7 (aa)
43	DDDDRPS	CDR-L2 de BCMA-9, -26, -35 (aa)
44	DDSDRAS	CDR-L2 de BCMA-10 (aa)
45	NSHQRPS	CDR-L2 de BCMA-11 (aa)
46	DNAKRPS	CDR-L2 de BCMA-12 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
47	QQYFSSPYT	CDR-L3 de BCMA-1 (aa)
48	QQYGSSPT	CDR-L3 de BCMA-2 (aa)
49	QQYYTTPLT	CDR-L3 de BCMA-3, -46 (aa)
50	QQYYSLPLS	CDR-L3 de BCMA-4 (aa)
51	QQYYSTPWT	CDR-L3 de BCMA-5 (aa)
52	QQSHMYPPT	CDR-L3 de BCMA-6 (aa)
53	QQYHSHPWT	CDR-L3 de BCMA-7 (aa)
54	QQYYSTPYT	CDR-L3 de BCMA-8, -31 (aa)
55	HVWDRSRDHYV	CDR-L3 de BCMA-9 (aa)
56	QAWDSSSTLYV	CDR-L3 de BCMA-10 (aa)
57	AAWDDSLRGYV	CDR-L3 de BCMA-11 (aa)
58	QVWDSSSDHWV	CDR-L3 de BCMA-12, -32, -48 (aa)
59	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFG	FR1 V_H de BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -45, -46 (aa)
60	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS	FR1 V_H de BCMA-2, -12, -22, -23, -26, -40, -48 (aa)
61	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS	FR1 V_H de BCMA-9, -24, -35, -37 (aa)
62	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFPFS	FR1 V_H de BCMA-10 (aa)
63	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFD	FR1 V_H de BCMA-11, -28, -29, -39 (aa)
64	WFRQAPGKGLEWVG	FR2 V_H de BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 (aa)
65	WIRQAPGKGLEWVS	FR2 V_H BCMA-2, -9, -10, -12, -21, -22, -23, -24, -26, -32, -33, -35, -36, -37, -38, -40, -41, -47, -48, -49 (aa)
66	WVRRAPGKGLEWVS	FR2 V_H de BCMA-11 (aa)
67	RFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAA	FR3 V_H de BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 (aa)
68	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK	FR3 V_H de BCMA-2, -10, -12, -21, -22, -23, -26, -32, -40, -41, -48, -49 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
69	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	FR3 V_H de BCMA-9, -11, -17, -24, -28, -29, -30, -33, -34, -35, -36, -38, -39 (aa)
70	WGQGTLVTVSS	FR4 V_H de BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -9, -15, -16, -18, -20, -21, -22, -23, -25, -27, -31, -35, -36, -37, -38, -40, -41, -42, -44, -45, -46, -51 (aa)
71	WGQGTMVTVSS	FR4 V_H de BCMA-2, -10, -11, -12, -24, -26, -29, -30, -32, -34, -39, -48, -49, -50 (aa)
72	DIVMTQSPDSLSVSPGERATISC	FR1 V_L de BCMA-1 (aa)
73	EIVMTQSPATLSVSPGETATLSC	FR1 V_L de BCMA-2 (aa)
74	DIVMTQSPDSLVVSLGERATINC	FR1 V_L de BCMA-3, -46 (aa)
75	AIRMTQSPSSLSASLGDRVTITC	FR1 V_L de BCMA-4 (aa)
76	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC	FR1 V_L de BCMA-5, -8, -24 (aa)
77	DIVMTQSPSSLSVSVGERVTITC	FR1 V_L de BCMA-6 (aa)
78	VIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC	FR1 V_L de BCMA-7 (aa)
79	SYELTQPPSVSVAPGQTARVTC	FR1 V_L de BCMA-9 (aa)
80	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITC	FR1 V_L de BCMA-10, -26 (aa)
81	QLVLTQPPSASGTPGQRVTISC	FR1 V_L de BCMA-11 (aa)
82	QSALTQPPSVSAAPGQKVTISC	FR1 V_L de BCMA-12 (aa)
83	WYQQKPGQPPRLLLY	FR2 V_L de BCMA-1 (aa)
84	WYQQKPGQAPRLLIY	FR2 V_L de BCMA-2, -34 (aa)
85	WYQQKPGQPPKLLIY	FR2 V_L de BCMA-3, -5, -8, -24, -44, -46 (aa)
86	WYQQRPGKAPKLLLS	FR2 V_L de BCMA-4 (aa)
87	WYKQRPGEAPKLLIH	FR2 V_L de BCMA-6 (aa)
88	WFQQRPGKAPKSLIY	FR2 de V_L BCMA-7 (aa)
89	WYQQKPGQAPMLVVY	FR2 V_L de BCMA-9, -26, -35 (aa)
90	WYQQKPGQAPVPVVY	FR2 V_L de BCMA-10 (aa)
91	WYQQLPGTAPEVLIY	FR2 V_L de BCMA-11 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
92	WYQQLPGTAPKLLIY	FR2 V_L de BCMA-12 (aa)
93	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC	FR3 V_L de BCMA-1, -3, -5, -8, -31, -44, -46 (aa)
94	GIPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYC	FR3 V_L de BCMA-2 (aa)
95	GVPSRFSGTTSGAEYALSISSLQPEDVASYFC	FR3 V_L de BCMA-4 (aa)
96	GVPSRFSGRGSGTVFTLAISNVQPEDFATYYC	FR3 V_L de BCMA-6 (aa)
97	GVPSRFSGSGSGTHFTLTINSLQPEDFATYYC	FR3 V_L de BCMA-7 (aa)
98	GIPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDEADYFC	FR3 V_L de BCMA-9, -26, -35 (aa)
99	GIPERFSASNSGNTATLTISGAQATDEAEYYC	FR3 V_L de BCMA-10 (aa)
100	GVPDRFSGSKSGTSASLAINGLQSEDEADYYC	FR3 V_L de BCMA-11 (aa)
101	GIPDRFSGSKSGTSATLDIAGLQTGDEADYYC	FR3 V_L de BCMA-12 (aa)
102	FGHGTKLEIK	FR4 V_L de BCMA-1 (aa)
103	FGRGTKLEIK	FR4 V_L de BCMA-2, -39 (aa)
104	FGGGTKVEIK	FR4 V_L de BCMA-3, -4, -6, -30, -46 (aa)
105	FGQGTKVDIK	FR4 V_L de BCMA-5, -45 (aa)
106	FGPGTKVDIK	FR4 V_L de BCMA-7 (aa)
107	FGQGTKLEIK	FR4 V_L de BCMA-8, -44 (aa)
108	FGTGTKLTVL	FR4 V_L de BCMA-9, -10, -11, -26, -40, -47 (aa)
109	FGGGTKLTVL	FR4 V_L de BCMA-12, -14, -15, -16, -17, -18, -32, -33, -36, -37, -38, -41, -48, -49, -50 (aa)
110	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQG	Cadeia V_H de BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -45, -46 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	TLVTVSS	
111	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKVDGPPSSDIWGQGTM VTVSS	Cadeia V_H de BCMA-2 (aa)
112	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARVDGDYVDDYWGQGT LVTVSS	Cadeia V_H de BCMA-9 (aa)
113	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFP FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTM VTVSS	Cadeia V_H de BCMA-10 (aa)
114	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDDYAMHWVRRAPGKGLEWVSGISWN SGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDLGPDYDPDAFDI WGQGTMVTVSS	Cadeia V_H de BCMA-11 (aa)
115	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTM VTVSS	Cadeia V_H BCMA-12, -26, -48 (aa)
116	DIVMTQSPDSLSVSPGERATISCKSSQSV LSTSNNKNYLAWYQQKPGQPPRLLLYW ASTREAGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCQQYFSSPYTFGHGTKLEIK	Cadeia V_L de BCMA-1 (aa)
117	EIVMTQSPATLSVSPGETATLSCRASQSI KTNLAWYQQKPGQAPRLLIYAASTRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYY CQQYGSSPTFGRGTKLEIK	Cadeia V_L de BCMA-2 (aa)
118	DIVMTQSPDSLVVSLGERATINCKSSQSV LHSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWA STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQQYYTTPLTFGGGTKVEIK	Cadeia V_L de BCMA-3, -46 (aa)
119	AIRMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDI RNSLAWYQQRPGKAPKLLLSAASRLESG VPSRFSGTTSGAEYALSISSLQPEDVASY	Cadeia V_L de BCMA-4 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	FCQQYYSLPLSFGGGTKVEIK	
120	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSV LYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWA STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQQYYSTPWTFGQGTKVDIK	Cadeia V_L de BCMA-5 (aa)
121	DIVMTQSPSSLSVSVGERVTITCRASQSI SNSLAWYKQRPGEAPKLLIHAASNVEDG VPSRFSGRGSGTVFTLAISNVQPEDFATY YCQQSHMYPPTFGGGTKVEIK	Cadeia V_L de BCMA-6 (aa)
122	VIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDI GDYLAWFQQRPGKAPKSLIYVASTLQSG VPSRFSGSGSGTHFTLTINSLQPEDFATY YCQQYHSHPWTFGPGTKVDIK	Cadeia V_L de BCMA-7 (aa)
123	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSV LYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWA STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQQYYSTPYTFGQGTKLEIK	Cadeia V_L de BCMA-8 (aa)
124	SYELTQPPSVSVAPGQTARVTCGANNIG SKSVHWYQQKPGQAPMLVVYDDDDRPS GIPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDEAD YFCHVWDRSRDHYVFGTGTKLTVL	Cadeia V_L de BCMA-9 (aa)
125	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIER KNVHWYQQKPGQAPVPVVYDDSDRASG IPERFSASNSGNTATLTISGAQATDEAEY YCQAWDSSSTLYVFGTGTKLTVL	Cadeia V_L de BCMA-10 (aa)
126	QLVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNI GSNAVNWYQQLPGTAPEVLIYNSHQRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAINGLQSEDEA DYYCAAWDDSLRGYVFGTGTKLTVL	Cadeia V_L de BCMA-11 (aa)
127	QSALTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSRSNI GNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNAKRPS GIPDRFSGSKSGTSATLDIAGLQTGDEAD YYCQVWDSSSDHWVFGGGTKLTVL	Cadeia V_L de BCMA-12 (aa)
128	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKA YGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMT QSPDSLSVSPGERATISCKSSQSVLSTSN NKNYLAWYQQKPGQPPRLLLYWASTRE AGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA	scFv de BCMA-1 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	VYYCQQYFSSPYTFGHGTKLEIK	
129	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKVDGPPSSDIWGQGTM VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQS PATLSVSPGETATLSCRASQSIKTNLAWY QQKPGQAPRLLIYAASTRATGIPDRFSGS GSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQQYGSS PTFGRGTKLEIK	scFv de BCMA-2 (aa)
130	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKA YGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMT QSPDSLVVSLGERATINCKSSQSVLHSSN NKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCQQYYTTPLTFGGGTKVEIK	scFv de BCMA-3, 46 (aa)
131	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKA YGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIRMT QSPSSLSASLGDRVTITCRASQDIRNSLA WYQQRPGKAPKLLLSAASRLESGVPSRF SGTTSGAEYALSISSLQPEDVASYFCQQY YSLPLSFGGGTKVEIK	scFv de BCMA-4 (aa)
132	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKA YGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMT QSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSN NKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCQQYYSTPWTFGQGTKVDIK	scFv de BCMA-5 (aa)
133	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKA YGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMT	scFv de BCMA-6 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	QSPSSLSVSVGERVTITCRASQSISNSLA WYKQRPGEAPKLLIHAASNVEDGVPSRF SGRGSGTVFTLAISNVQPEDFATYYCQQ SHMYPPTFGGGTKVEIK	
134	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKA YGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSVIQLT QSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGDYLA WFQQRPGKAPKSLIYVASTLQSGVPSRF SGSGSGTHFTLTINSLQPEDFATYYCQQ YHSHPWTFGPGTKVDIK	scFv de BCMA-7 (aa)
135	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKA YGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMT QSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSN NKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCQQYYSTPYTFGQGTKLEIK	scFv de BCMA-8 (aa)
136	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARVDGDYVDDYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQ PPSVSVAPGQTARVTCGANNIGSKSVHW YQQKPGQAPMLVVYDDDDRPSGIPERFS GSNSGNTATLTISGVEAGDEADYFCHVW DRSRDHYVFGTGTKLTVL	scFv de BCMA-9 (aa)
137	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFP FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTM VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQP PSVSVAPGQTARITCGGNNIERKNVHWY QQKPGQAPVPVVYDDSDRASGIPERFSA SNSGNTATLTISGAQATDEAEYYCQAWD SSSTLYVFGTGTKLTVL	scFv de BCMA-10 (aa)
138	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDDYAMHWVRRAPGKGLEWVSGISWN	scFv de BCMA-11 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	SGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDLGPDYDPDAFDI WGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQLVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSS NIGSNAVNWYQQLPGTAPEVLIYNSHQR PSGVPDRFSGSKSGTSASLAINGLQSED EADYYCAAWDDSLRGYVFGTGTKLTVL	
139	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTM VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQ PPSVSAAPGQKVTISCSGSRSNIGNNYVS WYQQLPGTAPKLLIYDNAKRPSGIPDRFS GSKSGTSATLDIAGLQTGDEADYYCQVW DSSSDHWVFGGGTKLTVL	scFv de BCMA-12 (aa)
140	SYAMH	CDR-H1 de BCMA-13 (aa) Numeração de Kabat
141	SYGMH	CDR-H1 de BCMA-14, -15 (aa) Numeração de Kabat
142	SSAMQ	CDR-H1 de BCMA-16 (aa) Numeração de Kabat
143	SYWMS	CDR-H1 de BCMA-18 (aa) Numeração de Kabat
144	SYYMH	CDR-H1 de BCMA-19 (aa) Numeração de Kabat
145	VISYDGSNKYYADSVKG	CDR-H2 de BCMA-13, -14, -15 (aa) Numeração de Kabat
146	WIVVGSGNTNYAQKFQE	CDR-H2 de BCMA-16 (aa) Numeração de Kabat
147	HINQDGSEKYYVDSVKG	CDR-H2 de BCMA-18 (aa) Numeração de Kabat
148	WINPNSGGTNYAQKFQG	CDR-H2 de BCMA-19 (aa) Numeração de Kabat
149	LPGRDGYPGAFDY	CDR-H3 de BCMA-13, -14 (aa)
150	DQYSSSAQRADFDY	CDR-H3 de BCMA-15 (aa)
151	APYYDILTGYYL	CDR-H3 de BCMA-16 (aa)
152	EADSSADY	CDR-H3 de BCMA-17, -33

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
		(aa)
153	WLAVTN	CDR-H3 de BCMA-18 (aa)
154	DGGDV	CDR-H3 de BCMA-19 (aa)
155	GGLGITPYYFDY	CDR-H3 de BCMA-20, -27 (aa)
156	VDGGYTEDY	CDR-H3 de BCMA-21 (aa)
157	VDGDYTEDY	CDR-H3 de BCMA-22, -23, -40 (aa)
158	GFTFSSY	CDR-H1 de BCMA-13, -14, -15, -18 (aa) Numeração de Chothia
159	GFTFTSS	CDR-H1 de BCMA-16 (aa) Numeração de Chothia
160	GYTFTSY	CDR-H1 de BCMA-19 (aa) Numeração de Chothia
161	SYDGSN	CDR-H2 de BCMA-13, -14, -15 (aa) Numeração de Chothia
162	VVGSGN	CDR-H2 de BCMA-16 (aa) Numeração de Chothia
163	NQDGSE	CDR-H2 de BCMA-18 (aa) Numeração de Chothia
164	NPNSGG	CDR-H2 de BCMA-19 (aa) Numeração de Chothia
165	GFTFSSYAMH	CDR-H1 de BCMA-13 (aa) Numeração de AbM
166	GFTFSSYGMH	CDR-H1 de BCMA-14, -15 (aa) Numeração de AbM
167	GFTFTSSAMQ	CDR-H1 de BCMA-16 (aa) Numeração de AbM
168	GFTFSSYWMS	CDR-H1 de BCMA-18 (aa) Numeração de AbM
169	GYTFTSYYMH	CDR-H1 de BCMA-19 (aa) Numeração de AbM
170	VISYDGSNKY	CDR-H2 de BCMA-13, -14, -15 (aa) Numeração de AbM
171	WIVVGSGNTN	CDR-H2 de BCMA-16 (aa) Numeração de AbM

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
172	HINQDGSEKY	CDR-H2 de BCMA-18 (aa) Numeração de AbM
173	WINPNSGGTN	CDR-H2 de BCMA-19 (aa) Numeração de AbM
174	GSGSNIGSNDVS	CDR-L1 de BCMA-13, -14, -15, -16, -18, -21 (aa)
175	GGNNIGFKGVQ	CDR-L1 de BCMA-17, -33 (aa)
176	TGTSSDVGDYNYVA	CDR-L1 de BCMA-19 (aa)
177	SGGKTVN	CDR-L1 de BCMA-20, -27 (aa)
178	TGSSSDVGKYNLVS	CDR-L1 de BCMA-22, -23 (aa)
179	WNDQRPS	CDR-L2 de BCMA-13, -14, -15, -16, -18, -21 (aa)
180	DDSDRPS	CDR-L2 de BCMA-17, -32, -33 (aa)
181	EVINRPS	CDR-L2 de BCMA-19 (aa)
182	SNDQRPS	CDR-L2 de BCMA-20, -27 (aa)
183	DVNKRPS	CDR-L2 de BCMA-22, -23, -40 (aa)
184	AAWDDSLGGSWV	CDR-L3 de BCMA-13 (aa)
185	AAWDDRLNGFWV	CDR-L3 de BCMA-14 (aa)
186	AAWDDSLSGWV	CDR-L3 de BCMA-15 (aa)
187	ASWDDSLSGWV	CDR-L3 de BCMA-16 (aa)
188	QVWDSASDHWV	CDR-L3 de BCMA-17, -33 (aa)
189	AAWDDSLNGWV	CDR-L3 de BCMA-18 (aa)
190	ISYSRGSTPYV	CDR-L3 de BCMA-19 (aa)
191	GSWDDSLNAWV	CDR-L3 de BCMA-20, -27 (aa)
192	AAWDDSLNGYV	CDR-L3 de BCMA-21 (aa)
193	CSYGGSRSYV	CDR-L3 de BCMA-22, -40 (aa)
194	SSYGGSRSYV	CDR-L3 de BCMA-23 (aa)
195	QMQLVQYGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	FR1 V_H de BCMA-13 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
196	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	FR1 V_H de BCMA-14 (aa)
197	QVQLLESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS	FR1 V_H de BCMA-15, -47 (aa)
198	EVQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGFTFT	FR1 V_H de BCMA-16 (aa)
199	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS	FR1 V_H de BCMA-17, -33, -36, -38, -41 (aa)
200	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	FR1 V_H de BCMA-18 (aa)
201	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT	FR1 V_H de BCMA-19 (aa)
202	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFD	FR1 V_H de BCMA-20 (aa)
203	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFS	FR1 V_H de BCMA-21 (aa)
204	WVRQAPGKGLEWVA	FR2 V_H de BCMA-13, -14, -15 (aa)
205	WVRQARGQRLEWIG	FR2 V_H de BCMA-16 (aa)
206	WIRLAPGKGLEWVS	FR2 V_H de BCMA-17 (aa)
207	WHRQAPGKGPEWVA	FR2 V_H de BCMA-18 (aa)
208	WVRQAPGQGLEWMG	FR2 V_H de BCMA-19 (aa)
209	WVRQAPGKGLEWVS	FR2 V_H de BCMA-20, -27, -28, -29, -30, -34, -39 (aa)
210	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLKAEDTAVYYCAT	FR3 V_H de BCMA-13 (aa)
211	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAT	FR3 V_H de BCMA-14 (aa)
212	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK	FR3 V_H de BCMA-15 (aa)
213	RVTITRDMSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAA	FR3 V_H de BCMA-16 (aa)
214	RFTISRDNAESSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	FR3 V_H de BCMA-18 (aa)
215	RVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR	FR3 V_H de BCMA-19 (aa)
216	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK	FR3 V_H de BCMA-20, -27 (aa)
217	RGQGTLVTVSS	FR4 V_H de BCMA-13 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
218	RGPGTLVTVSS	FR4 V_H de BCMA-14 (aa)
219	WGQGTLVNVSS	FR4 V_H de BCMA-17, -33 (aa)
220	WGQGTTVTVSS	FR4 V_H de BCMA-19 (aa)
221	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISC	FR1 V_L de BCMA-13, -14 (aa)
222	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISC	FR1 V_L de BCMA-15, -18, -21 (aa)
223	QSALTQPPSASGTPGQRVTISC	BCMA-16 V_L FR1 (aa)
224	QPVLTQPPSVSVAPGKTAMITC	FR1 V_L de BCMA-17, -33 (aa)
225	QAVLTQPASVSGSPGQSITISC	FR1 V_L de BCMA-19 (aa)
226	QPVLTQPPSASGTPGQRVTISC	FR1 V_L de BCMA-20, -27 (aa)
227	QSALTQPASVSGSPGQSITISC	FR1 V_L de BCMA-22, -23, -40 (aa)
228	WYQQIPGTAPKLLIY	FR2 V_L de BCMA-13, -14, -15, -16, -18, -21 (aa)
229	WYQQKTGQAPVLVVY	FR2 V_L de BCMA-17, -33 (aa)
230	WYQQHPGKDPKLMIF	FR2 V_L de BCMA-19 (aa)
231	WFRQVPGTAPQLLIY	FR2 V_L de BCMA-20, -27 (aa)
232	WYQQPPGKAPKLIIY	FR2 V_L de BCMA-22, -23, -40 (aa)
233	GVPDRFSASKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	FR3 V_L de BCMA-13 (aa)
234	GVPDRFSGSKSGASASLAISGLQSEDEADYYC	FR3 V_L de BCMA-14 (aa)
235	GVPDRFSGSKSGTSASLVISGLRSEDEADYYC	FR3 V_L de BCMA-15 (aa)
236	GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYC	FR3 V_L de BCMA-16 (aa)
237	GIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYC	FR3 V_L de BCMA-17, -33 (aa)
238	GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	FR3 V_L de BCMA-18 (aa)
239	GVSDRFSGSKSGNTASLDISGLQPEDEADYYC	FR3 V_L de BCMA-19 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
240	GVPDRFSGSKSGSSASLDISGLQSEDEAYYYC	FR3 V_L de BCMA-20, -27 (aa)
241	GVPDRFSGSKSGISASLAISGLRSEDEADYYC	FR3 V_L de BCMA-21 (aa)
242	GVSNRFSGSKSGNTATLTISGLQGDDEADYYC	FR3 V_L de BCMA-22, -23, -40 (aa)
243	FGGGTKVTVL	FR4 V_L de BCMA-13 (aa)
244	IGTGTKVTVL	FR4 V_L de BCMA-19 (aa)
245	FGGETKLTVL	FR4 V_L de BCMA-20, -27 (aa)
246	FGTGTKVTVL	FR4 V_L de BCMA-21, -22, -23 (aa)
247	QMQLVQYGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLKAEDTAVYYCATLPGRDGYPGAFDYRGQGTLVTVSS	Cadeia V_H de BCMA-13 (aa)
248	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATLPGRDGYPGAFDYRGPGTLVTVSS	Cadeia V_H de BCMA-14 (aa)
249	QVQLLESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDQYSSSAQRADFDYWGQGTLVTVSS	Cadeia V_H de BCMA-15 (aa)
250	EVQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGFTFTSSAMQWVRQARGQRLEWIGWIVVGSGNTNYAQKFQERVTITRDMSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAAAPYYDILTGYYLWGQGTLVTVSS	Cadeia V_H de BCMA-16 (aa)
251	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRLAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREADSSADYWGQGTLVNVSS	Cadeia V_H de BCMA-17 (aa)
252	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWHRQAPGKGPEWVAHINQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAESSLYLQ	Cadeia V_H de BCMA-18 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	MNSLRAEDTAVYYCARWLAVTNWGQGTLVTVSS	
253	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGGDVWGQGTTVTVSS	Cadeia V_H de BCMA-19 (aa)
254	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKGGLGITPYYFDYWGQGTLVTVSS	Cadeia V_H de BCMA-20 (aa)
255	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGGYTEDYWGQGTLVTVSS	Cadeia V_H de BCMA-21 (aa)
256	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGDYTEDYWGQGTLVTVSS	Cadeia V_H de BCMA-22, -23, -40 (aa)
257	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDQRPSGVPDRFSASKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLGGSWVFGGGTKVTVL	Cadeia V_L de BCMA-13 (aa)
258	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDQRPSGVPDRFSGSKSGASASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDRLNGFWVFGGGTKLTVL	Cadeia V_L de BCMA-14 (aa)
259	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLVISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGWVFGGGTKLTVL	Cadeia V_L de BCMA-15 (aa)
260	QSALTQPPSASGTPGQRVTISCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCASWDDSLSGWVFGGGTKLTVL	Cadeia V_L de BCMA-16 (aa)
261	QPVLTQPPSVSVAPGKTAMITCGGNNIGFKGVQWYQQKTGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADY	Cadeia V_L de BCMA-17, -33 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	YCQVWDSASDHWVFGGGTKLTVL	
262	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVL	Cadeia V_L de BCMA-18 (aa)
263	QAVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGDYNYVAWYQQHPGKDPKLMIFEVINRPSGVSDRFSGSKSGNTASLDISGLQPEDEADYYCISYSRGSTPYVIGTGTKVTVL	Cadeia V_L de BCMA-19 (aa)
264	QPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGGKTVNWFRQVPGTAPQLLIYSNDQRPSGVPDRFSGSKSGSSASLDISGLQSEDEAYYYCGSWDDSLNAWVFGGETKLTVL	Cadeia V_L de BCMA-20, -27 (aa)
265	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDQRPSGVPDRFSGSKSGISASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVL	Cadeia V_L de BCMA-21 (aa)
266	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDVGKYNLVSWYQQPPGKAPKLIIYDVNKRPSGVSNRFSGSKSGNTATLTISGLQGDDEADYYCCSYGGSRSYVFGTGTKVTVL	Cadeia V_L de BCMA-22 (aa)
267	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDVGKYNLVSWYQQPPGKAPKLIIYDVNKRPSGVSNRFSGSKSGNTATLTISGLQGDDEADYYCSSYGGSRSYVFGTGTKVTVL	Cadeia V_L de BCMA-23 (aa)
268	QMQLVQYGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLKAEDTAVYYCATLPGRDGYPGAFDYRGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDQRPSGVPDRFSASKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLGGSWVFGGGTKVTVL	scFv de BCMA-13 (aa)
269	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATLPGRDGYPGAFDYRGPGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDQRPS	scFv de BCMA-14 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	GVPDRFSGSKSGASASLAISGLQSEDEA DYYCAAWDDRLNGFWVFGGGTKLTVL	
270	QVQLLESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDG SNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKDQYSSSAQRADFD YWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSGS NIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDQR PSGVPDRFSGSKSGTSASLVISGLRSED EADYYCAAWDDSLSGWVFGGGTKLTVL	scFv de BCMA-15 (aa)
271	EVQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGFT FTSSAMQWVRQARGQRLEWIGWIVVGS GNTNYAQKFQERVTITRDMSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCAAAPYYDILTGYYLWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQS ALTQPPSASGTPGQRVTISCSGSGSNIGS NDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDQRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADY YCASWDDSLSGWVFGGGTKLTVL	scFv de BCMA-16 (aa)
272	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRLAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCAREADSSADYWGQGTL VNVSSGGGGSGGGGSGGGGSQPVLTQ PPSVSVAPGKTAMITCGGNNIGFKGVQW YQQKTGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFS GSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVW DSASDHWVFGGGTKLTVL	scFv de BCMA-17 (aa)
273	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSSYWMSWHRQAPGKGPEWVAHINQD GSEKYYVDSVKGRFTISRDNAESSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARWLAVTNWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQ PPSASGTPGQRVTISCSGSGSNIGSNDV SWYQQIPGTAPKLLIYWNDQRPSGVPDR FSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAA WDDSLNGWVFGGGTKLTVL	scFv de BCMA-18 (aa)
274	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPN SGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYME LSRLRSDDTAVYYCARDGGDVWGQGTT	scFv de BCMA-19 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQAVLTQ PASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGDYNYV AWYQQHPGKDPKLMIFEVINRPSGVSDR FSGSKSGNTASLDISGLQPEDEADYYCIS YSRGSTPYVIGTGTKVTVL	
275	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFT FDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNS GSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTALYYCAKGGLGITPYYFDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQP VLTQPPSASGTPGQRVTISCSGGKTVNW FRQVPGTAPQLLIYSNDQRPSGVPDRFS GSKSGSSASLDISGLQSEDEAYYYCGSW DDSLNAWVFGGETKLTVL	scFv de BCMA-20 (aa)
276	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKVDGGYTEDYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQ PPSASGTPGQRVTISCSGSGSNIGSNDV SWYQQIPGTAPKLLIYWNDQRPSGVPDR FSGSKSGISASLAISGLRSEDEADYYCAA WDDSLNGYVFGTGTKVTVL	scFv de BCMA-21 (aa)
277	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKVDGDYTEDYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQ PASVSGSPGQSITISCTGSSSDVGKYNLV SWYQQPPGKAPKLIIYDVNKRPSGVSNR FSGSKSGNTATLTISGLQGDDEADYYCC SYGGSRSYVFGTGTKVTVL	scFv de BCMA-22 (aa)
278	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKVDGDYTEDYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQ PASVSGSPGQSITISCTGSSSDVGKYNLV SWYQQPPGKAPKLIIYDVNKRPSGVSNR FSGSKSGNTATLTISGLQGDDEADYYCS SYGGSRSYVFGTGTKVTVL	scFv de BCMA-23 (aa)
279	VDGDDAFDI	CDR-H3 V_H-3 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
280	DPLSWDSSGKGPR	CDR-H3 V_H-4 (aa)
281	ENYDFWSWRYYYDMDV	CDR-H3 V_H-5 (aa)
282	VDGPPSYDI	CDR-H3 V_H-6 (aa)
283	GDWDDAFDI	CDR-H3 V_H-7 (aa)
284	VDGDYEDY	CDR-H3 V_H-9 (aa)
285	DVPSSGDDAFDI	CDR-H3 V_H-10 (aa)
286	VDGDDVFDI	CDR-H3 V_H-11 (aa)
287	VDGDAFDI	CDR-H3 V_H-12 (aa)
288	DYSIN	CDR-H1 V_H de BCMA-C1 (aa)
289	NFGMN	CDR-H1 V_H de BCMA-C2 (aa)
290	WINTETREPAYAYDFRG	CDR-H2 V_H de BCMA-C1 (aa)
291	WINTYTGESYFADDFKG	CDR-H2 V_H de BCMA-C2 (aa)
292	DYSYAMDY	CDR-H3 V_H de BCMA-C1 (aa)
293	GEIYYGYDGGFAY	CDR-H3 V_H BCMA-C2 (aa)
294	GYTFTDY	CDR-H1 V_H de BCMA-C1 (aa) Numeração de Chothia
295	GYTFTNF	CDR-H1 V_H de BCMA-C2 (aa) Numeração de Chothia
296	NTETRE	CDR-H2 V_H de BCMA-C1 (aa) Numeração de Chothia
297	NTYTGE	CDR-H2 V_H de BCMA-C2 (aa) Numeração de Chothia
298	GYTFTDYSIN	CDR-H1 V_H de BCMA-C1 (aa) Numeração de AbM
299	GYTFTNFGMN	CDR-H1 V_H de BCMA-C2 (aa) Numeração de AbM
300	WINTETREPA	CDR-H2 V_H de BCMA-C1 (aa) Numeração de AbM
301	WINTYTGESY	CDR-H2 V_H de BCMA-C2 (aa) Numeração de AbM

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
302	RASESVTILGSHLIH	CDR-L1 V_L de BCMA-C1 (aa)
303	RASQDVNTAVS	CDR-L1 V_L de BCMA-C2 (aa)
304	LASNVQT	CDR-L2 V_L de BCMA-C1 (aa)
305	SASYRYT	CDR-L2 V_L de BCMA-C2 (aa)
306	LQSRTIPRT	CDR-L3 V_L de BCMA-C1 (aa)
307	QQHYSTPWT	CDR-L3 V_L de BCMA-C2 (aa)
308	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFT	FR1 V_H de BCMA-C1 (aa)
309	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFT	FR1 V_H de BCMA-C2 (aa)
310	WVKRAPGKGLKWMG	FR2 V_H de BCMA-C1 (aa)
311	WVKQAPGKGFKWMA	FR2 V_H de BCMA-C2 (aa)
312	RFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCAL	FR3 V_H de BCMA-C1 (aa)
313	RFAFSVETSATTAYLQINNLKTEDTATYFCAR	FR3 V_H de BCMA-C2 (aa)
314	WGQGTSVTVSS	FR4 V_H de BCMA-C1 (aa)
315	WGQGTLVTVSA	FR4 V_H de BCMA-C2 (aa)
316	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISC	FR1 V_L de BCMA-C1 (aa)
317	DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITC	FR1 V_L de BCMA-C2 (aa)
318	WYQQKPGQPPTLLIQ	FR2 V_L de BCMA-C1 (aa)
319	WYQQKPGQSPKLLIF	FR2 V_L de BCMA-C2 (aa)
320	GVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYC	FR3 V_L de BCMA-C1 (aa)
321	GVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAEDLAVYYC	FR3 V_L de BCMA-C2 (aa)
322	FGGGTKLEIK	FR4 V_L de BCMA-C1 (aa)
323	FGGGTKLDIK	FR4 V_L de BCMA-C2 (aa)
324	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSS	Cadeia V_H de BCMA-C1 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
325	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTF TNFGMNWVKQAPGKGFKWMAWINTYTG ESYFADDFKGRFAFSVETSATTAYLQINN LKTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWG QGTLVTVSA	Cadeia V_H de BCMA-C2 (aa)
326	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESV TILGSHLIHWYQQKPGQPPTLLIQLASNV QTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDD VAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	Cadeia V_L de BCMA-C1 (aa)
327	DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQD VNTAVSWYQQKPGQSPKLLIFSASYRYT GVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAEDLAV YYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIK	Cadeia V_L de BCMA-C2 (aa)
328	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESV TILGSHLIHWYQQKPGQPPTLLIQLASNV QTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDD VAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIKGGGG SGGGGSGGGGSQIQLVQSGPELKKPGE TVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGL KWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLE TSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSY AMDYWGQGTSVTVSS	scFv V_L-V_H de BCMA-C1 (aa)
329	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTF TNFGMNWVKQAPGKGFKWMAWINTYTG ESYFADDFKGRFAFSVETSATTAYLQINN LKTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWG QGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDV VMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVN TAVSWYQQKPGQSPKLLIFSASYRYTGV PDRFTGSGSGADFTLTISSVQAEDLAVYY CQQHYSTPWTFGGGTKLDIK	scFv V_H-V_L de BCMA-C2 (aa)
330	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGG AGGCTTGGTACAGCCAGGGCGGTCCC TGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGGATT CACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTG GTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTAGGTTTCATTAGAAGCA AAGCTTATGGTGGGACAACAGAATACG CCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTCACCA TCTCAAGAGATGATTCCAAAAGCATCG CCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAA CCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTG	scFv de BCMA-1 (nt)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	CGGCCTGGAGTGCCCCGACTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC TCCTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGG AGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGG ATATTGTGATGACCCAGTCTCCAGACTC CCTGTCTGTGTCTCCGGGCGAGAGGG CCACCATCAGCTGCAAGTCCAGCCAGA GTGTTTTATCCACCTCCAACAATAAGAA CTATTTAGCTTGGTATCAGCAGAAACCA GGACAGCCCCCTAGGCTGCTCCTTTAC TGGGCATCTACCCGGGAGGCCGGGGT CCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAG CAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCGG TTTATTACTGTCAACAATATTTCAGTTCT CCGTACACTTTTGGCCACGGGACCAAG CTGGAAATCAAA	
331	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTG GATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAG TGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCT GTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGG GACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTG CAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAAGTG GATGGCCCTCCTTCTTCTGATATCTGG GGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCC TCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGG TGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGAAA TAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCC TGTCTGTGTCTCCAGGGGAAACAGCCA CCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTA TTAAGACCAACTTGGCCTGGTACCAGC AGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGCTGCATCCACCAGGGCCA CTGGCATCCCAGACAGATTCAGTGGCA GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCA CCATCACCAGACTGGAGCCTGAAGATT TTGCAGTGTATTACTGTCAGCAATATGG	scFv de BCMA-2 (nt)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	TAGCTCACCCACTTTTGGCCGGGGGAC CAAGCTGGAAATCAAA	
332	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGG AGGCTTGGTACAGCCAGGGCGGTCCC TGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGGATT CACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTG GTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTAGGTTTCATTAGAAGCA AAGCTTATGGTGGGACAACAGAATACG CCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTCACCA TCTCAAGAGATGATTCCAAAAGCATCG CCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAA CCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTG CGGCCTGGAGTGCCCCGACTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC TCCTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGG AGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGG ATATTGTGATGACCCAGTCTCCAGACTC CCTGGTTGTGTCTCTGGGCGAGAGGG CCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGA GTGTTTTACACAGCTCCAACAATAAGAA TTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCA GGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTAC TGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGT CCCTGACCGGTTCAGTGGCAGCGGGT CTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCA GTTTATTACTGTCAGCAGTATTATACTA CTCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCA AGGTGGAAATCAAA	scFv de BCMA-3 (nt)
333	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGG AGGCTTGGTACAGCCAGGGCGGTCCC TGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGGATT CACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTG GTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTAGGTTTCATTAGAAGCA AAGCTTATGGTGGGACAACAGAATACG CCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTCACCA TCTCAAGAGATGATTCCAAAAGCATCG CCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAA CCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTG CGGCCTGGAGTGCCCCGACTGACTACT	scFv de BCMA-4 (nt)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC TCCTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGG AGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGG CCATCCGGATGACCCAGTCTCCATCCT CCCTGTCCGCGTCTCTGGGGGACAGA GTCACCATCACTTGCCGGGCGAGTCAG GACATTAGGAATTCTTTGGCCTGGTATC AGCAGAGGCCAGGGAAAGCCCCTAAA CTCCTGCTTTCTGCTGCATCCAGATTG GAAAGTGGGGTCCCTTCTAGGTTCAGT GGCACTACTTCTGGGGCGGAGTATGCT CTCAGCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAA GATGTCGCATCTTATTTCTGTCAGCAGT ATTATAGTCTCCCTCTCTCCTTCGGCGG AGGGACCAAGGTGGAAATCAAA	
334	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGG AGGCTTGGTACAGCCAGGGCGGTCCC TGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGGATT CACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTG GTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTAGGTTTCATTAGAAGCA AAGCTTATGGTGGGACAACAGAATACG CCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTCACCA TCTCAAGAGATGATTCCAAAAGCATCG CCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAA CCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTG CGGCCTGGAGTGCCCCGACTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC TCCTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGG AGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGG ACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACT CCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAG AGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGA ACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAAC CAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTT ACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGG GTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGG CAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATAG TACTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGAC	scFv de BCMA-5 (nt)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	CAAGGTGGATATCAAA	
335	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGG AGGCTTGGTACAGCCAGGGCGGTCCC TGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGGATT CACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTG GTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTAGGTTTCATTAGAAGCA AAGCTTATGGTGGGACAACAGAATACG CCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTCACCA TCTCAAGAGATGATTCCAAAAGCATCG CCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAA CCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTG CGGCCTGGAGTGCCCCGACTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC TCCTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGG AGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGG ATATTGTGATGACCCAGTCTCCATCGTC CCTGTCTGTGTCTGTAGGAGAGAGAGT CACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGTC TATAAGTAATTCCTTAGCCTGGTATAAA CAGAGACCGGGAGAAGCCCCTAAACTC CTGATACATGCTGCATCCAATGTGGAA GATGGGGTCCCTTCGAGGTTCAGCGG CAGGGGATCTGGGACAGTTTTCACTCT CGCCATCAGCAATGTACAGCCTGAAGA TTTCGCAACTTACTACTGTCAGCAGAGT CACATGTACCCTCCGACTTTCGGCGGG GGGACCAAGGTGGAAATCAAA	scFv de BCMA-6 (nt)
336	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGG AGGCTTGGTACAGCCAGGGCGGTCCC TGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGGATT CACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTG GTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTAGGTTTCATTAGAAGCA AAGCTTATGGTGGGACAACAGAATACG CCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTCACCA TCTCAAGAGATGATTCCAAAAGCATCG CCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAA CCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTG CGGCCTGGAGTGCCCCGACTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC TCCTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGG	scFv de BCMA-7 (nt)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	AGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGG TCATCCAGTTGACCCAGTCTCCCTCCT CACTGTCTGCATCTGTAGGGGACAGAG TCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGG ACATTGGCGATTATTTAGCCTGGTTTCA GCAGAGACCAGGGAAAGCCCCTAAGTC CCTGATCTATGTTGCGTCCACTTTGCAG AGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGC AGTGGATCTGGGACACACTTCACTCTC ACCATCAACAGCCTGCAGCCTGAAGAT TTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATC ATAGTCACCCGTGGACGTTCGGCCCAG GGACCAAGGTGGATATCAAA	
337	CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGG AGGCTTGGTACAGCCAGGGCGGTCCC TGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGGATT CACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTG GTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTAGGTTTCATTAGAAGCA AAGCTTATGGTGGGACAACAGAATACG CCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTCACCA TCTCAAGAGATGATTCCAAAAGCATCG CCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAA CCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTG CGGCCTGGAGTGCCCCGACTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC TCCTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGG AGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGG ATATTGTGATGACCCAGTCTCCAGACTC CCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGG CCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGA GTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAA CTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACC AGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTA CTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGG TCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGT CTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCA GTTTATTACTGTCAGCAATATTATAGTA CTCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCA AGCTGGAAATCAAA	scFv de BCMA-8 (nt)
338	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGG	scFv de BCMA-9 (nt)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	AGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTG GATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAG TGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCT GTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGG GACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTG CAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGTG GACGGTGACTACGTCGATGACTACTGG GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAG GTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGTCC TATGAGCTGACTCAGCCGCCCTCGGTG TCTGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAG GGTTACCTGTGGGGCAAATAATATTGG AAGCAAAAGTGTCCACTGGTACCAGCA GAAGCCAGGCCAGGCCCCCATGCTGG TCGTCTATGATGATGACGACCGGCCCT CCGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCT CCAACTCTGGGAACACGGCCACCCTGA CCATCAGCGGGGTCGAGGCCGGGGAT GAGGCCGACTACTTCTGTCACGTGTGG GATAGAAGTCGTGATCATTATGTCTTCG GAACTGGGACCAAGCTGACCGTCCTA	
339	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGG AGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTG GATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAG TGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCT GTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGG GACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTG CAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGTG GACGGTGACTACGTCGATGACTACTGG GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAG GTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGTCC TATGAGCTGACTCAGCCGCCCTCGGTG	scFv de BCMA-10 (nt)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	TCTGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAG GGTTACCTGTGGGGCAAATAATATTGG AAGCAAAAGTGTCCACTGGTACCAGCA GAAGCCAGGCCAGGCCCCCATGCTGG TCGTCTATGATGATGACGACCGGCCCT CCGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCT CCAACTCTGGGAACACGGCCACCCTGA CCATCAGCGGGGTCGAGGCCGGGGAT GAGGCCGACTACTTCTGTCACGTGTGG GATAGAAGTCGTGATCATTATGTCTTCG GAACTGGGACCAAGCTGACCGTCCTA	
340	CAGGTGCAGCTGGTACAGTCTGGGGG AGGCTTGGTACAGCCTGGCAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTTGATGATTATGCCATGCACTGG GTCCGGCGAGCTCCAGGGAAGGGCCT GGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGAA TAGTGGTAGCATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAG AGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCT GCAAATGAACAGTCTGAGAGCTGAGGA CACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA TCTGGGGCCCGACTACGATCCCGATGC TTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAAT GGTCACCGTTTCCTCAGGTGGAGGCG GTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGT GGCGGATCGCAGCTTGTGCTGACTCAG CCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGG GCAGAGGGTCACCATCTCTTGTTCTGG AAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATGC TGTAAACTGGTACCAGCAGCTCCCAGG AACGGCCCCCGAAGTCCTCATCTATAA TAGTCATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCC TGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGG CACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAATGG GCTCCAGTCTGAGGACGAGGCTGATTA TTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCT GAGAGGTTACGTCTTCGGAACTGGGAC CAAGCTCACCGTCCTA	scFv de BCMA-11 (nt)
341	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT	scFv de BCMA-12 (nt)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	CACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTG GATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAG TGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCT GTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGG GACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTG CAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAAGTG GATGGCCCTCCTTCTTTTGATATCTGGG GCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCCT CAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGT GGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGTC TGCCCTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTC TGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCACCAT CTCCTGCTCTGGAAGCCGCTCCAACAT TGGGAATAATTATGTATCCTGGTACCAA CAGCTCCCAGGAACAGCCCCCAAACTC CTCATTTATGACAATGCTAAGCGACCCT CAGGAATTCCTGACCGATTCTCTGGCT CCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGG ACATCGCCGGACTCCAGACTGGGGATG AGGCCGACTATTACTGTCAGGTGTGGG ATAGTAGTAGTGATCATTGGGTATTCGG CGGAGGGACCAAGCTCACCGTCCTA	
342	CAGATGCAGCTGGTGCAGTATGGGGG AGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCC TGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAT TCACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGC TGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATG ATGGAAGTAATAAATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAG AGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCT GCAAATGAACAGCCTGAAAGCTGAGGA CACGGCTGTGTATTACTGTGCTACCCT ACCCGGTAGAGATGGCTACCCCGGAG CCTTTGACTACAGGGGCCAGGGAACCC TGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCG GTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGT GGCGGATCGCAGGCTGTGCTGACTCA GCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCG GGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTTCTG	scFv de BCMA-13 (nt)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	GAAGCGGCTCCAACATCGGAAGTAATG ATGTCTCCTGGTATCAGCAGATCCCAG GAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTACT GGAATGATCAGCGGCCCTCAGGGGTC CCTGACCGATTCTCTGCCTCCAAGTCT GGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGT GGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGA TTATTACTGTGCAGCATGGGATGACAG CCTGGGTGGTTCTTGGGTGTTCGGCGG AGGGACCAAGGTCACCGTCCTA	
343	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGG AGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCC TGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGAT TCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATAT GATGGAAGTAATAAATACTACGCAGACT CCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGG ACACGGCTGTGTATTACTGTGCTACCC TACCCGGTAGAGATGGCTACCCCGGAG CCTTTGACTACAGGGGCCCGGGAACCC TGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCG GTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGT GGCGGATCGCAGGCTGTGCTGACTCA GCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCG GGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTTCTG GAAGCGGCTCCAACATCGGAAGTAATG ATGTCTCCTGGTATCAGCAGATCCCAG GAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTACT GGAATGATCAGCGGCCCTCAGGGGTC CCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCT GGCGCCTCAGCCTCTCTGGCCATCAGT GGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGAT TATTATTGTGCAGCATGGGATGACAGG TTGAACGGTTTTTGGGTGTTCGGCGGA GGGACCAAGCTCACCGTCCTA	scFv de BCMA-14 (nt)
344	CAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGG AGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCC TGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAT TCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACT	scFv de BCMA-15 (nt)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATAT GATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACT CCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGG ACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAG ATCAGTATAGCAGTAGCGCACAAAGGG CCGACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAA CCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAG GCGGTTCAGGCGGAGGTGGTTCTGGC GGTGGCGGATCGCAGTCTGTGCTGAC GCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCC CCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTT CTGGAAGCGGCTCCAACATCGGAAGTA ATGATGTCTCCTGGTATCAGCAGATCC CAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCT ACTGGAATGATCAGCGGCCCTCAGGG GTCCCTGACCGGTTCTCAGGCTCCAAG TCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGTCATC AGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGC TGATTATTACTGTGCAGCATGGGATGA CAGCCTGAGTGGTTGGGTGTTCGGCG GAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA	
345	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGCCT GAGGTGAAGAAGCCTGGGACCTCAGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATT CACCTTTACTAGCTCTGCTATGCAGTG GGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCC TTGAGTGGATAGGATGGATCGTCGTTG GCAGTGGTAACACAAACTACGCACAGA AGTTCCAGGAAAGAGTCACCATTACCA GGGACATGTCCACAAGCACAGCCTACA TGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCCGAG GACACGGCCGTGTATTACTGTGCGGCA GCTCCGTATTACGATATTTTGACTGGTT ATTATTTATGGGGCCAGGGAACGCTGG TCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTT CTGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGC GGATCGCAGTCTGCCCTGACTCAGCCA CCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCA GAGGGTCACCATCTCTTGTTCTGGAAG	scFv de BCMA-16 (nt)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	CGGCTCCAACATCGGAAGTAATGATGT CTCCTGGTATCAGCAGATCCCAGGAAC GGCCCCCAAACTCCTCATCTACTGGAA TGATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGA CCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAC CTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCT CCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTA CTGTGCATCATGGGATGACAGCCTGAG TGGTTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCA AGCTGACCGTCCTA	
346	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGGGG AGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTG GATCCGCCTGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAG TGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCT GTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGG GACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTG CAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAG GCCGATAGTAGCGCTGACTACTGGGGC CAGGGAACCCTGGTCAACGTCTCCTCA GGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGG CTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGCCTG TGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAG TGGCCCCAGGAAAGACGGCCATGATTA CCTGTGGGGGAAACAACATTGGATTTA AAGGTGTGCAGTGGTACCAGCAGAAGA CAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCGTCT ATGATGATAGCGACCGGCCCTCAGGGA TCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACT CTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCC GATTATTACTGTCAGGTGTGGGATAGT GCTAGTGATCATTGGGTGTTCGGCGGA GGGACCAAGCTGACCGTCCTA	scFv de BCMA-17 (nt)
347	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGG AGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCC TGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAT TCACGTTTAGTAGCTATTGGATGAGCTG GCACCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC	scFv de BCMA-18 (nt)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	CGGAGTGGGTGGCCCACATAAACCAAG ACGGAAGTGAGAAGTACTATGTGGACT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCGAGAGTTCACTGTATC TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGGT GGCTGGCGGTTACTAACTGGGGCCAG GGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGT GGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCTC TGGCGGTGGCGGATCGCAGTCTGTGTT GACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGAC CCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTG TTCTGGAAGCGGCTCCAACATCGGAAG TAATGATGTCTCCTGGTATCAGCAGATC CCAGGGACGGCCCCCAAACTCCTCATC TACTGGAATGATCAGCGGCCCTCAGGG GTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAG TCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATC AGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGC TGATTATTACTGTGCAGCATGGGATGA CAGCCTGAATGGTTGGGTGTTCGGCGG AGGGACCAAGCTGACCGTCCTA	
348	CAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCT GAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATA CACCTTCACCAGCTACTATATGCACTG GGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGC TTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTA ACAGTGGTGGCACAAACTATGCACAGA AGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCA GGGACACGTCCATCAGCACAGCCTACA TGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACG ACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAG ATGGTGGGGACGTCTGGGGCCAAGGG ACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGA GGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGG CGGTGGCGGATCGCAGGCTGTGCTGA CTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTC CTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCA CTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGATT ATAACTATGTCGCCTGGTATCAACAACA CCCAGGCAAAGACCCCAAACTCATGAT	scFv de BCMA-19 (nt)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	TTTTGAGGTCATTAATCGGCCCTCAGG GGTTTCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAA GTCTGGCAACACGGCCTCCCTGGACAT CTCTGGGCTCCAGCCTGAGGACGAGG CTGATTATTACTGCATCTCATATTCACG AGGCAGCACTCCTTATGTCATCGGAAC TGGGACCAAGGTGACCGTCCTA	
349	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGG AGGCTTGGTACAGCCTGGCAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTTGATGATTATGCCATGCACTGG GTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCT GGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGAA TAGTGGTAGCATAGGCTATGCGGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAG AGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCT GCAAATGAACAGTCTGAGAGCTGAGGA CACGGCCTTGTATTACTGTGCAAAGGG GGGCCTAGGAATAACCCCATACTACTT TGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGT CACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTC AGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCG GATCGCAGCCTGTGCTGACTCAGCCAC CCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAG AGGGTCACCATCTCTTGTTCGGGAGGC AAGACTGTAAACTGGTTCCGGCAGGTC CCAGGAACGGCCCCCCAACTCCTCATC TATAGTAATGATCAGCGGCCCTCAGGG GTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAG TCTGGCTCCTCAGCCTCCCTGGACATC AGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCT TATTATTACTGTGGATCATGGGATGACA GCCTCAATGCTTGGGTGTTCGGCGGAG AGACCAAGCTGACCGTCCTA	scFv de BCMA-20 (nt)
350	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCT GAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTG GATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAG TGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCT GTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGG	scFv de BCMA-21 (nt)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
428	LLHACIPCQLR	epitopo de BCMA humano (resíduos 17-27)
429	QQYYSSPYT	CDR-L3 de BCMA-44 (aa)
430	QQLNGYPWT	CDR-L3 de BCMA-45 (aa)
431	QLWDSDSDDFA	CDR-L3 de BCMA-47 (aa)
432	QVWDSSTGQYVV	CDR-L3 de BCMA-49 (aa)
433	QKYDGAPPWT	CDR-L3 de BCMA-51 (aa)
434	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCVASGFTFD	FR1 V_H de BCMA-27 (aa)
435	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFG	FR1 V_H de BCMA-30 (aa)
436	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFG	FR1 V_H de BCMA-25, -31, -44, -51 (aa)
437	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS	FR1 V_H de BCMA-32, -49 (aa)
438	TGQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFD	FR1 V_H de BCMA-34 (aa)
439	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFG	FR1 V_H BCMA-42 (aa)
440	agctatgagctgacacagcctccaagcgcctctggcacacctggacagcgagtgacaatgagctgtagcggcaccagcagcaacatcggcagccacagcgtgaactggtatcagcagctgcctggcacagcccctaaactgctgatctacaccaacaaccagcggcctagcggcgtgcccgatagattttctggcagcaagagcggcacaagcgccagcctggctatttctggactgcagagcgaggacgaggccgactattattgtgccgcctgggacggctctctgaacggccttgtttttggcggaggcaccaagctgacagtgctgggatctagaggtggcggaggatctggcggcggaggaagcggaggcggcggatctcttgaaatggctgaagtgcagctggtgcagtctggcgccgaagtgaagaagcctggcgagagcctgaagatcagctgcaaaggcagcggctacagcttcaccagctactggatcggctgggtccgacagatgcctggcaaaggccttgagtggatgggcatcatctaccccggcgacagcgacaccagatacagccctagctttcagggccacgtgaccatcagcgccgacaagtctatcagcaccgcctacctgcagtggtccagcctgaaggcctctgacaccgccatgtactactgcgccagatactctggcagcttcgacaattggggccagggcacactggtcaccgtgtccagc	scFv de BCMA-52 (nt) (O/SSE)
441	RFTISRDNAKSSLYLQMNSLRAEDTAVYY	FR3 VH de BCMA-37 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	CAR	
442	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSN IGSHSVNWYQQLPGTAPKLLIYTNNQRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEA DYYCAAWDGSLNGLVFGGGTKLTVLGS RGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQ SGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIG WVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSP SFQGHVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCARYSGSFDNWGQGTLVTVSS	scFv de BCMA-52 (aa)
443	DSPSPGTTPKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCAK	FR3 VH de BCMA-47 (aa)
444	GGQGTMVTVSS	FR4 VH de BCMA-28 (aa)
445	WRQGTMVTVSS	FR4 VH de BCMA-47 (aa)
446	DIQMTQSPAFLSASVGDRVTVTC	FR1 VL de BCMA-25 (aa)
447	DIVMTQSPLSLSVTPGEPASISC	FR1 VL de BCMA-28 (aa)
448	QPVLTQPASVSGSPGQSITISC	FR1 VL de BCMA-29 (aa)
449	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSC	FR1 VL de BCMA-30 (aa)
450	DVVMTQSPDSLAVSLGERATISC	FR1 VL de BCMA-31 (aa)
451	QTVVTQPPSVSVAPGQTARITC	FR1 VL de BCMA-32 (aa)
452	EIVMTQSPATLSLSPGDRATLSC	FR1 VL de BCMA-34 (aa)
453	NFMLTQPPSVSVAPGQTARITC	FR1 VL de BCMA-35 (aa)
454	QSVLTQEPSLTVSPGETVTLTC	FR1 VL de BCMA-36 (aa)
455	QLVLTQEPSLTVSPGGTVTLTC	FR1 VL de BCMA-37 (aa)
456	QAVLTQEPSLTVSPGGTVTLTC	FR1 VL de BCMA-38 (aa)
457	DIQXTQSPSSLSASVGDRVTITC	FR1 VL de BCMA-39 (aa)
458	QPVLTQPPSVSGTPGQRVTIPC	FR1 VL de BCMA-41 (aa)
459	DIQMTQSPSLVSASVGDRVTITC	FR1 VL de BCMA-42 (aa)
460	cagtctgccctgacacagcctgccagcgttagtgctagtc ccggacagtctatcgccatcagctgtaccggcaccagct ctgacgttggctggtatcagcagcaccctggcaaggccc ctaagctgatgatctacgaggacagcaagaggcccagc ggcgtgtccaatagattcagcggcagcaagagcggcaa caccgccagcctgacaattagcggactgcaggccgag gacgaggccgattactactgcagcagcaacacccggtc cagcacactggtttttggcggaggcaccaagctgacagt gctgggatctagaggtggcggaggatctggcggcggag gaagcggaggcggcggatctcttgaaatggctgaagtg cagctggtgcagtctggcgccgagatgaagaaacctgg	scFv de BCMA-55 (nt) (O/SSE)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	cgcctctctgaagctgagctgcaaggccagcggctacac cttcatcgactactacgtgtactggatgcggcaggcccct ggacagggactcgaatctatgggctggatcaaccccaat agcggcggcaccaattacgcccagaaattccagggca gagtgaccatgaccagagacaccagcatcagcaccgc ctacatggaactgagccggctgagatccgacgacaccg ccatgtactactgcgccagatctcagcgcgacggctacat ggattattggggccagggaaccctggtcaccgtgtccag c	
461	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINC	FR1 VL de BCMA-44 (aa)
462	AIRMTQSPSSLSASVGDRVTITC	FR1 VL de BCMA-45 (aa)
463	QAVLTQPPSVSVAPGKTATITC	FR1 VL de BCMA-47 (aa)
464	QPVLTQPPSVSVAPGKTATITC	FR1 VL de BCMA-48 (aa)
465	LPVLTQPPSVSVAPGKTARITC	FR1 VL de BCMA-49 (aa)
466	AIQLTQSPSTLSASVGDRVAITC	FR1 VL de BCMA-51 (aa)
467	WYQQKPGNAPRLLIY	FR2 VL de BCMA-25 (aa)
468	WYLQKPGQSPQLLIY	FR2 VL de BCMA-28 (aa)
469	WYQQHPGKAPKLMIY	FR2 VL de BCMA-29 (aa)
470	WYQQKPGQAPKLLIY	FR2 VL de BCMA-30 (aa)
471	WYKQKPGQPPKLVIS	FR2 VL de BCMA-31 (aa)
472	WYRQRPGQAPEVVIY	FR2 VL de BCMA-32 (aa)
473	WFQKKPGQAPTTLIY	FR2 VL de BCMA-36 (aa)
474	WFQQKPGQAPRTLIY	FR2 VL de BCMA-37, -38 (aa)
475	WYQQKPGKAPKLLIY	FR2 VL de BCMA-39 (aa)
476	WFQEVPGTAPKLLIY	FR2 VL de BCMA-41 (aa)
477	WYQQKPGKAPKLLLF	FR2 VL de BCMA-42 (aa)
478	QSALTQPASVSASPGQSIAISCTGTSSDV GWYQQHPGKAPKLMIYEDSKRPSGVSN RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC SSNTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGS GGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMK KPGASLKLSCKASGYTFIDYYVYWMRQA PGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGR VTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAMYY CARSQRDGYMDYWGQGTLVTVSS	scFv de BCMA-55 (aa)
479	WYKQKPGGVPQLLIH	FR2 VL de BCMA-45 (aa)
480	WYQRKPGQGPVVVIQ	FR2 VL de BCMA-47, -48 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
481	WYQQKPGQAPVLVMS	FR2 VL de BCMA-49 (aa)
482	WYQQKPGKAPKLLIF	FR2 VL de BCMA-51 (aa)
483	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAIYHC	FR3 VL de BCMA-24 (aa)
484	GVPSRFRGTGYGTEFSLTIDSLQPEDFATYYC	FR3 VL de BCMA-25 (aa)
485	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	FR3 VL de BCMA-28 (aa)
486	GVSNRFSGSKSGNTASPTISGLQAEDEADYYC	FR3 VL de BCMA-29 (aa)
487	GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEHEDFAVYYR	FR3 VL de BCMA-30 (aa)
488	GVPDRFSGSNSGNTATLTVRGVEAGDEADYYC	FR3 VL de BCMA-32 (aa)
489	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC	FR3 VL de BCMA-34 (aa)
490	WTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEADYYC	FR3 VL de BCMA-36 (aa)
491	WTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYC	FR3 VL de BCMA-37 (aa)
492	WTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEADYFC	FR3 VL de BCMA-38 (aa)
493	GVPSRFSGSGSGTDFALTIRSLQPEDFATYYC	FR3 VL de BCMA-39 (aa)
494	GVPDRFSGTKSGTSASLAIRGLQSDDDAHYYC	FR3 VL de BCMA-41 (aa)
495	GVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDVATYYC	FR3 VL de BCMA-42 (aa)
496	gaggtgcagctggtgcagtctggagcagaggtgaaaaagcccggggagtctctgaagatctcctgtaagggttctggatacagctttaccagctactggatcggctgggtgcgccagatgcccgggaaaggcctggagtggatggggatcatctatcctggtgactctgataccagatacagcccgtccttccaaggccacgtcaccatctcagctgacaagtccatcagcactgcctacctgcagtggagcagcctgaaggcctcggacaccgccatgtattactgtgcgcgctactctggttctttcgataactgggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctcagc	cadeia VH de BCMA-52 (nt)
497	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISGVQSEDSATYHC	FR3 VL de BCMA-45 (aa)
498	GIPERFSGSKSGDTASLTISGVEAGDEAD	FR3 VL de BCMA-47 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	YYC	
499	GIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEGDYYC	FR3 VL de BCMA-48 (aa)
500	GIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEAAYYC	FR3 VL de BCMA-49 (aa)
501	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVAVYYC	FR3 VL de BCMA-51 (aa)
502	FGPGTRLDIK	FR4 VL de BCMA-25 (aa)
503	FGXGTKLTVL	FR4 VL BCMA-29 (aa)
504	FGQGTKLDIK	FR4 VL de BCMA-31, -34 (aa)
505	FGTGTKLDIK	FR4 VL de BCMA-35 (aa)
506	FGGGTKVDIK	FR4 VL de BCMA-42 (aa)
507	SYWIG	CDR-H1 de BCMA-52 (aa) - Numeração de Kabat
508	FGQGTKVEIK	FR4 VL de BCMA-24, -28, -51 (aa)
509	GFTFGDYAMH	CDR-H1 de BCMA-30 (aa) Numeração de AbM
510	GISWNSGSIX	CDR-H2 de BCMA-28 (aa) Numeração de AbM
511	YISGSGSTIY	CDR-H2 de BCMA-33 (aa) Numeração de AbM
512	YISSSGNTIY	CDR-H2 de BCMA-41 Numeração de AbM
513	IIYPGDSDTRYSPSFQG	CDR-H2 de BCMA-52 (aa) - Numeração de Kabat
514	SWNSG	CDR-H2 de BCMA-28 (aa) Numeração de Chothia
515	SGSGST	CDR-H2 de BCMA-33 (aa) Numeração de Chothia
516	SSSGNT	CDR-H2 de BCMA-41 Numeração de Chothia
517	YSGSFDN	CDR-H3 de BCMA-52 (aa) - Numeração de Kabat, Chothia e AbM
518	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN	cadeia VH de BCMA-24 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	SLRAEDTAVYYCARDLGPPYGDDAFDIW GQGTMVTVSS	
519	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKA YGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQG TLVTVSS	cadeia VH de BCMA-25, -31, -44, -51 (aa)
520	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCVASGFT FDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNS GSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTALYYCAKGGLGITPYYFDYWG QGTLVTVSS	cadeia VH de BCMA-27 (aa)
521	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWN SGSIXYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDLGPPYGDDAFDI GGQGTMVTVSS	cadeia VH de BCMA-28 (aa)
522	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWN SGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDLGPPYGDDAFDI WGQGTMVTVSS	cadeia VH de BCMA-29, -39 (aa)
523	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFGDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWN SGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDLDPDDAFDIWGQ GTMVTVSS	cadeia VH de BCMA-30 (aa)
524	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTM VTVSS	cadeia VH de BCMA-32, -49 (aa)
525	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISGSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCAREADSSADYWGQGTL VNVSS	3 cadeia VH de BCMA-3 (aa)
526	TGQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFT FDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNS GSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDLGPDYDPDAFDIW	cadeia VH de BCMA-34 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	GQGTMVTVSS	
527	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDYDDYWGQGTLVTVSS	cadeia VH de BCMA-35 (aa)
528	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDYVDDYWGQGTLVTVSS	cadeia VH de BCMA-36, 38 (aa)
529	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKSSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDYVDDYWGQGTLVTVSS	cadeia VH de BCMA-37 (aa)
530	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGDYVDDYWGQGTLVTVSS	cadeia VH de BCMA-41 (aa)
531	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGTLVTVSS	cadeia VH de BCMA-42 (aa)
532	GYSFTSY	CDR-H1 de BCMA-52 (aa) - Numeração de Chothia
533	QVQLLESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGDSPSPGTTPKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWRQGTMVTVSS	cadeia VH de BCMA-47 (aa)
534	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWGSTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAIYHCQQYISLPWTFGQGTKVEIK	cadeia VL de BCMA-24 (aa)
535	DIQMTQSPAFLSASVGDRVTVTCRASQGISNYLAWYQQKPGNAPRLLIYSASTLQSGVPSRFRGTGYGTEFSLTIDSLQPEDFATYYCQQSYTSRQTFGPGTRLDIK	cadeia VL de BCMA-25 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
536	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGANNIGS KSVHWYQQKPGQAPMLVVYDDDDRPSG IPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDEADY FCHLWDRSRDHYVFGTGTKLTVL	cadeia VL de BCMA-26 (aa)
537	DIVMTQSPLSLSVTPGEPASISCRSSQSL LHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGS NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQALQTPPWTFGQGTKVEIK	cadeia VL de BCMA-28 (aa)
538	QPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDV GSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSKRP SGVSNRFSGSKSGNTASPTISGLQAEDE ADYYCCSYAGSSTSRDVFGXGTKLTVL	cadeia VL de BCMA-29 (aa)
539	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQPI RSNLAWYQQKPGQAPKLLIYSASTRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEHEDFAVYY RRHYAPLTFGGGTKVEIK	cadeia VL de BCMA-30 (aa)
540	DVVMTQSPDSLAVSLGERATISCKSSQS VLNSSNNKNYVAWYKQKPGQPPKLVISW ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCQQYYSTPYTFGQGTKLDIK	cadeia VL de BCMA-31 (aa)
541	QTVVTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIG SKGVHWYRQRPGQAPEVVIYDDSDRPS GVPDRFSGSNSGNTATLTVRGVEAGDEA DYYCQVWDSSSDHWVFGGGTKLTVL	cadeia VL de BCMA-32 (aa)
542	EIVMTQSPATLSLSPGDRATLSCRASQSI SNYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATG IPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYY CQQRSNWPPYTFGQGTKLDIK	cadeia VL de BCMA-34 (aa)
543	NFMLTQPPSVSVAPGQTARITCGANNIGS KSVHWYQQKPGQAPMLVVYDDDDRPSG IPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDEADY FCHLWDRSRDHYVFGTGTKLDIK	cadeia VL de BCMA-35 (aa)
544	QSVLTQEPSLTVSPGETVTLTCGSSTGP VTSAHSPSWFQKKPGQAPTTLIYETTNR HSWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPED EADYYCLLSSGDARMVFGGGTKLTVL	cadeia VL de BCMA-36 (aa)
545	QLVLTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTNGHSPYWFQQKPGQAPRTLIYDTTNR HSWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPED EAEYYCSLSHAGDRVFFGGGTKLTVL	cadeia VL de BCMA-37 (aa)
546	QAVLTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA	cadeia VL de BCMA-38

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	VTNGHSPYWFQQKPGQAPRTLIYDTNNR HSWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPED EADYFCLLSYSDARLAFGGGTKLTVL	(aa)
547	DIQXTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGI RYELXWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSG VPSRFSGSGSGTDFALTIRSLQPEDFATY YCLQHNSYPLTFGRGTKLEIK	cadeia VL de BCMA-39 (aa)
548	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDV SKYNLVSWYQQPPGKAPKLIIYDVNKRPS GVSNRFSGSKSGNTATLTISGLQGDDEA DYYCCSYGGSRSYVFGTGTKLTVL	cadeia VL de BCMA-40 (aa)
549	QPVLTQPPSVSGTPGQRVTIPCSGSSSNI GGNSVDWFQEVPGTAPKLLIYANDRRPS GVPDRFSGTKSGTSASLAIRGLQSDDDA HYYCESWDDALNGHVFGGGTKLTVL	cadeia VL de BCMA-41 (aa)
550	DIQMTQSPSLVSASVGDRVTITCRASQGI GNGLAWYQQKPGKAPKLLLFAASRLESG VPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDVATY YCQQYVEDALTFGGGTKVDIK	cadeia VL de BCMA-42 (aa)
551	YPGDSD	CDR-H2 de BCMA-52 (aa) - Numeração de Chothia
552	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQN LLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYW ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCQQYYSSPYTFGQGTKLEIK	cadeia VL de BCMA-44 (aa)
553	AIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGI GRSLAWYKQKPGGVPQLLIHDASSLRSG VPSRFSGSGSGTEFTLTISGVQSEDSATY HCQQLNGYPWTFGQGTKVDIK	cadeia VL de BCMA-45 (aa)
554	QAVLTQPPSVSVAPGKTATITCGGNNIGS KSVHWYQRKPGQGPVVVIQYDTDRPSGI PERFSGSKSGDTASLTISGVEAGDEADY YCQLWDSDSDDFAFGTGTKLTVL	cadeia VL de BCMA-47 (aa)
555	QPVLTQPPSVSVAPGKTATITCGGNNIGS KSVHWYQRKPGQGPVVVIQYDTDRPSGI PERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEGDY YCQVWDSSSDHWVFGGGTKLTVL	cadeia VL de BCMA-48 (aa)
556	LPVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGDQIGR KSVHWYQQKPGQAPVLVMSYDSDRPSG IPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEAAY YCQVWDSSTGQYVVFGGGTKLTVL	cadeia VL de BCMA-49 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
557	AIQLTQSPSTLSASVGDRVAITCRASQNI GDWLAWYQQKPGKAPKLLIFGASILESG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVAVY YCQKYDGAPPWTFGQGTKVEIK	cadeia VL de BCMA-51 (aa)
558	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSGISWNS GSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDLGPPYGDDAFDIW GQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSD IVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVL YSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWGS TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAIYHCQQYISLPWTFGQGTKVEIK	sequência de scFv de BCMA-24 (aa)
559	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKA YGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT QSPAFLSASVGDRVTVTCRASQGISNYL AWYQQKPGNAPRLLIYSASTLQSGVPSR FRGTGYGTEFSLTIDSLQPEDFATYYCQQ SYTSRQTFGPGTRLDIK	sequência de scFv de BCMA-25 (aa)
560	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTM VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQP PSVSVAPGQTARITCGANNIGSKSVHWY QQKPGQAPMLVVYDDDDRPSGIPERFS GSNSGNTATLTISGVEAGDEADYFCHLW DRSRDHYVFGTGTKLTVL	sequência de scFv de BCMA-26 (aa)
561	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCVASGFT FDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNS GSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTALYYCAKGGLGITPYYFDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQP VLTQPPSASGTPGQRVTISCSGGKTVNW FRQVPGTAPQLLIYSNDQRPSGVPDRFS GSKSGSSASLDISGLQSEDEAYYYCGSW DDSLNAWVFGGETKLTVL	sequência de scFv de BCMA-27 (aa)
562	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWN	sequência de scFv de BCMA-28 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	SGSIXYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDLGPPYGDDAFDI GGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQSPLSLSVTPGEPASISCRSSQSL LHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGS NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQALQTPPWTFGQGTKVEIK	
563	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWN SGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDLGPPYGDDAFDI WGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSD VGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSKR PSGVSNRFSGSKSGNTASPTISGLQAED EADYYCCSYAGSSTSRDVFGXGTKLTVL	sequência de scFv de BCMA-29 (aa)
564	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFGDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWN SGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDLDPDDAFDIWGQ GTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVL TQSPATLSVSPGERATLSCRASQPIRSNL AWYQQKPGQAPKLLIYSASTRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEHEDFAVYYRRHY APLTFGGGTKVEIK	sequência de scFv de BCMA-30 (aa)
565	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKA YGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVVM TQSPDSLAVSLGERATISCKSSQSVLNSS NNKNYVAWYKQKPGQPPKLVISWASTRE SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYCQQYYSTPYTFGQGTKLDIK	sequência de scFv de BCMA-31 (aa)
566	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTM VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ PPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKGVHW YRQRPGQAPEVVIYDDSDRPSGVPDRFS GSNSGNTATLTVRGVEAGDEADYYCQV	sequência de scFv de BCMA-32 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	WDSSSDHWVFGGGTKLTVL	
567	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISGSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCAREADSSADYWGQGTL VNVSSGGGGSGGGGSGGGGSQPVLTQ PPSVSVAPGKTAMITCGGNNIGFKGVQW YQQKTGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFS GSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVW DSASDHWVFGGGTKLTVL	sequência de scFv de BCMA-33 (aa)
568	TGQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFT FDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNS GSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDLGPDYDPDAFDIW GQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSE IVMTQSPATLSLSPGDRATLSCRASQSIS NYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGI PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYY CQQRSNWPPYTFGQGTKLDIK	sequência de scFv de BCMA-34 (aa)
569	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARVDGDYDDYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQ PPSVSVAPGQTARITCGANNIGSKSVHW YQQKPGQAPMLVVYDDDDRPSGIPERFS GSNSGNTATLTISGVEAGDEADYFCHLW DRSRDHYVFGTGTKLDIK	sequência de scFv de BCMA-35 (aa)
570	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARVDGDYVDDYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQ EPSLTVSPGETVTLTCGSSTGPVTSAHSP SWFQKKPGQAPTTLIYETTNRHSWTPAR FSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEADYYCL LSSGDARMVFGGGTKLTVL	sequência de scFv de BCMA-36 (aa)
571	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKSSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARVDGDYVDDYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQLVLTQ	sequência de scFv de BCMA-37 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTNGHS PYWFQQKPGQAPRTLIYDTTNRHSWTPA RFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYC SLSHAGDRVFFGGGTKLTVL	
572	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARVDGDYVDDYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQAVLTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTNGHS PYWFQQKPGQAPRTLIYDTNNRHSWTP ARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEADYF CLLSYSDARLAFGGGTKLTVL	sequência de scFv de BCMA-38 (aa)
573	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWN SGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDLGPPYGDDAFDI WGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SDIQXTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQG IRYELXWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSG VPSRFSGSGSGTDFALTIRSLQPEDFATY YCLQHNSYPLTFGRGTKLEIK	sequência de scFv de BCMA-39 (aa)
574	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKVDGDYTEDYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQ PASVSGSPGQSITISCTGSSSDVSKYNLV SWYQQPPGKAPKLIIYDVNKRPSGVSNR FSGSKSGNTATLTISGLQGDDEADYYCC SYGGSRSYVFGTGTKLTVL	sequência de scFv de BCMA-40 (aa)
575	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGN TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKVDGDYVDDYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQPVLTQ PPSVSGTPGQRVTIPCSGSSSNIGGNSV DWFQEVPGTAPKLLIYANDRRPSGVPDR FSGTKSGTSASLAIRGLQSDDDAHYYCE SWDDALNGHVFGGGTKLTVL	sequência de scFv de BCMA-41 (aa)
576	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKA	sequência de scFv de BCMA-42 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	YGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT QSPSLVSASVGDRVTITCRASQGIGNGLA WYQQKPGKAPKLLLFAASRLESGVPSRF SGSRSGTDYTLTISSLQPEDVATYYCQQ YVEDALTFGGGTKVDIK	
577	GYSFTSYWIG	CDR-H1 de BCMA-52 (aa) - Numeração de AbM
578	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKA YGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVVM TQSPDSLAVSLGERATINCKSSQNLLYSS NNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRE SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYCQQYYSSPYTFGQGTKLEIK	sequência de scFv de BCMA-44 (aa)
579	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKA YGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIRMT QSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGRSLA WYKQKPGGVPQLLIHDASSLRSGVPSRF SGSGSGTEFTLTISGVQSEDSATYHCQQ LNGYPWTFGQGTKVDIK	sequência de scFv de BCMA-45 (aa)
580	QVQLLESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGDSPSPGTTPKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWRQGT MVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQAVLT QPPSVSVAPGKTATITCGGNNIGSKSVH WYQRKPGQGPVVVIQYDTDRPSGIPERF SGSKSGDTASLTISGVEAGDEADYYCQL WDSDSDDFAFGTGTKLTVL	sequência de scFv de BCMA-47 (aa)
581	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTM VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQPVLTQ PPSVSVAPGKTATITCGGNNIGSKSVHW	BCMA-48 sequência de scFv de (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	YQRKPGQGPVVVIQYDTDRPSGIPERFS GSNSGNTATLTISRVEAGDEGDYYCQVW DSSSDHWVFGGGTKLTVL	
582	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTM VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSLPVLTQP PSVSVAPGKTARITCGGDQIGRKSVHWY QQKPGQAPVLVMSYDSDRPSGIPERFSG SNSGNTATLTISRVEAGDEAAYYCQVWD SSTGQYVVFGGGTKLTVL	sequência de scFv de BCMA-49 (aa)
583	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKA YGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQLT QSPSTLSASVGDRVAITCRASQNIGDWL AWYQQKPGKAPKLLIFGASILESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDVAVYYCQKY DGAPPWTFGQGTKVEIK	sequência de scFv de BCMA-51 (aa)
584	CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGGGG AGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTG GATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAG TGGTAATACCATATACTACGCAGACTCT GTAAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGG GACAACGCCAAAAACTCACTGTATCTG CAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAAGTG GACGGTGACTACGTCGATGACTACTGG GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTC CTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAG GTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAG CCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGTG TCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCAC CATCCCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAA CATCGGAGGTAACTCTGTAGACTGGTT CCAGGAGGTCCCAGGGACGGCCCCCA AACTCCTCATCTACGCTAATGATCGGC	sequência de scFv de BCMA-41 (nt)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	GGCCCTCGGGTGTCCCTGACCGCTTCT CTGGCACCAAGTCGGGCACCTCAGCCT CCCTGGCCATCAGGGGGCTCCAGTCT GACGATGACGCTCATTATTACTGTGAAT CCTGGGACGATGCCCTGAACGGTCAC GTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGAC CGTCCTA	
585	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTF TDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETRE PAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNL KYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSP PSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIH WYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARF SGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQS RTIPRTFGGGTKLEIK	scFv VH-VL de BCMA-C1 (aa)
586	DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQD VNTAVSWYQQKPGQSPKLLIFSASYRYT GVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAEDLAV YYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIKGGGGS GGGGSGGGGSQIQLVQSGPDLKKPGET VKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGKG FKWMAWINTYTGESYFADDFKGRFAFSV ETSATTAYLQINNLKTEDTATYFCARGEIY YGYDGGFAYWGQGTLVTVSA	scFv VL-VH de BCMA-C2 (aa)
587	IIYPGDSDTR	CDR-H2 de BCMA-52 (aa) - Numeração de AbM
588	gaagtgcagctggtgcagtctggcgccgaagtgaagaa gcctggcgagagcctgaagatcagctgcaaaggcagc ggctacagcttcaccagctactggatcggctgggtccga cagatgcctggcaaaggccttgagtggatgggcatcatct accccggcgacagcgacaccagatacagccctagcttt cagggccacgtgaccatcagcgccgacaagtctatcag caccgcctacctgcagtggtccagcctgaaggcctctga caccgccatgtactactgcgccagatactctggcagcttc gacaattggggccagggcacactggtcaccgtgtccag c	cadeia VH de BCMA-52 (nt) (O/SSE)
589	SGTSSNIGSHSVN	CDR-L1 de BCMA-52 (aa) - Numeração de Kabat, Chothia e AbM
590	TNNQRPS	CDR-L2 de BCMA-52 (aa)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
		- Numeração de Kabat, Chothia e AbM
591	AAWDGSLNGLV	CDR-L3 de BCMA-52 (aa) - Numeração de Kabat, Chothia e AbM
592	tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggaccc ccgggcagagggtcaccatgtcttgttctggaaccagctc caacatcggaagtcactctgtaaactggtaccagcagct cccaggaacggcccccaaactcctcatctatactaataat cagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctcca agtctggcacctcagcctccctggccatcagtggcctcca gtctgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatg gcagcctgaatggtctggtattcggcggagggaccaagc tgaccgtcctaggt	cadeia VL de BCMA-52 (nt)
593	DYYVY	CDR-H1 de BCMA-55 (aa) - Numeração de Kabat
594	WINPNSGGTNYAQKFQG	CDR-H2 de BCMA-55 (aa) - Numeração de Kabat
595	SQRDGYMDY	CDR-H3 de BCMA-55 (aa) - Numeração de Kabat, Chothia e AbM
596	GYTFIDY	CDR-H1 de BCMA-55 (aa) - Numeração de Chothia
597	NPNSGG	CDR-H2 de BCMA-55 (aa) - Numeração de Chothia
598	GYTFIDYYVY	CDR-H1 de BCMA-55 (aa) - Numeração de AbM
599	WINPNSGGTN	CDR-H2 de BCMA-55 (aa) - Numeração de AbM
600	agctatgagctgacacagcctccaagcgcctctggcaca cctggacagcgagtgacaatgagctgtagcggcaccag cagcaacatcggcagccacagcgtgaactggtatcagc agctgcctggcacagcccctaaactgctgatctacacca acaaccagcggcctagcggcgtgcccgatagattttctg gcagcaagagcggcacaagcgccagcctggctatttct ggactgcagagcgaggacgaggccgactattattgtgcc gcctgggacggctctctgaacggccttgtttttggcggagg caccaagctgacagtgctggga	cadeia VL de BCMA-52 (nt) (O/SSE)
601	TGTSSDVG	CDR-L1 de BCMA-55 (aa) - Numeração de Kabat, Chothia e AbM

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
602	EDSKRPS	CDR-L2 de BCMA-55 (aa) - Numeração de Kabat, Chothia e AbM
603	SSNTRSSTLV	CDR-L3 de BCMA-55 (aa) - Numeração de Kabat, Chothia e AbM
604	GYSFTSYW	CDR-H1 de BCMA-52 (aa)
605	IYPGDSDT	CDR-H2 de BCMA-52 (aa)
606	ARYSGSFDN	CDR-H3 de BCMA-52 (aa)
607	SSNIGSHS	CDR-L1 de BCMA-52 (aa)
608	TNN	CDR-L2 de BCMA-52 (aa)
609	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYSGSFDNWGQGTLVTVSS	cadeia VH de BCMA-52 (aa)
610	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWYQQLPGTAPKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDGSLNGLVFGGGTKLTVLG	cadeia VL de BCMA-52 (aa)
611	GYTFIDYY	CDR-H1 de BCMA-55 (aa)
612	INPNSGGT	CDR-H2 de BCMA-55 (aa)
613	ARSQRDGYMDY	CDR-H3 de BCMA-55 (aa)
614	ISCTGTSSD	CDR-L1 de BCMA-55 (aa)
615	EDS	CDR-L2 de BCMA-55 (aa)
616	tcaattggtacgtgg	sítio doador de ligação previsto
617	EVQLVQSGAEMKKPGASLKLSCKASGYTFIDYYVYWMRQAPGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAMYYCARSQRDGYMDYWGQGTLVTVSS	cadeia VH de BCMA-55 (aa)
618	QSALTQPASVSASPGQSIAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLMIYEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLG	cadeia VL de BCMA-55 (aa)
619	atggtgctgcagacccaggtgttcatcagcctgctgctgtggatctccggagcatacgga	sequência sinal de IgG-capa humana (nt)
620	MVLQTQVFISLLLWISGAYG	peptídeo sinal de IgG-capa

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
		humana (aa)
621	gaatctaagtacggaccgccctgccctccctgccctgctc ctcctgtggctggaccaagcgtgttcctgtttccacctaagc ctaaagataccctgatgatttcccgcacacctgaagtgac ttgcgtggtcgtggacgtgagccaggaggatccagaagt gcagttcaactggtacgtggacggcgtggaagtccacaa tgctaagactaaaccccgagaggaacagtttcagtcaac ttaccgggtcgtgagcgtgctgaccgtcctgcatcaggatt ggctgaacgggaaggagtataagtgcaaagtgtctaata agggactgcctagctccatcgagaaaacaattagtaag gcaaaagggcagcctcgagaaccacaggtgtataccct gccccctagccaggaggaaatgaccaagaaccaggtg tccctgacatgtctggtcaaaggcttctatccaagtgacat cgccgtggagtgggaatcaaatgggcagcccgagaac aattacaagaccacaccacccgtgctggactctgatgga agtttctttctgtattccaggctgaccgtggataaatctcgct ggcaggagggcaacgtgttctcttgcagtgtcatgcacga agccctgcacaatcattatacacagaagtcactgagcct gtccctgggcaaa	Espaçador de IgG4/IgG2 articulação- IgG2/IgG4 C_H2- IgG4 C_H3 (nt)
622	gagtctaaatacggaccgccttgtcctccttgtcccgctcct cctgttgccggaccttccgtgttcctgtttcctccaaagccta aggacaccctgatgatcagcaggacccctgaagtgacc tgcgtggtggtggatgtgtcccaagaggatcccgaggtg cagttcaactggtatgtggacggcgtggaagtgcacaac gccaagaccaagcctagagaggaacagttccagagca cctacagagtggtgtccgtgctgacagtgctgcaccagg attggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtcc aacaagggcctgcctagcagcatcgagaaaaccatctc caaggccaagggccagccaagagagccccaggtttac acactgcctccaagccaagaggaaatgaccaagaatc aggtgtccctgacatgcctggtcaagggcttctacccctcc gatatcgccgtggaatgggagagcaatggccagcctga gaacaactacaagaccacacctcctgtgctggacagcg acggcagtttcttcctgtatagtagactcaccgtggataaat caagatggcaagagggcaacgtgttcagctgcagcgtg atgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaaaa gcctgagcctgtctctgggcaag	Espaçador de IgG4/IgG2 hinge- IgG2/IgG4 C_H2- IgG4 C_H3 de SSE otimizado (nt)
623	atgttttgggtgctggtcgtggtcggaggggtgctggcctgt tacagcctgctggtgacagtcgctttcatcatcttctgggtg	domínio de transmembrana de CD28 (nt)
624	MFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	domínio de transmembrana de CD28

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
		(aa)
625	aagcgggggagaaagaaactgctgtatattttcaaacagcccttatgagacctgtgcagactacccaggaggaagacggatgcagctgtaggtttcccgaggaagaggaaggaggctgtgagctg	sequência de cossinalização intracelular derivada de 4-1BB (nt)
626	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL	sequência de cossinalização intracelular derivada de 4-1BB (aa)
627	agagtcaagttttccaggtccgccgacgctccagcctaccagcaggggcagaaccagctgtacaacgagctgaacctgggcagaagggaagagtacgacgtcctggataagcggagaggccgggaccctgagatgggcggcaagcctcggcggaagaaccccccaggaaggcctgtataacgaactgcagaaagacaagatggccgaggcctacagcgagatcggcatgaagggcgagcggaggcggggcaagggccacgacggcctgtatcagggcctgtccaccgccaccaaggatacctacgacgccctgcacatgcaggccctgcccccaagg	domínio de sinalização intracelular derivado de CD3-zeta (nt)
628	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	domínio de sinalização intracelular derivado de CD3-zeta (aa)
629	attgaagttatgtatcctcctccttacctagacaatgagaagagcaatggaaccattatccatgtgaaagggaaacaccttgtccaagtcccctatttcccggaccttctaagccc	espaçador de ectodomínio de CD28 (nt)
630	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP	espaçador de ectodomínio de CD28 (aa)
631	EGRGSLLTCGDVEENPGP	peptídeo T2A (aa)
632	atgcttctcctggtgacaagccttctgctctgtgagttaccacacccagcattcctcctgatcccacgcaaagtgtgtaacggaataggtattggtgaatttaaagactcactctccataaatgctacgaatattaaacacttcaaaaactgcacctccatcagtggcgatctccacatcctgccggtggcatttaggggtgactccttcacacatactcctcctctggatccacaggaactggatattctgaaaaccgtaaaggaaatcacagggtttttgctgattcaggcttggcctgaaaacaggacggacctccatgccttttgagaacctagaaatcatacgcggcaggaccaagcaacatggtcagttttctcttgcagtcgtcagcctgaacataacatccttgggattacgctccctcaaggagataagtgatggagatgtgataatttcaggaaacaaaaatttgtgctatgcaaatacaataaactggaaaaaactgtttgggacctccggtca	sequência de EGFR truncado (tEGFR) (nt)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	gaaaaccaaaattataagcaacagaggtgaaaacagc tgcaaggccacaggccaggtctgccatgccttgtgctccc ccgagggctgctggggcccggagcccagggactgcgt ctcttgccggaatgtcagccgaggcagggaatgcgtgga caagtgcaaccttctggagggtgagccaagggagtttgt ggagaactctgagtgcatacagtgccacccagagtgcct gcctcaggccatgaacatcacctgcacaggacgggga ccagacaactgtatccagtgtgcccactacattgacggcc cccactgcgtcaagacctgcccggcaggagtcatggga gaaaacaacaccctggtctggaagtacgcagacgccg gccatgtgtgccacctgtgccatccaaactgcacctacgg atgcactgggccaggtcttgaaggctgtccaacgaatgg gcctaagatcccgtccatcgccactgggatggtgggggc cctcctcttgctgctggtggtggccctggggatcggcctctt catgtga	
633	atgctgctcctcgtgacaagcctgctcctgtgtgaactccct catccagcttttctgctcattcctcggaaagtgtgcaacgg catcggcatcggagagttcaaggacagcctgagcatca atgccaccaacatcaagcacttcaagaattgcaccagc atcagcggcgacctgcacattctgcctgtggcctttagag gcgacagcttcacccacacacctccactggatccccaa gagctggatatcctgaaaaccgtgaaagagattaccgg attcctcctgatccaagcctggccagagaacagaaccg atctgcacgccttcgagaacctcgagatcatcagaggcc ggaccaaacagcacggccagtttagcctggctgtggtgt ctctgaacatcaccagtctgggcctgagaagcctgaaag aaatctccgacggcgacgtgatcatctccggaaacaag aacctgtgctacgccaacaccatcaactggaagaagct gttcggcacctccggccagaaaacaaagatcatctctaa ccggggcgagaacagctgcaaggccaccggacaagtt tgtcacgccctgtgtagccctgaaggctgttggggacccg aacctagagactgtgtgtcctgccggaatgtgtcccgggg cagagaatgtgtggataagtgcaacctgctggaaggcg agccccgcgagtttgtggaaaacagcgagtgcatccagt gtcaccccgagtgtctgccccaggccatgaacattacatg caccggcagaggccccgacaactgtattcagtgcgccc actacatcgacggccctcactgcgtgaaaacatgtccag ctggcgtgatgggagagaacaacaccctcgtgtggaag tatgccgacgccggacatgtgtgccacctgtgtcacccta attgcacctacggctgtaccggacctggcctggaaggat gccctacaaacggccctaagatccccagcattgccacc ggaatggttggagccctgctgcttctgttggtggtggccctc	sequência de EGFR truncado (tEGFR) (nt) (O/SSE)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	ggaatcggcctgttcatgtga	
634	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPRKVCNGIGI GEFKDSLSINATNIKHFKNCTSISGDLHILP VAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITG FLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQH GQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVIIS GNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISN RGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEP RDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPR EFVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRG PDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGEN NTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTG PGLEGCPTNGPKIPSIATGMVGALLLLLV VALGIGLFM	sequência de EGFR truncado (tEGFR) (aa)
635	ggatctgcgatcgctccggtgcccgtcagtgggcagagc gcacatcgcccacagtccccgagaagttgggggggagg ggtcggcaattgaaccggtgcctagagaaggtggcgcg gggtaaactgggaaagtgatgtcgtgtactggctccgcct ttttcccgagggtgggggagaaccgtatataagtgcagta gtcgccgtgaacgttctttttcgcaacgggtttgccgccag aacacagctgaagcttcgaggggctcgcatctctccttca cgcgcccgccgccctacctgaggccgccatccacgccg gttgagtcgcgttctgccgcctcccgcctgtggtgcctcctg aactgcgtccgccgtctaggtaagtttaaagctcaggtcg agaccgggcctttgtccggcgctcccttggagcctaccta gactcagccggctctccacgctttgcctgaccctgcttgct caactctacgtctttgtttcgttttctgttctgcgccgttacaga tccaagctgtgaccggcgcctac	promotor EF1alfa com realçador de HTLV1
636	aatcaacctctggattacaaaatttgtgaaagattgactgg tattcttaactatgttgctccttttacgctatgtggatacgctgc tttaatgcctttgtatcatgctattgcttcccgtatggctttcattt tctcctccttgtataaatcctggttgctgtctctttatgaggagt tgtggcccgttgtcaggcaacgtggcgtggtgtgcactgtg tttgctgacgcaacccccactggttggggcattgccacca cctgtcagctcctttccgggactttcgctttcccctccctatt gccacggcggaactcatcgccgcctgccttgcccgctgc tggacaggggctcggctgttgggcactgacaattccgtgg tgttgtcggggaaatcatcgtcctttccttggctgctcgcctg tgttgccacctggattctgcgcgggacgtccttctgctacgt cccttcggccctcaatccagcggaccttccttcccgcggc ctgctgccggctctgcggcctcttccgcgtcttcgccttcgc cctcagacgagtcggatctccctttgggccgcctccccgc	Vírus da Hepatite de Woodchuck (WHP) Elemento Regulador Pós-transcricional (WPRE)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
637	QNEYF	epitopo 1 de ligação ao BCMA de BCMA-52-scFV-mFc 1
638	CIPCQL	epitopo 2 de ligação ao BCMA de BCMA-52-scFV-mFc
639	CQRYC	epitopo 3 de ligação ao BCMA de BCMA-52-scFV-mFc
640	MLMAG	epitopo 1 de ligação ao BCMA de BCMA-55-scFV-mFc
641	YFDSLL	epitopo 2 de ligação ao BCMA de BCMA-55-scFV-mFc
642	QLRCSSNTPPL	epitopo 3 de ligação ao BCMA de BCMA-55-scFV-mFc
643	gaagtgcagctggtgcagtctggggctgagatgaagaagcctggggcctcactgaagctctcctgcaaggcttctggatacaccttcatcgactactatgtatactggatgcgacaggccctggacaagggcttgagtccatgggatggatcaaccctaacagtggtggcacaaactatgcacagaagtttcagggcagggtcaccatgaccagggacacgtccatcagcacagcctacatggagctgagcaggctgagatctgacgacaccgccatgtattactgtgcgcgctcccagcgtgacggttacatggattactggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca	cadeia VH de BCMA-55 (nt)
644	gaagtgcagctggtgcagtctggcgccgagatgaagaaacctggcgcctctctgaagctgagctgcaaggccagcggctacaccttcatcgactactacgtgtactggatgcggcaggcccctggacagggactcgaatctatgggctggatcaaccccaatagcggcggcaccaattacgcccagaaattccagggcagagtgaccatgaccagagacaccagcatcagcaccgcctacatggaactgagccggctgagatccgacgacaccgccatgtactactgcgccagatctcagcgcgacggctacatggattattggggccagggaaccctggtcaccgtgtccagc	cadeia VH de BCMA-55 (nt) (O/SSE)
645	caatctgccctgactcagcctgcctccgtgtctgcgtctcctggacagtcgatcgccatctcctgcactggaaccagcagtgacgttggttggtatcaacagcacccaggcaaagcccc	cadeia VL de BCMA-55 (nt)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	caaactcatgatttatgaggacagtaagcggccctcagg ggtttctaatcgcttctctggctccaagtctggcaacacgg cctccctgaccatctctgggctccaggctgaggacgagg ctgattattactgcagctcaaatacaagaagcagcactttg gtgttcggcggagggaccaagctgaccgtccta	
646	cagtctgccctgacacagcctgccagcgttagtgctagtc ccggacagtctatcgccatcagctgtaccggcaccagct ctgacgttggctggtatcagcagcaccctggcaaggccc ctaagctgatgatctacgaggacagcaagaggcccagc ggcgtgtccaatagattcagcggcagcaagagcggcaa caccgccagcctgacaattagcggactgcaggccgag gacgaggccgattactactgcagcagcaacacccggtc cagcacactggtttttggcggaggcaccaagctgacagt gctg	cadeia VL de BCMA-55 (nt) (O/SSE)
647	tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggaccc ccgggcagagggtcaccatgtcttgttctggaaccagctc caacatcggaagtcactctgtaaactggtaccagcagct cccaggaacggcccccaaactcctcatctatactaataat cagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctcca agtctggcacctcagcctccctggccatcagtggcctcca gtctgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatg gcagcctgaatggtctggtattcggcggagggaccaagc tgaccgtcctaggttctagaggtggtggtggtagcggcgg cggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggccga ggtgcagctggtgcagtctggagcagaggtgaaaaagc ccggggagtctctgaagatctcctgtaagggttctggatac agctttaccagctactggatcggctgggtgcgccagatgc ccgggaaaggcctggagtggatggggatcatctatcctg gtgactctgataccagatacagcccgtccttccaaggcca cgtcaccatctcagctgacaagtccatcagcactgcctac ctgcagtggagcagcctgaaggcctcggacaccgccat gtattactgtgcgcgctactctggttctttcgataactggggt caaggtactctggtgaccgtctcctca	scFv de BCMA-52
648	caatctgccctgactcagcctgcctccgtgtctgcgtctcct ggacagtcgatcgccatctcctgcactggaaccagcagt gacgttggttggtatcaacagcacccaggcaaagcccc caaactcatgatttatgaggacagtaagcggccctcagg ggtttctaatcgcttctctggctccaagtctggcaacacgg cctccctgaccatctctgggctccaggctgaggacgagg ctgattattactgcagctcaaatacaagaagcagcactttg gtgttcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggttcta gaggtggtggtggtagcggcggcggcggctctggtggtg	scFv de BCMA-55

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	gtggatccctcgagatggccgaagtgcagctggtgcagt ctggggctgagatgaagaagcctggggcctcactgaag ctctcctgcaaggcttctggatacaccttcatcgactactat gtatactggatgcgacaggcccctggacaagggcttgag tccatgggatggatcaaccctaacagtggtggcacaaac tatgcacagaagtttcagggcagggtcaccatgaccagg gacacgtccatcagcacagcctacatggagctgagcag gctgagatctgacgacaccgccatgtattactgtgcgcgc tcccagcgtgacggttacatggattactggggtcaaggta ctctggtgaccgtctcctca	
649	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLGK	Espaçador de IgG4/IgG2 articulação- IgG2/IgG4 C_H2- IgG4 CH3 (aa)
650	ggatctgcgatcgctccggtgcccgtcagtgggcagagc gcacatcgcccacagtccccgagaagttgggggggagg ggtcggcaattgaaccggtgcctagagaaggtggcgcg gggtaaactgggaaagtgatgtcgtgtactggctccgcct ttttcccgagggtgggggagaaccgtatataagtgcagta gtcgccgtgaacgttctttttcgcaacgggtttgccgccag aacacagctgaagcttcgaggggctcgcatctctccttca cgcgcccgccgccctacctgaggccgccatccacgccg gttgagtcgcgttctgccgcctcccgcctgtggtgcctcctg aactgcgtccgccgtctaggtaagtttaaagctcaggtcg agaccgggcctttgtccggcgctcccttggagcctaccta gactcagccggctctccacgctttgcctgaccctgcttgct caactctacgtctttgtttcgttttctgttctgcgccgttacaga tccaagctgtgaccggcgcctacggctagcgcc	promotor EF1 alfa modificado
651	tttatttagtctccagaaaaaggggggaatgaaagaccc cacctgtaggtttggcaagctaggatcaaggttaggaac agagagacagcagaatatgggccaaacaggatatctgt ggtaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacag ttggaacagcagaatatgggccaaacaggatatctgtgg taagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagat ggtccccagatgcggtcccgccctcagcagtttctagaga accatcagatgtttccagggtgccccaaggacctgaaat gaccctgtgccttatttgaactaaccaatcagttcgcttctc	promotor de MND

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	gcttctgttcgcgcgcttctgctccccgagctcaataaaag agccca	
652	agagtgaagttcagcagatccgccgacgctccagcctat cagcagggccaaaaccagctgtacaacgagctgaacc tggggagaagagaagagtacgacgtgctggataagcg gagaggcagagatcctgaaatgggcggcaagcccag acggaagaatcctcaagagggcctgtataatgagctgc agaaagacaagatggccgaggcctacagcgagatcg gaatgaagggcgagcgcagaagaggcaagggacac gatggactgtaccagggcctgagcaccgccaccaagg atacctatgacgcactgcacatgcaggccctgccaccta ga	domínio de sinalização intracelular derivado de CD3-zeta (nt)
653	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP	peptídeo T2A (aa)
654	LEGGGEGRGSLLTCGDVEENPGPR	peptídeo T2A (aa)
655	ATNFSLLKQAGDVEENPGP	peptídeo P2A (aa)
656	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP	peptídeo P2A (aa)
657	QCTNYALLKLAGDVESNPGP	peptídeo E2A (aa)
658	GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP	peptídeo E2A (aa)
659	VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP	peptídeo F2A (aa)
660	GSGVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP	peptídeo F2A (aa)
661	agtctaaatacggac	Sítio doador de ligação otimizado
662	tcaactggtatgtgg	Sítio doador de ligação otimizado
663	accatctccaaggcc	Sítio doador de ligação otimizado
664	gccccaggtttacac	Sítio doador de ligação otimizado
665	tcagcagatccgccg	Sítio doador de ligação otimizado
666	ctcctgtgtgaactc	Sítio doador de ligação otimizado
667	tcggaaagtgtgcaa	Sítio doador de ligação otimizado
668	cagcacggccagttt	Sítio doador de ligação otimizado
669	aaccggggcgagaac	Sítio doador de ligação otimizado
670	ctggaaggcgagccc	Sítio doador de ligação

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
		otimizado
671	tgttcatgtgagcgg	Sítio doador de ligação otimizado (últimos 4 nt fora da região de codificação)
672	cagtttcttcctgtatagtagactcaccgtggataaatcaa	Sítio receptor de ligação otimizado
673	gggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggcccttgc	Sítio receptor de ligação otimizado
674	cggagtgctggcctgttacagcctgctggttaccgtggcct	Sítio receptor de ligação otimizado
675	gctgagagtgaagttcagcagatccgccgacgctccagcct	Sítio receptor de ligação otimizado
676	acacctccactggatccccaagagctggatatcctgaaaac	Sítio receptor de ligação otimizado
677	accggattcctcctgatccaagcctggccagagaacagaac	Sítio receptor de ligação otimizado
678	acggccagtttagcctggctgtggtgtctctgaacatcacc	Sítio receptor de ligação otimizado
679	aggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgactccccgccgccccgggcccacccgcaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctcc	CD28 endo (nt)
680	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	CD28 endo (aa)
681	aagcggggcagaaagaagctgctctacatcttcaagcagcccttcatgcggcccgtgcagaccacacaagaggaagatggctgctcctgcagattccccgaggaagaagaaggcggctgcgagctg	sequência de cossinalização intracelular derivada de 4-1BB (nt)
682	atggtgctgcagacccaggtgttcatcagcctgctgctgtggatctctggcgcctacggc	sequência sinal de IgG-capa humana (nt)
683	atggtgctgcagacccaggtgttcatcagcctgctgctgtggatctctggcgcctatgga	sequência sinal de IgG-capa humana (nt)
684	atggtgctgcagacacaggtgttcatctccctgctgctgtggatctctggagcatacgga	sequência sinal de IgG-capa humana (nt)
685	atggtgctgcagacacaggtgttcatcagcctgctgctgtggatctccggagcatacgga	sequência sinal de IgG-capa humana (nt)
686	ctcgagggcggcggagagggcagaggaagtcttctaacatgcggtgacgtggaggagaatcccggccctagg	peptídeo T2A (nt)
687	cttgaaggtggtggcgaaggcagaggcagcctgcttacatgcggagatgtggaagagaaccccggacctaga	peptídeo T2A (nt)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
688	atgttctgggtgctcgtggtcgttggcggagtgctggcctgt tacagcctgctggttaccgtggccttcatcatcttttgggtc	domínio de transmembrana de CD28 (nt)
689	cgtctaggtaagttt	Sítio doador de ligação previsto
690	gaccaaggtgaccgt	Sítio doador de ligação previsto
691	tgcactggtaccagc	Sítio doador de ligação previsto
692	taaactggtaccagc	Sítio doador de ligação previsto
693	atctcctgtaagggt	Sítio doador de ligação previsto
694	ggtcaaggtactctg	Sítio doador de ligação previsto
695	gaggacagtaagcgg	Sítio doador de ligação previsto
696	ggtcaaggtactctg	Sítio doador de ligação previsto
697	tgcctccgtgtctgc	Sítio doador de ligação previsto
698	caccaaggtgaccgt	Sítio doador de ligação previsto
699	tgaactggtatcagc	Sítio doador de ligação previsto
700	atctcttgaaatggt	Sítio doador de ligação previsto
701	ggccagggcacactg	Sítio doador de ligação previsto
702	gaggacagcaagagg	Sítio doador de ligação previsto
703	ggccagggaaccctg	Sítio doador de ligação previsto
704	tgccagcgttagtgc	Sítio doador de ligação previsto
705	aatctaagtacggac	Sítio doador de ligação previsto
706	tcaactggtacgtgg	Sítio doador de ligação previsto

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
707	acaattagtaaggca	Sítio doador de ligação previsto
708	accacaggtgtatac	Sítio doador de ligação previsto
709	tttccaggtccgccg	Sítio doador de ligação previsto
710	ctgctctgtgagtta	Sítio doador de ligação previsto
711	acgcaaagtgtgtaa	Sítio doador de ligação previsto
712	caacatggtcagttt	Sítio doador de ligação previsto
713	aacagaggtgaaaac	Sítio doador de ligação previsto
714	ctggagggtgagcca	Sítio doador de ligação previsto
715	gaggtgcagctggtggagtccggaggaggcctggtgaa gccaggaggctccctgaggctgtcttgcgcagccagcg gcttcacctttagcgactactatatgtcctggatcagacag gcacctggcaagggcctggagtgggtgagctacatcag ctcctctggctccacaatctactatgccgactctgtgaagg gccggtttaccatcagcagagataacgccaagaattccc tgtatctgcagatgaacagcctgagggccgaggacaca gccgtgtactattgcgccaaggtggacggcgattacacc gaggattattggggccagggcacactggtgaccgtgag ctccggcggcggcggctctggaggaggaggcagcggc ggaggaggctcccagtctgccctgacacagccagccag cgtgtccggctctcccggacagtccatcacaatctcttgta ccggctctagctccgacgtgggcaagtacaacctggtgt cctggtatcagcagcccccctggcaaggcccctaagctga tcatctacgatgtgaacaagaggccatctggcgtgagca atcgcttcagcggctccaagtctggcaataccgccacact gaccatcagcggcctgcagggcgacgatgaggcagatt actattgttctagctacggcggcagcagatcctacgtgttc ggcacaggcaccaaggtgaccgtgctg	scFv de BCMA-23 (nt)
716	gaggtgcagctggtgcagagcggaggaggcctggtgc agcctggcaggtccctgcgcctgtcttgcaccgccagcg gcttcacatttggcgactatgccatgtcctggttcaggcag gcaccaggcaagggcctggagtgggtgggctttatccgc tctaaggcctacggcggcaccacagagtatgccgccag cgtgaagggccggttcaccatcagccgggacgactcta	scFV de BCMA-25 (nt)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	agagcatcgcctacctgcagatgaactctctgaagaccg aggacacagccgtgtactattgcgcagcatggagcgcc ccaaccgattattggggccagggcaccctggtgacagtg agctccggcggcggcggctctggaggaggaggaagcg gaggaggaggatccgacatccagatgacacagtcccct gcctttctgtccgcctctgtgggcgatagggtgaccgtgac atgtcgcgcctcccagggcatctctaactacctggcctggt atcagcagaagcccggcaatgcccctcggctgctgatct acagcgcctccaccctgcagagcggagtgccctcccgg ttcagaggaaccggctatggcacagagttttctctgaccat cgacagcctgcagccagaggatttcgccacatactattgt cagcagtcttacaccagccggcagacatttggccccggc acaagactggatatcaag	
717	gaggtgcagctggtgcagagcggaggaggcctggtgc agcctggcaggtccctgcgcctgtcttgcaccgccagcg gcttcacatttggcgactatgccatgtcctggttcaagcag gcaccaggcaagggcctggagtgggtgggctttatccgc tctaaggcctacggcggcaccacagagtatgccgccag cgtgaagggccggttcaccatcagccgggacgactcta agagcatcgcctacctgcagatgaactctctgaagaccg aggacacagccgtgtactattgcgcagcatggagcgcc ccaaccgattattggggccagggcaccctggtgacagtg agctccggcggcggcggctctggaggaggaggaagcg gaggaggaggatccgacatccagatgacacagtcccct gcctttctgtccgcctctgtgggcgatagggtgaccgtgac atgtcgcgcctcccagggcatctctaactacctggcctggt atcagcagaagcccggcaatgcccctcggctgctgatct acagcgcctccaccctgcagagcggagtgccctcccgg ttcagaggaaccggctatggcacagagttttctctgaccat cgacagcctgcagccagaggatttcgccacatactattgt cagcagtcttacaccagccggcagacatttggccccggc acaagactggatatcaag	scFV de BCMA-25 (nt) (O/SSE)
718	gaggtgcagctggtggagtccggaggaggcctggtgaa gccaggaggctctctgaggctgagctgcgcagcctccg gcttcacctttctgactactatatgagctggatcaggcagg caccaggcaagggcctggagtgggtgtcttacatcagct cctctggcagcacaatctactatgccgactccgtgaagg gcaggttcaccatctctcgcgataacgccaagaatagcc tgtatctgcagatgaactccctgcgggccgaggatacag ccgtgtactattgcgccaaggtggacggcccccttccttt gatatctggggccagggcacaatggtgaccgtgagctcc ggaggaggaggatccggcggaggaggctctggcggc	scFV de BCMA-26 (nt)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	ggcggctctagctatgtgctgacccagccaccatccgtgt ctgtggcacctggacagacagcaaggatcacctgtgga gcaaacaatatcggcagcaagtccgtgcactggtacca gcagaagcctggccaggccccaatgctggtggtgtatga cgatgacgatcggcccagcggcatccctgagagattttct ggcagcaactccggcaataccgccacactgaccatctct ggagtggaggcaggcgacgaggcagattacttctgtca cctgtgggaccggagcagagatcactacgtgttcggcac aggcaccaagctgaccgtgctg	
719	gaggtgcagctggtggagtccggaggaggcctggtgaa gccaggaggctctctgaggctgagctgcgcagcctccg gcttcacctttctgactactatatgagctggatcaggcagg caccaggcaagggcctggagtgggtgtcttacatcagct cctctggcagcacaatctactatgccgactccgtgaagg gcaggttcaccatctctcgcgataacgccaagaatagcc tgtatctgcagatgaactccctgcgggccgaggatacag ccgtgtactattgcgccaaggtggacggccccccttccttt gatatctggggccagggcacaatggtgaccgtgagctcc ggaggaggaggatccggcggaggaggctctggcggc ggcggctctagctatgtgctgacccagccaccatccgtgt ctgtggcacctggacagacagcaaggatcacctgtgga gcaaacaatatcggcagcaagtccgtgcactggtacca gcagaagcctggccaggccccaatgctggtggtgtatga cgatgacgatcggcccagcggcatccctgagagattttct ggcagcaactccggcaataccgccacactgaccatctct ggagtggaggcaggcgacgaggcagattacttctgtca cctgtgggaccggagcagagatcactacgtgttcggcac aggcaccaagctgaccgtgctg	scFV de BCMA-26 (nt) (O/SSE)
720	tcttcatgtgagcgg	sítio doador de ligação previsto do marcador truncado
721	tggctccgccttttcccgagggtgggggagaaccgtatat	sítio receptor de ligação previsto do promotor
722	tgaactgcgtccgccgtctaggtaagtttaaagctcaggtc	sítio receptor de ligação previsto do promotor
723	ttctgttctgcgccgttacagatccaagctgtgaccggcgc	sítio receptor de ligação previsto do promotor
724	ctactacatgagctggatccgccaggctccagggaagg ggc	sítio receptor de ligação previsto de BCMA-23
725	ggctgattattattgtagctcatatggaggtagtaggtctt	sítio receptor de ligação previsto de BCMA-23

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
726	ctatgccatgtcctggttcaggcaggcaccaggcaagggcc	sítio receptor de ligação previsto de BCMA-25
727	gtccgcctctgtgggcgatagggtgaccgtgacatgtcgcg	sítio receptor de ligação previsto de BCMA-25
728	gtgggctttatccgctctaaggcctacggcggcaccacaga	sítio receptor de ligação previsto de BCMA-25
729	gtgacatgtcgcgcctcccagggcatctctaactacctggc	sítio receptor de ligação previsto de BCMA-25
730	tacagcgcctccaccctgcagagcggagtgccctcccggtt	sítio receptor de ligação previsto de BCMA-25
731	ctggccatcagtggcctccagtctgaggatgaggctgatta	sítio receptor de ligação previsto de BCMA-52
732	agatacagcccgtccttccaaggccacgtcaccatctcagc	sítio receptor de ligação previsto de BCMA-52
733	cgaggctgattattactgcagctcaaatacaagaagcagca	sítio receptor de ligação previsto de BCMA-55
734	gccctcaggggtttctaatcgcttctctggctccaagtctg	sítio receptor de ligação previsto de BCMA-55
735	ctactatatgtcctggatcagacaggcacctggcaagggcc	sítio receptor de ligação previsto de BCMA-23 (O/SSE)
736	ggcagattactattgttctagctacggcggcagcagatcct	sítio receptor de ligação previsto de BCMA-23 (O/SSE)
737	ctatgccatgtcctggttcaagcaggcaccaggcaagggcc	sítio receptor de ligação previsto de BCMA-25 (O/SSE)
738	ctggctatttctggactgcagagcgaggacgaggccgacta	sítio receptor de ligação previsto de BCMA-52 (O/SSE)
739	agatacagccctagctttcagggccacgtgaccatcagcgc	sítio receptor de ligação previsto de BCMA-52 (O/SSE)
740	cgaggccgattactactgcagcagcaacacccggtccagca	sítio receptor de ligação previsto de BCMA-55 (O/SSE)
741	gcccagcggcgtgtccaatagattcagcggcagcaagagcg	sítio receptor de ligação previsto de BCMA-55 (O/SSE)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
742	aagtttctttctgtattccaggctgaccgtggataaatctc	sítio receptor de ligação previsto do espaçador
743	gggcaacgtgttctcttgcagtgtcatgcacgaagccctgc	sítio receptor de ligação previsto do espaçador
744	aggggtgctggcctgttacagcctgctggtgacagtcgctt	sítio receptor de ligação previsto do CD28TM
745	gctgagagtcaagttttccaggtccgccgacgctccagcct	sítio receptor de ligação previsto de 4-1BB/CD3 zeta
746	actcctcctctggatccacaggaactggatattctgaaaac	sítio receptor de ligação previsto do marcador truncado
747	acagggtttttgctgattcaggcttggcctgaaaacaggac	sítio receptor de ligação previsto do marcador truncado
748	atggtcagttttctcttgcagtcgtcagcctgaacataaca	sítio receptor de ligação previsto do marcador truncado
749	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDISVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Fc de IgG2 humano (Uniprot P01859)
750	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE	Fc de IgG4 humana (Uniprot P01861)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	ALHNHYTQKSLSLSLGK	
751	gaggtgcagctggtggagtccggaggaggcctggtgaa gccaggaggctccctgaggctgtcttgcgcagccagcg gcttcacctttagcgactactatatgtcctggatcagacag gcacctggcaagggcctggagtgggtgagctacatcag ctcctctggctccacaatctactatgccgactctgtgaagg gccggtttaccatcagcagagataacgccaagaattccc tgtatctgcagatgaacagcctgagggccgaggacaca gccgtgtactattgcgccaaggtggacggcgattacacc gaggattattggggccagggcacactggtgaccgtgag ctccggcggcggcggctctggaggaggaggcagcggc ggaggaggctcccagtctgccctgacacagccagccag cgtgtccggctctcccggacagtccatcacaatctcttgta ccggctctagctccgacgtgggcaagtacaacctggtgt cctggtatcagcagccccctggcaaggcccctaagctga tcatctacgatgtgaacaagaggccatctggcgtgagca atcgcttcagcggctccaagtctggcaataccgccacact gaccatcagcggcctgcagggcgacgatgaggcagatt actattgttctagctacggcggcagcagatcctacgtgttc ggcacaggcaccaaggtgaccgtgctggaatctaagta cggaccgccttgtcctccttgtcccgctcctcctgttgccgg accttccgtgttcctgtttcctccaaagcctaaggacaccct gatgatcagcaggacccctgaagtgacctgcgtggtggt ggatgtgtcccaagaggatcccgaggtgcagttcaactg gtatgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagacca agcctagagaggaacagttccagagcacctacagagtg gtgtccgtgctgacagtgctgcaccaggattggctgaacg gcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcct gcctagcagcatcgagaaaaccatctccaaggccaag ggccagccaagagagccccaggtttacacactgcctcc aagccaagaggaaatgaccaagaatcaggtgtccctg acatgcctggtcaagggcttctacccctccgatatcgccgt ggaatgggagagcaatggccagcctgagaacaactac aagaccacacctcctgtgctggacagcgacggcagtttc ttcctgtatagtagactcaccgtggataaatcaagatggc aagagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgag gccctgcacaaccactacacccagaaaagcctgagcct gtctctgggcaagatgttctgggtgctcgtggtcgttggcg gagtgctggcctgttacagcctgctggttaccgtggccttc atcatcttttgggtcaagcggggcagaaagaagctgctct acatcttcaagcagcccttcatgcggcccgtgcagacca cacaagaggaagatggctgctcctgcagattccccgag	CAR anti-BMCA

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	gaagaagaaggcggctgcgagctgagagtgaagttca gcagatccgccgacgctccagcctatcagcagggccaa aaccagctgtacaacgagctgaacctggggagaagag aagagtacgacgtgctggataagcggagaggcagaga tcctgaaatgggcggcaagcccagacggaagaatcctc aagagggcctgtataatgagctgcagaaagacaagatg gccgaggcctacagcgagatcggaatgaagggcgagc gcagaagaggcaagggacacgatggactgtaccagg gcctgagcaccgccaccaaggatacctatgacgcactg cacatgcaggccctgccacctaga	
752	gaggtgcagctggtgcagagcggaggaggcctggtgc agcctggcaggtccctgcgcctgtcttgcaccgccagcg gcttcacatttggcgactatgccatgtcctggttcaagcag gcaccaggcaagggcctggagtgggtgggctttatccgc tctaaggcctacggcggcaccacagagtatgccgccag cgtgaagggccggttcaccatcagccgggacgactcta agagcatcgcctacctgcagatgaactctctgaagaccg aggacacagccgtgtactattgcgcagcatggagcgcc ccaaccgattattggggccagggcaccctggtgacagtg agctccggcggcggcggctctggaggaggaggaagcg gaggaggaggatccgacatccagatgacacagtcccct gcctttctgtccgcctctgtgggcgatagggtgaccgtgac atgtcgcgcctcccagggcatctctaactacctggcctggt atcagcagaagcccggcaatgcccctcggctgctgatct acagcgcctccaccctgcagagcggagtgccctcccgg ttcagaggaaccggctatggcacagagttttctctgaccat cgacagcctgcagccagaggatttcgccacatactattgt cagcagtcttacaccagccggcagacatttggccccggc acaagactggatatcaaggagtctaaatacggaccgcct tgtcctccttgtcccgctcctcctgttgccggaccttccgtgtt cctgtttcctccaaagcctaaggacaccctgatgatcagc aggacccctgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtccc aagaggatcccgaggtgcagttcaactggtatgtggacg gcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctagaga ggaacagttccagagcacctacagagtggtgtccgtgct gacagtgctgcaccaggattggctgaacggcaaagagt acaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcctagcagc atcgagaaaaccatctccaaggccaagggccagccaa gagagccccaggtttacacactgcctccaagccaagag gaaatgaccaagaatcaggtgtccctgacatgcctggtc aagggcttctaccctccgatatcgccgtggaatgggag agcaatggccagcctgagaacaactacaagaccacac	CAR anti-BMCA

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	ctcctgtgctggacagcgacggcagtttcttcctgtatagta gactcaccgtggataaatcaagatggcaagagggcaa cgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaa ccactacacccagaaaagcctgagcctgtctctgggcaa gatgttctgggtgctcgtggtcgttggcggagtgctggcct gttacagcctgctggttaccgtggccttcatcatcttttgggt caagcggggcagaaagaagctgctctacatcttcaagc agcccttcatgcggcccgtgcagaccacacaagagga agatggctgctcctgcagattccccgaggaagaagaag gcggctgcgagctgagagtgaagttcagcagatccgcc gacgctccagcctatcagcagggccaaaaccagctgta caacgagctgaacctggggagaagagaagagtacga cgtgctggataagcggagaggcagagatcctgaaatgg gcggcaagcccagacggaagaatcctcaagagggcct gtataatgagctgcagaaagacaagatggccgaggcct acagcgagatcggaatgaagggcgagcgcagaagag gcaagggacacgatggactgtaccagggcctgagcac cgccaccaaggatacctatgacgcactgcacatgcagg ccctgccacctaga	
753	gaggtgcagctggtggagtccggaggaggcctggtgaa gccaggaggctctctgaggctgagctgcgcagcctccg gcttcacctttctgactactatatgagctggatcaggcagg caccaggcaagggcctggagtgggtgtcttacatcagct cctctggcagcacaatctactatgccgactccgtgaagg gcaggttcaccatctctcgcgataacgccaagaatagcc tgtatctgcagatgaactccctgcgggccgaggatacag ccgtgtactattgcgccaaggtggacggcccccttccttt gatatctggggccagggcacaatggtgaccgtgagctcc ggaggaggaggatccggcggaggaggctctggcggc ggcggctctagctatgtgctgacccagccaccatccgtgt ctgtggcacctggacagacagcaaggatcacctgtgga gcaaacaatatcggcagcaagtccgtgcactggtacca gcagaagcctggccaggccccaatgctggtggtgtatga cgatgacgatcggcccagcggcatccctgagagattttct ggcagcaactccggcaataccgccacactgaccatctct ggagtggaggcaggcgacgaggcagattacttctgtca cctgtgggaccggagcagagatcactacgtgttcggcac aggcaccaagctgaccgtgctggaatctaagtacggac cgccttgtcctccttgtcccgctcctcctgttgccggaccttc cgtgttcctgtttcctccaaagcctaaggacaccctgatga tcagcaggacccctgaagtgacctgcgtggtggtggatgt gtcccaagaggatcccgaggtgcagttcaactggtatgtg	CAR anti-BMCA

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	gacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccta gagaggaacagttccagagcacctacagagtggtgtcc gtgctgacagtgctgcaccaggattggctgaacggcaaa gagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcctag cagcatcgagaaaaccatctccaaggccaagggccag ccaagagagccccaggtttacacactgcctccaagcca agaggaaatgaccaagaatcaggtgtccctgacatgcct ggtcaagggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgg gagagcaatggccagcctgagaacaactacaagacca cacctcctgtgctggacagcgacggcagtttcttcctgtat agtagactcaccgtggataaatcaagatggcaagaggg caacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgca caaccactacacccagaaaagcctgagcctgtctctggg caagatgttctgggtgctcgtggtcgttggcggagtgctgg cctgttacagcctgctggttaccgtggccttcatcatcttttg ggtcaagcggggcagaaagaagctgctctacatcttcaa gcagcccttcatgcggcccgtgcagaccacacaagagg aagatggctgctcctgcagattccccgaggaagaagaa ggcggctgcgagctgagagtgaagttcagcagatccgc cgacgctccagcctatcagcagggccaaaaccagctgt acaacgagctgaacctggggagaagagaagagtacg acgtgctggataagcggagaggcagagatcctgaaatg ggcggcaagcccagacggaagaatcctcaagagggc ctgtataatgagctgcagaaagacaagatggccgaggc ctacagcgagatcggaatgaagggcgagcgcagaag aggcaagggacacgatggactgtaccagggcctgagc accgccaccaaggatacctatgacgcactgcacatgca ggccctgccacctaga	
754	agctatgagctgacacagcctccaagcgcctctggcaca cctggacagcgagtgacaatgagctgtagcggcaccag cagcaacatcggcagccacagcgtgaactggtatcagc agctgcctggcacagcccctaaactgctgatctacacca acaaccagcggcctagcggcgtgcccgatagattttctg gcagcaagagcggcacaagcgccagcctggctatttct ggactgcagagcgaggacgaggccgactattattgtgcc gcctgggacggctctctgaacggccttgtttttggcggagg caccaagctgacagtgctgggatctagaggtggcggag gatctggcggcggaggaagcggaggcggcggatctctt gaaatggctgaagtgcagctggtgcagtctggcgccga agtgaagaagcctggcgagagcctgaagatcagctgc aaaggcagcggctacagcttcaccagctactggatcgg ctgggtccgacagatgcctggcaaaggccttgagtggat	CAR anti-BMCA

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	gggcatcatctaccccggcgacagcgacaccagataca gccctagctttcagggccacgtgaccatcagcgccgaca agtctatcagcaccgcctacctgcagtggtccagcctgaa ggcctctgacaccgccatgtactactgcgccagatactct ggcagcttcgacaattggggccagggcacactggtcac cgtgtccagcgagtctaaatacggaccgccttgtcctcctt gtcccgctcctcctgttgccggaccttccgtgttcctgtttcct ccaaagcctaaggacaccctgatgatcagcaggacccc tgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaagaggat cccgaggtgcagttcaactggtatgtggacggcgtggaa gtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaacagt tccagagcacctacagagtggtgtccgtgctgacagtgct gcaccaggattggctgaacggcaaagagtacaagtgc aaggtgtccaacaagggcctgcctagcagcatcgagaa aaccatctccaaggccaagggccagccaagagagccc caggtttacacactgcctccaagccaagaggaaatgac caagaatcaggtgtccctgacatgcctggtcaagggcttc taccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaatggc cagcctgagaacaactacaagaccacacctcctgtgctg gacagcgacggcagtttcttcctgtatagtagactcaccgt ggataaatcaagatggcaagagggcaacgtgttcagct gcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacc cagaaaagcctgagcctgtctctgggcaagatgttctggg tgctcgtggtcgttggcggagtgctggcctgttacagcctg ctggttaccgtggccttcatcatcttttgggtcaagcggggc agaaagaagctgctctacatcttcaagcagcccttcatgc ggcccgtgcagaccacacaagaggaagatggctgctc ctgcagattccccgaggaagaagaaggcggctgcgag ctgagagtgaagttcagcagatccgccgacgctccagc ctatcagcagggccaaaaccagctgtacaacgagctga acctggggagaagagaagagtacgacgtgctggataa gcggagaggcagagatcctgaaatgggcggcaagccc agacggaagaatcctcaagagggcctgtataatgagct gcagaaagacaagatggccgaggcctacagcgagatc ggaatgaagggcgagcgcagaagaggcaagggaca cgatggactgtaccagggcctgagcaccgccaccaag gatacctatgacgcactgcacatgcaggccctgccacct aga	
755	cagtctgccctgacacagcctgccagcgttagtgctagtc ccggacagtctatcgccatcagctgtaccggcaccagct ctgacgttggctggtatcagcagcaccctggcaaggccc ctaagctgatgatctacgaggacagcaagaggcccagc	CAR anti-BMCA

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	ggcgtgtccaatagattcagcggcagcaagagcggcaa caccgccagcctgacaattagcggactgcaggccgag gacgaggccgattactactgcagcagcaacacccggtc cagcacactggtttttggcggaggcaccaagctgacagt gctgggatctagaggtggcggaggatctggcggcggag gaagcggaggcggcggatctcttgaaatggctgaagtg cagctggtgcagtctggcgccgagatgaagaaacctgg cgcctctctgaagctgagctgcaaggccagcggctacac cttcatcgactactacgtgtactggatgcggcaggcccct ggacagggactcgaatctatgggctggatcaaccccaat agcggcggcaccaattacgcccagaaattccagggca gagtgaccatgaccagagacaccagcatcagcaccgc ctacatggaactgagccggctgagatccgacgacaccg ccatgtactactgcgccagatctcagcgcgacggctacat ggattattggggccagggaaccctggtcaccgtgtccag cgagtctaaatacggaccgccttgtcctccttgtcccgctc ctcctgttgccggaccttccgtgttcctgtttcctccaaagcc taaggacaccctgatgatcagcaggacccctgaagtga cctgcgtggtggtggatgtgtcccaagaggatcccgaggt gcagttcaactggtatgtggacggcgtggaagtgcacaa cgccaagaccaagcctagagaggaacagttccagagc acctacagagtggtgtccgtgctgacagtgctgcaccag gattggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtc caacaagggcctgcctagcagcatcgagaaaaccatct ccaaggccaagggccagccaagagagccccaggttta cacactgcctccaagccaagaggaaatgaccaagaat caggtgtccctgacatgcctggtcaagggcttctacccctc cgatatcgccgtggaatgggagagcaatggccagcctg agaacaactacaagaccacacctcctgtgctggacagc gacggcagtttcttcctgtatagtagactcaccgtggataa atcaagatggcaagagggcaacgtgttcagctgcagcg tgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaaa agcctgagcctgtctctgggcaagatgttctgggtgctcgt ggtcgttggcggagtgctggcctgttacagcctgctggtta ccgtggccttcatcatcttttgggtcaagcggggcagaaa gaagctgctctacatcttcaagcagcccttcatgcggccc gtgcagaccacacaagaggaagatggctgctcctgcag attccccgaggaagaagaaggcggctgcgagctgaga gtgaagttcagcagatccgccgacgctccagcctatcag cagggccaaaaccagctgtacaacgagctgaacctgg ggagaagagaagagtacgacgtgctggataagcggag aggcagagatcctgaaatgggcggcaagcccagacgg	

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	aagaatcctcaagagggcctgtataatgagctgcagaa agacaagatggccgaggcctacagcgagatcggaatg aagggcgagcgcagaagaggcaagggacacgatgg actgtaccagggcctgagcaccgccaccaaggatacct atgacgcactgcacatgcaggccctgccacctaga	
756	cagtctgccctgacacagcctgccagcgttagtgctagtc ccggacagtctatcgccatcagctgtaccggcaccagct ctgacgttggctggtatcagcagcaccctggcaaggccc ctaagctgatgatctacgaggacagcaagaggcccagc ggcgtgtccaatagattcagcggcagcaagagcggcaa caccgccagcctgacaattagcggactgcaggccgag gacgaggccgattactactgcagcagcaacacccggtc cagcacactggtttttggcggaggcaccaagctgacagt gctgggatctagaggtggcggaggatctggcggcggag gaagcggaggcggcggatctcttgaaatggctgaagtg cagctggtgcagtctggcgccgagatgaagaaacctgg cgcctctctgaagctgagctgcaaggccagcggctacac cttcatcgactactacgtgtactggatgcggcaggcccct ggacagggactcgaatctatgggctggatcaaccccaat agcggcggcaccaattacgcccagaaattccagggca gagtgaccatgaccagagacaccagcatcagcaccgc ctacatggaactgagccggctgagatccgacgacaccg ccatgtactactgcgccagatctcagcgcgacggctacat ggattattggggccagggaaccctggtcaccgtgtccag cgagtctaaatacggaccgccttgtcctccttgtcccgctc ctcctgttgccggaccttccgtgttcctgtttcctccaaagcc taaggacaccctgatgatcagcaggacccctgaagtga cctgcgtggtggtggatgtgtcccaagaggatcccgaggt gcagttcaactggtatgtggacggcgtggaagtgcacaa cgccaagaccaagcctagagaggaacagttccagagc acctacagagtggtgtccgtgctgacagtgctgcaccag gattggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtc caacaagggcctgcctagcagcatcgagaaaaccatct ccaaggccaagggccagccaagagagccccaggttta cacactgcctccaagccaagaggaaatgaccaagaat caggtgtccctgacatgcctggtcaagggcttctacccctc cgatatcgccgtggaatgggagagcaatggccagcctg agaacaactacaagaccacacctcctgtgctggacagc gacggcagtttcttcctgtatagtagactcaccgtggataa atcaagatggcaagagggcaacgtgttcagctgcagcg tgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaaa agcctgagcctgtctctgggcaagatgttctgggtgctcgt	CAR anti-BMCA

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	ggtcgttggcggagtgctggcctgttacagcctgctggtta ccgtggccttcatcatcttttgggtcaggagtaagaggagc aggctcctgcacagtgactacatgaacatgactccccgc cgccccgggcccacccgcaagcattaccagccctatgc cccaccacgcgacttcgcagcctatcgctccagagtgaa gttcagcagatccgccgacgctccagcctatcagcaggg ccaaaaccagctgtacaacgagctgaacctggggaga agagaagagtacgacgtgctggataagcggagaggca gagatcctgaaatgggcggcaagcccagacggaaga atcctcaagagggcctgtataatgagctgcagaaagac aagatggccgaggcctacagcgagatcggaatgaagg gcgagcgcagaagaggcaagggacacgatggactgt accagggcctgagcaccgccaccaaggatacctatgac gcactgcacatgcaggccctgccacctaga	
757	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKVDGDYTEDYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSALTQ PASVSGSPGQSITISCTGSSSDVGKYNLV SWYQQPPGKAPKLIIYDVNKRPSGVSNR FSGSKSGNTATLTISGLQGDDEADYYCS SYGGSRSYVFGTGTKVTVLESKYGPPCP PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKMFWVLV VVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE EEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQL YNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR	CAR anti-BMCA
758	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFT FGDYAMSWFKQAPGKGLEWVGFIRSKA YGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQ MNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQG	CAR anti-BMCA

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT QSPAFLSASVGDRVTVTCRASQGISNYL AWYQQKPGNAPRLLIYSASTLQSGVPSR FRGTGYGTEFSLTIDSLQPEDFATYYCQQ SYTSRQTFGPGTRLDIKESKYGPPCPPC PAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGKMFWVLVVV GGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYI FKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYN ELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR	
759	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTM VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQP PSVSVAPGQTARITCGANNIGSKSVHWY QQKPGQAPMLVVYDDDDRPSGIPERFS GSNSGNTATLTISGVEAGDEADYFCHLW DRSRDHYVFGTGTKLTVLESKYGPPCPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGKMFWVLVV VGGVLACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLL YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEE EGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM	CAR anti-BMCA

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR	
760	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSN IGSHSVNWYQQLPGTAPKLLIYTNNQRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEA DYYCAAWDGSLNGLVFGGGTKLTVLGS RGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQ SGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIG WVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSP SFQGHVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCARYSGSFDNWGQGTLVTVSSES KYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL GKMFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFW VKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY QQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM AEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR	CAR anti-BMCA
761	QSALTQPASVSASPGQSIAISCTGTSSDV GWYQQHPGKAPKLMIYEDSKRPSGVSN RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC SSNTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGS GGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMK KPGASLKLSCKASGYTFIDYYVYWMRQA PGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGR VTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAMYY CARSQRDGYMDYWGQGTLVTVSSESKY GPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE	CAR anti-BMCA

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK MFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVK RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCS CRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQ GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR	
762	QSALTQPASVSASPGQSIAISCTGTSSDV GWYQQHPGKAPKLMIYEDSKRPSGVSN RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC SSNTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGS GGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMK KPGASLKLSCKASGYTFIDYYVYWMRQA PGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGR VTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAMYY CARSQRDGYMDYWGQGTLVTVSSESKY GPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK MFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVR SKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQ PYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQ GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR	CAR anti-BMCA
763	ctttttcgcaacgggtttgc	iniciador dianteiro do promotor de EF1a/HTLV
764	gatatcgaattcctgcagcc	Iniciador reverso em apenas 5’ de WPRE
765	cgccttgtcctccttgtccagctcctcctgttgccggacct	sítio receptor de ligação previsto
766	cgccttgtcctccttgtcccgctcctcctgttgccggacct	sítio receptor de ligação otimizado
767	cagtttcttcctgtatagtagactcaccgtggataaatcaa	sítio receptor de ligação

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
		previsto
768	accggattcctcctgattcaggcctggccagagaacagaac	sítio receptor de ligação previsto
769	LPVLTQPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSSNIGSNVVFWYQQLPGTAPKLVIYRNNQRPSGVPDRFSVSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGYSKSIVSYMDYWGQGTLVTVSS	scFv anti-BMCA
770	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSASYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGYGSYRWEDSWGQGTLVTVSS	scFV anti-BCMA
771	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQRLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQDRITVTRDTSSNTGYMELTRLRSDDTAVYYCARSPYSGVLDKWGQGTLVTVSS	scFV anti-BCMA
772	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGYSKSIVSYMDYWGQGTLVTVSS	VH anti-BMCA
773	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS	VH anti-BMCA

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	LRSEDTAVYYCARSGYGSYRWEDSWGQ GTLVTVSS	
774	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTDYYMHWVRQAPGQRLEWMGWINPN SGGTNYAQKFQDRITVTRDTSSNTGYME LTRLRSDDTAVYYCARSPYSGVLDKWGQ GTLVTVSS	VH anti-BMCA
775	LPVLTQPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSSNI GSNVVFWYQQLPGTAPKLVIYRNNQRPS GVPDRFSVSKSGTSASLAISGLRSEDEAD YYCAAWDDSLSGYVFGTGTKVTVLG	VL anti-BMCA
776	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNI GSNYVFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEA DYYCAAWDDSLSASYVFGTGTKVTVLG	VL anti-BMCA
777	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNI GAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRP SGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDE ADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLG	VL anti-BMCA
778	SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA	ligante
779	YFDSL	epitopo de BCMA
780	QNEYFDSLL	epitopo de BCMA
781	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNI GSNSVNWYRQLPGAAPKLLIYSNNQRPP GVPVRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEAT YYCATWDDNLNVHYVFGTGTKVTVLGSR GGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQS GAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKF QGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCARGGYYSHDMWSEDWGQGTLVTV SS	scFv anti-BCMA
782	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSG GSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARAEMGAVFDIWGQ GTMVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGEI VLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVS RYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGI PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYY CQQRISWPFTFGGGTKVEIK	scFv anti-BCMA

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
783	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV SRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATG IPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYY CQQRISWPFTFGGGTKVEIKRGSTSGSG KPGSGEGSTKGEVQLLESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARA EMGAVFDIWGQGTMVTVSS	scFv anti-BCMA
784	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYD GSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGTYLGGLWYF DLWGRGTLVTVSSGSTSGSGKPGSGEG STKGDIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRS SQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLI YLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQGLGLPLTFGGGTK VEIK	scFv anti-BCMA
785	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSL LHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGS NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQGLGLPLTFGGGTKVEIKR GSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLVESGG GVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARDGTYLGGLWYFDLWGRGTLVTV SS	scFv anti-BCMA
786	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPGG GSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCARESWPMDVWGQGT TVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGEIVM TQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSN LAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQ YAAYPTFGGGTKVEIK	scFv anti-BCMA
787	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSV SSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGI PARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYY CQQYAAYPTFGGGTKVEIKRGSTSGSGK	scFv anti-BCMA

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	PGSGEGSTKGQVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQG LEWMGIINPGGGSTSYAQKFQGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARES WPMDVWGQGTTVTVSS	
788	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSI SSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSISYSG STYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARGRGYATSLAFDIWGQ GTMVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGEI VLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRHVWPPTFGGGTKVEIK	scFv anti-BCMA
789	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGI PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYY CQQRHVWPPTFGGGTKVEIKRGSTSGS GKPGSGEGSTKGQLQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPP GKGLEWIGSISYSGSTYYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARG RGYATSLAFDIWGQGTMVTVSS	scFv anti-BCMA
790	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSTISSSSS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARGSQEHLIFDYWGQGT LVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGEIVL TQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRY LAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRFYYPWTFGGGTKVEIK	scFv anti-BCMA
791	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV SRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATG IPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYY CQQRFYYPWTFGGGTKVEIKRGSTSGS GKPGSGEGSTKGEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPG KGLEWVSTISSSSSTIYYADSVKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGS QEHLIFDYWGQGTLVTVSS	scFv anti-BCMA
792	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF	scFv anti-BCMA

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	TFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYD GSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARTDFWSGSPPGL DYWGQGTLVTVSSGSTSGSGKPGSGEG STKGDIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRA SQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQIYTFPFTFGGGTKVEIK	
793	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGI SSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQIYTFPFTFGGGTKVEIKRGSTSGSG KPGSGEGSTKGQVQLVESGGGVVQPGR SLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTD FWSGSPPGLDYWGQGTLVTVSS	scFv anti-BCMA
794	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGG TFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFG TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARTPEYSSSIWHYYYGM DVWGQGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGEG STKGDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKS SQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLL IYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYCQQFAHTPFTFGGGTKV EIK	scFv anti-BCMA
795	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSV LYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWA STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQQFAHTPFTFGGGTKVEIKR GSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLVQSGA EVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARTPEYSSSIWHYYYGMDVWGQGTT VTVSS	scFv anti-BCMA
796	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYD GSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCVKGPLQEPPYDYG MDVWGQGTTVTVSSGSTSGSGKPGSGE	scFv anti-BCMA

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	GSTKGEIVMTQSPATLSVSPGERATLSC RASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYSA STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQS EDFAVYYCQQHHVWPLTFGGGTKVEIK	
797	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSV SSNLAWYQQKPGQAPRLLIYSASTRATGI PARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYY CQQHHVWPLTFGGGTKVEIKRGSTSGS GKPGSGEGSTKGQVQLVESGGGVVQPG RSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPG KGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVKG PLQEPPYDYGMDVWGQGTTVTVSS	scFv anti-BCMA
798	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESV SVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLASNL ETGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDA AIYYCLQSRIFPRTFGQGTKLEIKGSTSGS GKPGSGEGSTKGQVQLVQSGSELKKPG ASVKVSCKASGYTFTDYSINWVRQAPGQ GLEWMGWINTETREPAYAYDFRGRFVFS LDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARDY SYAMDYWGQGTLVTVSS	scFv anti-BCMA
799	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESV SVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLASNL ETGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDA AIYYCLQSRIFPRTFGQGTKLEIKGSTSGS GKPGSGEGSTKGQVQLVQSGSELKKPG ASVKVSCKASGYTFTDYSINWVRQAPGQ GLEWMGWINTETREPAYAYDFRGRFVFS LDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARDY SYAMDYWGQGTLVTVSS	scFv anti-BCMA
800	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESV SVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLASNL ETGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDA AIYYCLQSRIFPRTFGQGTKLEIKGSTSGS GKPGSGEGSTKGQVQLVQSGSELKKPG ASVKVSCKASGYTFTDYSINWVRQAPGQ GLEWMGWINTETREPAYAYDFRGRFVFS LDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARDY SYAMDYWGQGTLVTVSS	scFv anti-BCMA
801	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFA LSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSG	scFv anti-BCMA

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	STYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMN SLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTV TVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQLTQ SPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSY STPYTFGQGTKVEIK	
802	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFT FSNYAMSWVRQAPGKGLGWVSGISRSG ENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRDEDTAVYYCARSPAHYYGGMDVW GQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGG SDIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQS ISSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAV YYCQQYHSSPSWTFGQGTKLEIK	scFv anti-BCMA
803	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYS GSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQM NSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTT VTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIRLT QSPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFLN WYHQTPGKAPKLLIYDASTLQTGVPSRF SGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYYCQQY ESLPLTFGGGTKVEIK	scFv anti-BCMA
804	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFA LSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSG STYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMN SLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTV TVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQ SPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLA WYQQKPGQAPRLLMYGASSRASGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ YAGSPPFTFGQGTKVEIK	scFv anti-BCMA
805	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTF TDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETRE PAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNL KYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSP ASLAMSLGKRATISCRASESVSVIGAHLIH WYQQKPGQPPKLLIYLASNLETGVPARF SGSGSGTDFTLTIDPVEEDDVAIYSCLQS	scFv anti-BCMA

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	RIFPRTFGGGTKLEIK	
806	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTF RHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTESG VPIYADDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNL KDEDTASYFCSNDYLYSLDFWGQGTALT VSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPP SLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYW YQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFS GSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSR TIPRTFGGGTKLEIK	scFv anti-BCMA
807	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTF THYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTETG EPLYADDFKGRFAFSLETSASTAYLVINN LKNEDTATFFCSNDYLYSCDYWGQGTTL TVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSP PSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIY WYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARF SGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQS RTIPRTFGGGTKLEIK	scFv anti-BCMA
808	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY SFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFA SGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTAYME LSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWG QGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDI VMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVH SNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNR FSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK	scFv anti-BCMA
809	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY SFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFA SGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTAYME LSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWG QGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDI VMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVH SNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNR FSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK	scFv anti-BCMA
810	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY SFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFA SGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTAYME LSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWG QGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDI	scFv anti-BCMA

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	VMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVH SNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNR FSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK	
811	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY SFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFA SGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYM ELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVW GQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSD IVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLV HSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSN RFSGVPDRFSGSGSGADFTLKISRVEAE DVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK	scFv anti-BCMA
812	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY SFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFA SGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYM ELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVW GQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSD IVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLV HSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSN RFSGVPDRFSGSGSGADFTLKISRVEAE DVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK	scFv anti-BCMA
813	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY SFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFA SGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYM ELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVW GQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSD IVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLV HSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSN RFSGVPDRFSGSGSGADFTLKISRVEAE DVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK	scFv anti-BCMA
814	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEASGFT LDYYAIGWFRQAPGKEREGVICISRSDGS TYYADSVKGRFTISRDNAKKTVYLQMISL KPEDTAAYYCAAGADCSGYLRDYEFRG QGTQVTVSS	anti-BCMA V_H
815	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGG TFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGI ANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARGGYYSHDMWSEDWG QGTLVTVSS	VH anti-BMCA

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
816	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSG GSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARAEMGAVFDIWGQ GTMVTVSS	VH anti-BMCA
817	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYD GSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGTYLGGLWYF DLWGRGTLVTVSS	VH anti-BMCA
818	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPGG GSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCARESWPMDVWGQGT TVTVSS	VH anti-BMCA
819	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSI SSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSISYSG STYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARGRGYATSLAFDIWGQ GTMVTVSS	VH anti-BMCA
820	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSTISSSSS TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARGSQEHLIFDYWGQGT LVTVSS	VH anti-BMCA
821	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYD GSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARTDFWSGSPPGL DYWGQGTLVTVSS	VH anti-BMCA
822	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGG TFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFG TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARTPEYSSSIWHYYYGM DVWGQGTTVTVSS	VH anti-BMCA
823	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYD GSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCVKGPLQEPPYDYG MDVWGQGTTVTVSS	VH anti-BMCA
824	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYT	VH anti-BMCA

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	FTDYSINWVRQAPGQGLEWMGWINTET REPAYAYDFRGRFVFSLDTSVSTAYLQIS SLKAEDTAVYYCARDYSYAMDYWGQGT LVTVSS	
825	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFA LSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSG STYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMN SLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTV TVSS	VH anti-BMCA
826	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFT FSNYAMSWVRQAPGKGLGWVSGISRSG ENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRDEDTAVYYCARSPAHYYGGMDVW GQGTTVTVSS	VH anti-BMCA
827	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYS GSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQM NSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTT VTVSS	VH anti-BMCA
828	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFA LSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSG STYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMN SLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTV TVSS	VH anti-BMCA
829	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTF RHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTESG VPIYADDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNL KDEDTASYFCSNDYLYSLDFWGQGTALT VSS	VH anti-BMCA
830	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTF THYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTETG EPLYADDFKGRFAFSLETSASTAYLVINN LKNEDTATFFCSNDYLYSCDYWGQGTTL TVSS	VH anti-BMCA
831	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY SFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFA SGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTAYME LSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWG QGTMVTVSS	VH anti-BMCA
832	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY SFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFA	VH anti-BMCA

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	SGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYM ELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVW GQGTMVTVSS	
833	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNI GSNSVNWYRQLPGAAPKLLIYSNNQRPP GVPVRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEAT YYCATWDDNLNVHYVFGTGTKVTVLG	VL anti-BMCA
834	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV SRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATG IPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYY CQQRISWPFTFGGGTKVEIK	VL anti-BMCA
835	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSL LHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGS NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQGLGLPLTFGGGTKVEIK	VL anti-BMCA
836	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSV SSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGI PARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYY CQQYAAYPTFGGGTKVEIK	VL anti-BMCA
837	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGI PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYY CQQRHVWPPTFGGGTKVEIK	VL anti-BMCA
838	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV SRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATG IPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYY CQQRFYYPWTFGGGTKVEIK	VL anti-BMCA
839	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGI SSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQIYTFPFTFGGGTKVEIK	VL anti-BMCA
840	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSV LYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWA STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQQFAHTPFTFGGGTKVEIK	VL anti-BMCA
841	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSV SSNLAWYQQKPGQAPRLLIYSASTRATGI PARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYY CQQHHVWPLTFGGGTKVEIK	VL anti-BMCA
842	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESV SVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLASNL	VL anti-BMCA

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	ETGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDA AIYYCLQSRIFPRTFGQGTKLEIK	
843	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIS SYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSYSTPYTFGQGTKVEIK	VL anti-BMCA
844	DIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSI SSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAV YYCQQYHSSPSWTFGQGTKLEIK	VL anti-BMCA
845	DIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDIN KFLNWYHQTPGKAPKLLIYDASTLQTGVP SRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYYC QQYESLPLTFGGGTKVEIK	VL anti-BMCA
846	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSI GSSSLAWYQQKPGQAPRLLMYGASSRA SGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQYAGSPPFTFGQGTKVEIK	VL anti-BMCA
847	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESV TILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASNV QTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDD VAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	VL anti-BMCA
848	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSL VHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK	VL anti-BMCA
849	DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSL VHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGADFTLKISRVEA EDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK	VL anti-BMCA
850	atgcttctcctggtgacaagccttctgctctgtgagttacca cacccagcattcctcctgatccca	sequência sinal de cadeia alfa de GMCSFR
851	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP	peptídeo sinal de cadeia alfa de GMCSFR
852	MALPVTALLLPLALLLHA	peptídeo sinal de CD8 alfa
853	MPLLLLLPLLWAGALA	peptídeo sinal de CD33
854	aagtttctttctgtattccagactgaccgtggataaatctc	Sítio receptor de ligação otimizado
855	GAGTCTAAATACGGACCGCCTTGTCCT CCTTGTCCAGCTCCTCCTGTTGCCGGA	Espaçador – otimizado por códon (nt)

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
	CCTTCCGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGC CTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGA CCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG GATGTGTCCCAAGAGGATCCCGAGGTG CAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTG GAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCT AGAGAGGAACAGTTCCAGAGCACCTAC AGAGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGCTG CACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAG TACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGC CTGCCTAGCAGCATCGAGAAAACCATC TCCAAGGCCAAGGGCCAGCCAAGAGA GCCCCAGGTTTACACACTGCCTCCAAG CCAAGAGGAAATGACCAAGAATCAGGT GTCCCTGACATGCCTGGTCAAGGGCTT CTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATG GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAA CTACAAGACCACACCTCCTGTGCTGGA CAGCGACGGCAGTTTCTTCCTGTATAG TAGACTCACCGTGGATAAATCAAGATG GCAAGAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAG CGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCA CTACACCCAGAAAAGCCTGAGCCTGTC TCTGGGCAAA	
856	gaatctaagtacggaccgccttgtcctccttgtcccgctcct cctgttgccggaccttccgtgttcctgtttcctccaaagccta aggacaccctgatgatcagcaggacccctgaagtgacc tgcgtggtggtggatgtgtcccaagaggatcccgaggtg cagttcaactggtatgtggacggcgtggaagtgcacaac gccaagaccaagcctagagaggaacagttccagagca cctacagagtggtgtccgtgctgacagtgctgcaccagg attggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtcc aacaagggcctgcctagcagcatcgagaaaaccatctc caaggccaagggccagccaagagagccccaggtttac acactgcctccaagccaagaggaaatgaccaagaatc aggtgtccctgacatgcctggtcaagggcttctacccctcc gatatcgccgtggaatgggagagcaatggccagcctga gaacaactacaagaccacacctcctgtgctggacagcg acggcagtttcttcctgtatagtagactcaccgtggataaat caagatggcaagagggcaacgtgttcagctgcagcgtg atgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaaaa gcctgagcctgtctctgggcaag	Espaçador CO/SSE alternativo (nt)

REIVINDICAÇÕES

1. Receptor de antígeno quimérico caracterizado pelo fato de que compreende: (a) um domínio de ligação ao antígeno extracelular que reconhece especificamente o antígeno de maturação de células B (BCMA); (b) um espaçador de pelo menos 125 aminoácidos no comprimento; (c) um domínio de transmembrana; e (d) uma região de sinalização intracelular.

2. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o espaçador compreende uma porção de uma região constante de imunoglobulina.

3. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o espaçador compreende uma sequência de uma região de articulação, uma região de C_H2 e uma região C_H3.

4. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que

a região de articulação compreende toda ou uma porção de uma região de articulação de IgG4 e/ou de uma região de articulação de IgG2, em que a região de articulação de IgG4 é opcionalmente uma região de articulação de IgG4 humana, e a região de articulação de IgG2 é opcionalmente uma região de articulação de IgG2 humana;

a região de CH2 compreende toda ou uma porção de uma região de CH2 de IgG4 e/ou de uma região de CH2 de IgG2, em que a região de CH2 de IgG4 é opcionalmente uma região de CH2 de IgG4 humana, e a região de CH2 de IgG2 é opcionalmente uma região de CH2 de IgG2 humana; e/ou

a região de CH3 compreende toda ou uma porção de uma região de CH3 de IgG4 e/ou de uma região de CH3 de IgG2, em que a região de CH3 de IgG4 é opcionalmente uma região de CH3 de IgG4 humana, e a região de CH3 de IgG2 é opcionalmente uma região de

CH3 de IgG2 humana.

5. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com a reivindicação 3 ou 4, caracterizado pelo fato de que a articulação, C_H2 e C_H3 compreende toda ou uma porção de cada dentre uma região de articulação, C_H2 e C_H3 de IgG4.

6. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com a reivindicação 3 ou 4, caracterizado pelo fato de que:

a região de C_H2 é quimérica e compreende uma região de C_H2 de IgG4 humana e IgG2 humana;

a região C_H2 é quimérica e compreende uma região CH2 de IgG4 humana e IgG2 humana; e/ou

a região de C_H3 é quimérica e compreende uma região de C_H3 de IgG4 humana e IgG2 humana.

7. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o espaçador compreende uma articulação quimérica de IgG4/2 ou uma articulação de IgG4 modificada que compreende pelo menos uma substituição de aminoácidos em comparação à região articulação de IgG4 humana; uma região de C_H2 quimérica de IgG2/4 humana; e uma região de C_H3 de IgG4 humana.

8. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, 6 e 7, caracterizado pelo fato de que o espaçador é ou compreende (i) a sequência mencionada em SEQ ID NO: 649; (ii) uma variante funcional da SEQ ID NO: 649 que tem pelo menos 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para SEQ ID NO: 649; ou (iii) uma porção contígua de (i) ou (ii) com pelo menos 125 aminoácidos no comprimento.

9. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 e 6 a 8, caracterizado pelo fato de que o espaçador é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO:

649.

10. Receptor de antígeno quimérico caracterizado pelo fato de que compreende: (a) um domínio de ligação ao antígeno extracelular que reconhece especificamente o antígeno de maturação de células B (BCMA); (b) um espaçador mencionado em SEQ ID NO: 649; (c) um domínio de transmembrana; e (d) uma região de sinalização intracelular.

11. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o domínio de ligação ao antígeno é um fragmento de anticorpo que compreende uma região de cadeia pesada variável (V_H) e uma de cadeia leve variável (V_L).

12. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que:

a região V_H é ou compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos de região V_H mencionada em quaisquer das SEQ ID NOs: 617, 115, 256, 519 ou 609; e

a região V_L é ou compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido de região V_L mencionada em quaisquer das SEQ ID NOs: 618, 267, 535, 536 ou 610.

13. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com a reivindicação 11 ou 12, caracterizado pelo fato de que:

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 617 e 618, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NOS:617 e 618, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 256 e 267, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NOS:256 e 267, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 519 e 535, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NOS:519 e 535, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 115 e 536, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NOS:115 e 536, respectivamente; ou

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 609 e 610, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NOS:609 e 610, respectivamente.

14. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 13, caracterizado pelo fato de que a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 617 e 618, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NOS: 617 e 618, respectivamente.

15. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 13, caracterizado pelo fato de que:

a região V_H compreende uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1), uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 2 (CDR-H2) e uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (CDR-H3) contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_H selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 617, 115, 256, 519

ou 609; e

a região V_L compreende uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1), uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 2 (CDR-L2) e uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 3 (CDR-L3) contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_L selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 618, 267, 535, 536 ou 610.

16. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 15, caracterizado pelo fato de que:

a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_H mencionada em SEQ ID NO: 617; e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas na sequência de aminoácidos de região V_L mencionada em SEQ ID NO: 618.

17. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 13 e 15, caracterizado pelo fato de que:

a região V_H compreende (a) uma CDR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1, 2, 507 ou 593; (b) uma CDR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 4, 5, 513 ou 594; e (c) uma CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 7, 10, 157, 517 ou 595; e

a região V_L compreende (a) uma CDR-L1 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 33, 178, 380, 589 ou 601; (b) uma CDR-L2 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 43, 183, 400, 590 ou 602; e (c) uma CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID

NOs: 194, 416, 421, 591 ou 603.

18. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 13, 15 e 17, caracterizado pelo fato de que:

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 593, 594 e 595, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente;

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 2, 5 e 157, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 178, 183 e 194, respectivamente;

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 1, 4 e 7, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 380, 400 e 416, respectivamente;

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 2, 5 e 10, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 33, 43 e 421, respectivamente;

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 507, 513 e 517, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 589, 590 e 591, respectivamente;

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3

compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 596, 597 e 595, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente;

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 598, 599 e 595, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente; ou

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 611, 612 e 613, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 614, 615 e 603, respectivamente.

19. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 18, caracterizado pelo fato de que uma região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 593, 594 e 595, respectivamente , e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente.

20. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 13, 15, 17 e 18, caracterizado pelo fato de que uma região V_H é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em qualquer uma das SEQ ID NOs: 617, 115, 256, 519 ou 609; e uma região V_L é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em qualquer uma das SEQ ID NOs: 618, 267, 535, 536 ou 610.

21. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações reivindicações 11 a 13, 15, 17, 18 e 20,

caracterizado pelo fato de que:

a região V_H é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 617; e a região V_L é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 618

a região VH é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 256;zzz e uma região V_L é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 267;

a região VH é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 519; e a região V_L é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 535;

a região V_H é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 115; e a região V_L é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 536; ou

a região V_H é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 609; e a região V_L é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 610.

22. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 21, caracterizado pelo fato de que:

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 593, 594 e 595, respectivamente; ou a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos das SEQ ID NOs: 611, 612 e 613, respectivamente; e

a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 601, 602 e 603, respectivamente; ou a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos das SEQ ID NOs: 614, 615 e 603, respectivamente.

23. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 22, caracterizado pelo fato de que a

região V_H é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 617; e a região V_L é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 618.

24. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 23, caracterizado pelo fato de que o fragmento compreende um scFv.

25. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 24, caracterizado pelo fato de que, quando a região V_H, e a região V_L, são unidas por um ligante flexível.

26. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o scFv compreende um ligante que compreende a sequência de aminoácidos GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 361).

27. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 26, caracterizado pelo fato de que a região V_H é amino-terminal à região V_L.

28. Receptor quimérico de antígeno, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 27, caracterizado pelo fato de que o domínio de ligação ao antígeno compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 478, 128-139, 268-278, 329, 442, 558- 576, 578-583, 585 ou 769-771 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 478, 128-139, 268-278, 329, 442, 558-576, 578-583, 585 ou 769-771.

29. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, caracterizado pelo fato de que o domínio de ligação ao antígeno compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 478, 278, 559,

560 ou 442 ou uma sequência de aminoácidos tendo identidade de sequência de pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% da sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 478, 278, 559, 560 ou 442.

30. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, caracterizado pelo fato de que o domínio de ligação ao antígeno compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 478 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 478.

31. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, caracterizado pelo fato de que o domínio de ligação ao antígeno compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 478.

32. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31, caracterizado pelo fato de que um ácido nucleico que codifica o domínio de ligação ao antígeno compreende (a) a sequência de nucleotídeos mencionada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 648, 352, 647, 716 ou 718; (b) uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos 90% de identidade de sequência para quaisquer das SEQ ID NOS: 648, 352, 647, 716 ou 718; ou (c) uma sequência degenerada de (a) ou (b).

33. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado pelo fato de que o ácido nucleico que codifica o domínio de ligação ao antígeno compreende a sequência de nucleotídeos mencionada em quaisquer das SEQ ID NO: 460, 440, 715, 717 ou 719.

34. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, caracterizado pelo fato de que o

ácido nucleico que codifica o domínio de ligação ao antígeno compreende a sequência de nucleotídeos mencionada em SEQ ID NO: 460.

35. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 26, caracterizado pelo fato de que a região V_H é um carbóxi-terminal à região V_L.

36. Receptor de antígeno quimérico, caracterizado pelo fato de que compreende:

(1) um domínio de ligação ao antígeno extracelular que se liga especificamente ao antígeno de maturação de células B humanas (BCMA), em que o domínio de ligação ao antígeno extracelular compreende:

(i) uma cadeia pesada variável (V_H) que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos da região V_H mencionada em SEQ ID NO: 617; e

(ii) uma região de cadeia leve variável (V_L) que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos da região V_L mencionada em quaisquer das SEQ ID NO: 618;

(2) um espaçador que compreende uma articulação quimérica de IgG4/2 ou uma articulação de IgG4 modificada; uma região de C_H2 quimérica de IgG2/4; e uma região de C_H3 de IgG4, opcionalmente com cerca de 228 aminoácidos no comprimento; ou um espaçador mencionado em SEQ ID NO: 649;

(3) um domínio de transmembrana, opcionalmente um domínio de transmembrana de uma CD28 humana; e

(4) uma região de sinalização intracelular que compreende um domínio de sinalização citoplasmático de uma cadeia de CD3-zeta

(CD3ζ) e um domínio de sinalização intracelular de uma molécula co-estimuladora de células T.

37. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que:

a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_H mencionada em SEQ ID NO: 617; e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_L mencionada em SEQ ID NO: 618;

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 593, 594 e 595, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente;

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 596, 597 e 595, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente;

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 598, 599 e 595, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente; ou

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 611, 612 e 613, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 614, 615 e 603, respectivamente.

38. Receptor de antígeno quimérico, caracterizado pelo fato

de que compreende:

(1) um domínio de ligação ao antígeno extracelular que se liga especificamente ao antígeno de maturação de células B humanas (BCMA), em que o domínio de ligação ao antígeno extracelular compreende:

uma região pesada variável (V_H) compreendendo CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_H mencionada em SEQ ID NO: 617; e uma região leve variável (V_L) compreendendo CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_L mencionada em SEQ ID NO: 618; ou

uma região V_H compreendendo CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 593, 594 e 595, respectivamente, e uma região V_L compreendendo a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente;

uma região V_H compreendendo CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 596, 597 e 595, respectivamente, e uma região V_L compreendendo a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente;

uma região V_H compreendendo CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 598, 599 e 595, respectivamente, e uma região V_L compreendendo a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente; ou

uma região V_H compreendendo CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 611, 612 e 613, respectivamente, e uma região V_L compreendendo a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoá-

cidos de SEQ ID NOS: 614, 615 e 603, respectivamente;

(2) um espaçador que compreende uma articulação quimérica de IgG4/2 ou uma articulação de IgG4 modificada; uma região de C_H2 quimérica de IgG2/4; e uma região de C_H3 de IgG4, opcionalmente com cerca de 228 aminoácidos no comprimento; ou um espaçador mencionado em SEQ ID NO: 649;

(3) um domínio de transmembrana, opcionalmente um domínio de transmembrana de uma CD28 humana; e

(4) uma região de sinalização intracelular que compreende um domínio de sinalização citoplasmático de uma cadeia de CD3-zeta (CD3ζ) e um domínio de sinalização intracelular de uma molécula coestimuladora de células T.

39. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 38, caracterizado pelo fato de que o domínio de ligação ao antígeno extracelular compreende a sequência de aminoácidos de região V_H mencionada em SEQ ID NO: 617, e a sequência de aminoácidos de região V_L mencionada em SEQ ID NO: 618

40. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 35, caracterizado pelo fato de que a região de sinalização intracelular compreende um domínio de sinalização citoplasmático de ativação.

41. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que o domínio de sinalização citoplasmático de ativação é capaz de induzir um sinal de ativação primário em uma célula T, é um componente de receptor de células T (TCR) e/ou compreende um *motif* de ativação baseado em tirosina imunorreceptora (ITAM).

42. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com a reivindicação 40 ou 41, caracterizado pelo fato de que o domínio de sina-

lização citoplasmático de ativação é ou compreende um domínio de sinalização citoplasmático de uma cadeia de CD3-zeta (CD3ζ) ou uma variante funcional ou porção de sinalização da mesma.

43. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 42, caracterizado pelo fato de que o domínio citoplasmático de ativação é humano ou é de uma proteína humana.

44. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 39, 42 e 43, caracterizado pelo fato de que o domínio de sinalização citoplasmática é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 628 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade de sequência para SEQ ID NO: 628.

45. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 44, caracterizado pelo fato de que a região de sinalização intracelular compreende ainda uma região de sinalização coestimuladora.

46. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que a região de sinalização coestimuladora compreende um domínio de sinalização intracelular de uma molécula coestimuladora de célula T ou uma porção de sinalização da mesma.

47. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 39, 45 e 46, caracterizado pelo fato de que a região de sinalização coestimuladora compreende um domínio de sinalização intracelular de uma CD28, uma 4-1BB ou uma ICOS ou uma porção de sinalização da mesma.

48. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 39 e 45 a 47, caracterizado pelo fato de que a região de sinalização coestimuladora compreende um domí-

nio de sinalização intracelular de 4-1BB.

49. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 39 e 45 a 48, caracterizado pelo fato de que a região de sinalização coestimuladora é humana ou é de uma proteína humana.

50. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 39 e 45 a 49, caracterizado pelo fato de que a região de sinalização coestimuladora é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 626 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 90% de identidade de sequência para a sequência mencionada em SEQ ID NO: 626.

51. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 50, caracterizado pelo fato de que a região de sinalização coestimuladora está entre o domínio de transmembrana, e a região de sinalização intracelular.

52. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 51, caracterizado pelo fato de que o domínio de transmembrana é ou compreende um domínio de transmembrana de CD4, CD28 ou CD8.

53. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo fato de que o domínio de transmembrana é ou compreende um domínio de transmembrana de uma CD28.

54. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 53, caracterizado pelo fato de que o domínio de transmembrana é humano ou é de uma proteína humana.

55. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 54, caracterizado pelo fato de que o domínio de transmembrana é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 624 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 90% de identidade de sequência para SEQ ID NO: 624.

56. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 55, caracterizado pelo fato de que o receptor de antígeno quimérico compreende do seu N a C terminal em ordem: o domínio de ligação ao antígeno, o espaçador, o domínio de transmembrana, e o domínio de sinalização intracelular.

57. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 56, caracterizado pelo fato de que (a) a capacidade do domínio de ligação ao antígeno ou do receptor de antígeno quimérico de ligar-se ao BCMA expresso na superfície de uma célula-alvo, ou (b) uma medida indicativa de função ou atividade do receptor de antígeno quimérico após a exposição de células que expressam o receptor de antígeno quimérico a células que expressam o BCMA de superfície, não é reduzida ou bloqueada ou não é substancialmente reduzida ou bloqueada na presença de uma concentração ou quantidade de uma forma solúvel ou derramável de BCMA, em que a concentração ou quantidade é uma concentração ou quantidade capaz de bloquear ou reduzir ou substancialmente bloquear ou reduzir a ligação ou uma medida da função ou atividade associada a um receptor recombinante anti-BCMA de referência ou a um domínio de ligação anti-BCMA de referência, sob o mesmas ou substancialmente as mesmas condições, ou é uma concentração ou quantidade presente em uma amostra biológica.

58. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que a concentração ou quantidade da forma solúvel ou derramável do BCMA:

é uma concentração ou quantidade presente no soro ou sangue ou plasma do indivíduo ou de um paciente com mieloma múltiplo ou uma concentração ou quantidade média presente no soro, sangue ou plasma de pacientes dentro de uma população de pacientes com mieloma múltiplo ou um subtipo ou subpopulação do mesmo, ou

é uma concentração ou quantidade na qual a ligação ou medida é reduzida ou bloqueada, ou é substancialmente reduzida ou bloqueada, para um receptor recombinante anti-BCMA de referência, opcionalmente um CAR anti-BCMA de referência, sob mesmas condições ou substancialmente nas mesmas condições.

59. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 58, caracterizado pelo fato de que o receptor de antígeno quimérico é codificado por uma sequência polinucleotídica que compreende a sequência mencionada em quaisquer das SEQ ID NOS: 751-756 ou por uma sequência que exibe pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência mencionada em quaisquer das SEQ ID NOS: 751-756.

60. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 59, caracterizado pelo fato de que o receptor de antígeno quimérico é codificado por uma sequência de polinucleotídeo que compreende a sequência mencionada em quaisquer das SEQ ID NOS: 755 e 756 ou por uma sequência que exibe pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência mencionada em quaisquer das SEQ ID NOS: 755 e 756.

61. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, caracterizado pelo fato de que o receptor de antígeno quimérico é codificado por uma sequência de polinucleotídeo que compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 755 ou por uma sequência que exibe pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência nesta.

62. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 61, caracterizado pelo fato de que o

receptor de antígeno quimérico é codificado por uma sequência de polinucleotídeo que compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 755.

63. Polinucleotídeo caracterizado pelo fato de que codifica o receptor de antígeno quimérico como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 62.

64. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 63, caracterizado pelo fato de que após a expressão do polinucleotídeo em uma célula humana, opcionalmente uma célula T humana, o RNA, opcionalmente o RNA mensageiro (mRNA), do polinucleotídeo, exibe pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90% ou 95% de homogeneidade do RNA.

65. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 63 ou 64, caracterizado pelo fato de que o receptor de antígeno quimérico codificado compreende um espaçador que compreende uma articulação quimérica de IgG4/2 ou uma articulação de IgG4 modificada; uma região de C_H2 quimérica de IgG2/4; e uma região de C_H3 de IgG4, opcionalmente com cerca de 228 aminoácidos no comprimento; ou um espaçador mencionado em SEQ ID NO: 649, uma variante funcional da SEQ ID NO: 649 que tem pelo menos 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para SEQ ID NO: 649.

66. Polinucleotídeo que codifica um receptor de antígeno quimérico, caracterizado pelo fato de que compreende o ácido nucleico que codifica: (a) um domínio de ligação ao antígeno extracelular que reconhece especificamente um antígeno; (b) um espaçador de pelo menos 125 aminoácidos no comprimento; (c) um domínio de transmembrana; e (d) uma região de sinalização intracelular, em que após a expressão do polinucleotídeo em uma célula humana, opcionalmente uma célula T humana, o RNA transcrito, opcionalmente RNA mensageiro (mRNA), do polinucleotídeo, exibe pelo menos 70%, 75%,

80%, 85%, 90% ou 95% de homogeneidade do RNA.

67. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 66, caracterizado pelo fato de que o espaçador codificado compreende uma porção de uma imunoglobulina.

68. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 67, caracterizado pelo fato de que o espaçador codificado compreende uma sequência de uma região de articulação, uma região de C_H2 e uma região de C_H3.

69. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63, 64 e 66 a 68, caracterizado pelo fato de que

a região de articulação compreende toda ou uma porção de uma região de articulação de IgG4 e/ou de uma região de articulação de IgG2, em que a região de articulação de IgG4 é opcionalmente uma região de articulação de IgG4 humana, e a região de articulação de IgG2 é opcionalmente uma região de articulação de IgG2 humana;

a região de CH2 compreende toda ou uma porção de uma região de CH2 de IgG4 e/ou de uma região de C_H2 de IgG2, em que a região de C_H2 de IgG4 é opcionalmente uma região de C_H2 de IgG4 humana, e a região de C_H2 de IgG2 é opcionalmente uma região de C_H2 de IgG2 humana; e/ou

a região de CH3 compreende toda ou uma porção de uma região de CH3 de IgG4 e/ou de uma região de CH3 de IgG2, em que a região de CH3 de IgG4 é opcionalmente uma região de CH3 de IgG4 humana, e a região de CH3 de IgG2 é opcionalmente uma região de CH3 de IgG2 humana.

70. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63, 64 e 66 a 69, caracterizado pelo fato de que a articulação, C_H2 e C_H3 compreende toda ou uma porção de cada dentre uma região de articulação, C_H2 e C_H3 de IgG4.

71. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das rei-

vindicações 63, 64 e 66 a 69, caracterizado pelo fato de que:

a região de articulação é quimérica e compreende uma região de articulação de IgG4 humana e IgG2 humana;

a região de C_H2 é quimérica e compreende uma região de C_H2 de IgG4 humana e IgG2 humana; e/ou

a região C_H3 é quimérica e compreende uma região de C_H3 de IgG4 humana e IgG2 humana.

72. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63, 64 e 66 a 71, caracterizado pelo fato de que o espaçador compreende uma articulação quimérica de IgG4/2 ou uma articulação de IgG4 modificada que compreendendo pelo menos uma substituição de aminoácidos em comparação à região de articulação de IgG4 humana; uma região de C_H2 quimérica de IgG2/4 humana; e uma região de C_H3 de IgG4 humana.

73. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63, 64 e 66 a 72, caracterizado pelo fato de que o espaçador codificado é ou compreende (i) a sequência mencionada em SEQ ID NO: 649; (ii) uma variante funcional da SEQ ID NO: 649 que tem pelo menos 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para SEQ ID NO: 649; ou (iii) uma porção contígua de (i) ou (ii) com pelo menos 125 aminoácidos no comprimento.

74. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 73, caracterizado pelo fato de que o espaçador codificado é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 649.

75. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 74, caracterizado pelo fato de que o ácido nucleico que codifica o espaçador compreende pelo menos um sítio doador de ligação e/ou receptor de ligação modificado, o referido sítio doador e/ou receptor de ligação modificado que compreende uma ou mais

modificações de nucleotídeo correspondentes a um sítio doador de ligação de referência e/ou sítio receptor de ligação de referência contidos na sequência mencionada em SEQ ID NO: 621.

76. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 75, caracterizado pelo fato de que as uma ou mais modificações de nucleotídeo compreendem uma substituição de nucleotídeo.

77. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 75 ou 76, caracterizado pelo fato de que os sítios doadores de ligação de referência e/ou receptores de ligação de referência são sítios de ligação canônicos, não canônicos ou crípticos.

78. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 75 a 77, caracterizado pelo fato de que:

o(s) sítio(s) doador(es) de ligação de referência e/ou receptor(es) de ligação de referência tem(têm) uma pontuação de previsão de sítio de ligação de pelo menos ou cerca de 0,4, 0,5, 0,6, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95, 0,99 ou 1,0; e/ou

o(s) sítio(s) doador(es) de ligação de referência e/ou receptor(es) de ligação de referência é/são previsto(s) de estar(em) envolvido(s) em um evento de ligação com uma probabilidade de pelo menos 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% ou 100%.

79. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 75 a 78, caracterizado pelo fato de que:

o sítio doador da ligação de referência compreende a sequência aatctaagtacggac (SEQ ID NO: 705), tcaactggtacgtgg (SEQ ID NO: 706), acaattagtaaggca (SEQ ID NO: 707) e/ou accacaggtgtatac (SEQ ID NO: 708); e/ou

o sítio receptor de ligação de referência compreende a sequência aagtttctttctgtattccaggctgaccgtggataaatctc (SEQ ID NO: 742) e/ou gggcaacgtgttctcttgcagtgtcatgcacgaagccctgc (SEQ ID NO: 743).

80. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das rei-

vindicações 75 a 78, caracterizado pelo fato de que:

o(s) sítio(s) doador(es) de ligação de referência e/ou receptor(es) de ligação de referência têm uma pontuação de previsão do sítio de ligação de pelo menos ou cerca de 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95, 0,99 ou 1,0; e/ou

o(s) sítio(s) doador(es) de ligação de referência e/ou receptor(es) de ligação de referência é/são previsto(s) de estar(em) envolvido(s) em um evento de ligação com uma probabilidade de pelo menos 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% ou 100%.

81. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 75 a 78 e 80, caracterizado pelo fato de que:

o sítio doador da ligação de referência compreende a sequência tcaactggtacgtgg (SEQ ID NO: 706); e/ou

o sítio receptor de ligação de referência compreende a sequência aagtttctttctgtattccaggctgaccgtggataaatctc (SEQ ID NO: 742).

82. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 75 a 81, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma das uma ou mais modificações de nucleotídeo está dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 resíduos da junção do sítio de ligação do sítio receptor de ligação de referência e/ou doador de ligação de referência.

83. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 75 a 82, caracterizado pelo fato de que uma ou mais modificações de nucleotídeo são silenciosas e/ou resultam em um códon degenerado em comparação à SEQ ID NO: 621 e/ou não altera a sequência de aminoácidos do espaçador codificado.

84. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 75 a 83, caracterizado pelo fato de que:

o sítio doador de ligação modificado é mencionado em agtctaaatacggac (SEQ ID NO: 661), tcaactggtatgtgg (SEQ ID NO: 662), accatctccaaggcc (SEQ ID NO: 663) e/ou gccccaggtttacac (SEQ ID NO:

664); e/ou

o sítio receptor de ligação modificado é mencionado em cagtttcttcctgtatagtagactcaccgtggataaatcaa (SEQ ID NO: 672), gggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgc (SEQ ID NO: 673) e/ou cgccttgtccccccc.

85. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 75 a 84, caracterizado pelo fato de que o sítio doador de ligação modificado é mencionado em tcaactggtatgtgg (SEQ ID NO: 662) e/ou o sítio receptor modificado é mencionado em cagtttcttcctgtatagtagactagaccagcgtggataaatcaa (SEQ ID NO: 672) e/ou cgccttgtcctccttgtcccgctcctcctgttgccggacct (SEQ ID NO: 766).

86. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 85, caracterizado pelo fato de que o espaçador é codificado pela sequência de nucleotídeos mencionada em SEQ ID NO: 622 ou em uma porção da mesma.

87. Polinucleotídeo que codifica um receptor de antígeno quimérico, caracterizado pelo fato de que o polinucleotídeo compreende o ácido nucleico que codifica: (a) um domínio de ligação ao antígeno extracelular que reconhece especificamente um antígeno; (b) um espaçador, em que o ácido nucleico codificador é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 622 ou codifica uma sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 649; (c) um domínio de transmembrana; e (d) uma região de sinalização intracelular.

88. Polinucleotídeo que codifica um receptor de antígeno quimérico, caracterizado pelo fato de que o polinucleotídeo compreende ácido nucleico que codifica: (a) um domínio de ligação ao antígeno extracelular que reconhece especificamente um antígeno; (b) um espaçador, em que o ácido nucleico codificador consiste ou consiste essencialmente na sequência mencionada em SEQ ID NO: 622 ou codifica uma sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 649;

(c) um domínio de transmembrana; e (d) uma região de sinalização intracelular.

89. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 87 ou 88, caracterizado pelo fato de que, após a expressão do polinucleotídeo em uma célula, o RNA transcrito, opcionalmente RNA mensageiro (mRNA), do polinucleotídeo, exibe pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90% ou 95% de homogeneidade do RNA.

90. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 89, caracterizado pelo fato de que, após a expressão em uma célula humana, opcionalmente uma célula T humana, o RNA transcrito, opcionalmente RNA mensageiro (mRNA), do polinucleotídeo exibe heterogeneidade reduzida em comparação à heterogeneidade do mRNA transcrito a partir de um polinucleotídeo de referência, o referido polinucleotídeo de referência que codifica a mesma sequência de aminoácidos que o polinucleotídeo, em que o polinucleotídeo de referência difere pela presença de um ou mais sítios doadores de ligação e/ou um ou mais sítios receptores de ligação no ácido nucleico que codifica o espaçador e/ou compreende uma ou mais modificações de nucleotídeo em comparação ao polinucleotídeo e/ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 621.

91. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 90, caracterizado pelo fato de que a heterogeneidade do RNA é reduzida em mais que ou mais que cerca de 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50% ou mais.

92. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 90 ou 91, caracterizado pelo fato de que o RNA transcrito, opcionalmente RNA mensageiro (mRNA), do polinucleotídeo de referência exibe mais que ou mais que cerca de 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50% ou mais heterogeneidade do RNA.

93. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das rei-

vindicações 63 a 92, caracterizado pelo fato de que a homogeneidade e/ou heterogeneidade do RNA é/são determinada(s) por eletroforese em gel de agarose, eletroforese capilar baseada em *chip*, ultracentrifugação analítica, fracionamento de fluxo de campo ou cromatografia líquida.

94. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 93, caracterizado pelo fato de que o polinucleotídeo é otimizado por códon para expressão em uma célula humana.

95. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 94, caracterizado pelo fato de que o antígeno está associado a uma doença ou condição ou é expresso nas células do ambiente de uma lesão associada à doença ou condição.

96. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 95, caracterizado pelo fato de que a doença ou condição é um câncer.

97. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 96, caracterizado pelo fato de que a doença ou condição é um mieloma, leucemia ou linfoma.

98. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 97, caracterizado pelo fato de que o antígeno é o antígeno de maturação de células B (BCMA), ROR1, anidrase carbônica 9 (CAIX), tEGFR, Her2/neu (erbB2 de tirosina cinase receptora), L1-CAM, CD19 , CD20, CD22, mesotelina, CEA e antígeno de superfície da hepatite B, receptor antifolato, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, EGFR, glicoproteína epitelial 2 (EPG-9), glicoproteína epitelial 40 (EPG-40), EPHa2, erb-B2, erb-B3, erb-B4, dímeros de erbB, EGFR vIII, proteína de ligação ao folato (FBP), FCRL5, FCRH5, receptor de acetilcolina fetal, GD2, GD3, membro D de grupo 5 do receptor acoplado à proteína G classe C (GPRC5D), HMW-MAA, IL-92R-alfa, IL-13R-alfa2, receptor de domínio de inserção de cinase (kdr), cadeia le-

ve capa, Lewis Y, molécula de adesão de células L1, (L1-CAM), Antígeno associado ao melanoma (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, Antígeno preferencialmente expresso do melanoma (PRAME), survivina, TAG72, B7-H6, receptor alfa 2 da IL-13 (IL-13Ra2), CA9, GD3, HMW-MAA, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE A1, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, receptor-a de folato, CD44v6, CD44v7/8, integrina de avb6, 8H9, NCAM, receptores de VEGF, 5T4, AchR fetal, ligantes de NKG2D, CD44v6, antígeno dual, um antígeno câncer-testículo, mesotelina, CMV de murino, mucina 1 (MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, antígeno oncofetal, ROR1, TAG72, VEGF-R2, antígeno carcinoembrionário (CEA), Her2/neu, receptor de estrogênio, receptor de progesterona, efrinaB2, CD123, c-Met, GD-2, GD2 O-acetilado (OGD2), CE7, Tumor 1 de Wilms (WT-1), uma ciclina, ciclina A2, CCL-1, CD138, um antígeno específico de patógeno.

99. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 98, caracterizado pelo fato de que o antígeno é antígeno de maturação de células B (BCMA).

100. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 99, caracterizado pelo fato de que o domínio de ligação ao antígeno codificado é um fragmento ao anticorpo que compreende uma região variável de cadeia pesada (V_H) e uma cadeia variável variável (V_L).

101. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 100, caracterizado pelo fato de que:

a região V_H região é ou compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido da região V_H mencionada em quaisquer de SEQ ID NOs: 617.115, 256, 519 ou 609; e

a região V_L é ou compreende uma sequência de aminoáci-

dos que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido de região V_L mencionada em quaisquer das SEQ ID NOs: 618, 267, 535, 536 ou 610.

102. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 100 ou 101, caracterizado pelo fato de que:

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 617 e 618, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NOS: 617 e 618, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 256 e 267, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NOS: 256 e 267, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 519 e 535, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NOS: 519 e 535, respectivamente;

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 115 e 536, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NOS: 115 e 536, respectivamente; ou

a região V_H e as regiões V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 609 e 610, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NOS: 609 e 610, respectivamente.

103. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 100 a 102, caracterizado pelo fato de que a região V_H, e a região V_L compreendem a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NOs: 617 e 618, respectivamente, ou uma sequência de ami-

noácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID NOS: 617 e 618, respectivamente.

104. Polinucleotídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações 100 a 102, caracterizado pelo fato de que:

a região V_H compreende uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1), região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 2 (CDR-H2) e região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (CDR-H3) contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_H selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 617, 115, 256, 519 ou 609; e

a região V_L compreende uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1), uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 2 (CDR-L2) e uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 3 (CDR-L3) contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_L selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 618, 267, 535, 536 ou 610.

105. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 100 a 104, caracterizado pelo fato de que:

a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_H mencionada em SEQ ID NO: 617; e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_L mencionada em SEQ ID NO: 618.

106. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 100 a 102 e 104, caracterizado pelo fato de que:

a região V_H compreende (a) uma CDR-H1 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1, 2, 507 ou 593; (b) uma CDR-H2 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID

NOs: 4, 5, 513 ou 594; e (c) uma CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 7, 10, 157, 517 ou 595; e

a região V_L compreende (a) uma CDR-L1 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 33, 178, 380, 589 ou 601; (b) uma CDR-L2 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 43, 183, 400, 590 ou 602; e (c) uma CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 194, 416, 421, 591 ou 603.

107. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 100 a 102, 104 e 106, caracterizado pelo fato de que:

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 593, 594 e 595, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente;

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 2, 5 e 157, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 178, 183 e 194, respectivamente;

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 1, 4 e 7, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 380, 400 e 416, respectivamente;

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 2, 5 e 10, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2

e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 33, 43 e 421, respectivamente;

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 507, 513 e 517, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 589, 590 e 591, respectivamente;

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 596, 597 e 595, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente;

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 598, 599 e 595, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente; ou

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 611, 612 e 613, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 614, 615 e 603, respectivamente.

108. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 100 a 107, caracterizado pelo fato de que uma região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NOS: 593, 594 e 595, respectivamente, e a V_L a região compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente.

109. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das rei-

vindicações 100 a 102, 104, 106 e 107, caracterizado pelo fato de que a região V_H é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em quaisquer das SEQ ID NOs: 617, 115, 256, 519 ou 609; e a região V_L é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em quaisquer das SEQ ID NOs: 618, 267, 535, 536 ou 610.

110. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 100 a 102, 104, 106, 107 e 109, caracterizado pelo fato de que:

a região V_H é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 617; e a região V_L é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 618

a região V_H é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 256; e a região V_L é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 267;

a região V_H é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 519; e a região V_L é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 535;

a região V_H é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 115; e a região V_L é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 536; ou

a região V_H é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 609; e a região V_L é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 610.

111. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 100 a 110, caracterizado pelo fato de que:

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 593, 594 e 595, respectivamente; ou uma região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos das SEQ ID NOs: 611, 612 e 613, respectivamente; e

a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOs: 601, 602 e 603, respectivamente; ou a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos das SEQ ID NOs: 614, 615 e 603, respectivamente.

112. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 110 ou 111, caracterizado pelo fato de que a região V_H é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 617; e a região V_L é ou compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 618.

113. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 100 a 112, caracterizado pelo fato de que o fragmento compreende um scFv.

114. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 100 a 113, caracterizado pelo fato de que, quando a região V_H, e a região V_L são unidas por um ligante flexível.

115. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 114, caracterizado pelo fato de que o scFv compreende um ligante que compreende a sequência de aminoácidos GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 361).

116. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 100 a 115, caracterizado pelo fato de que a região V_H é um amino-terminal à região V_L.

117. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 100 a 116, caracterizado pelo fato de que o domínio de ligação ao antígeno compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma das SEQ ID NOs: 478, 278, 559, 560 ou 442 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos de 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer

uma das SEQ ID NOs: 478, 278, 559, 560 ou 442.

118. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 100 a 117, caracterizado pelo fato de que o domínio de ligação ao antígeno compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 478 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 478.

119. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 100 a 118, caracterizado pelo fato de que o domínio de ligação ao antígeno compreende a sequência de aminoácidos mencionada em SEQ ID NO: 478.

120. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 100 a 119, caracterizado pelo fato de que o ácido nucleico que codifica o domínio de ligação ao antígeno compreende (a) a sequência de nucleotídeos mencionada em quaisquer das SEQ ID NOS: 648, 352, 647,716 ou 718; (b) uma sequência de nucleotídeos que tem pelo menos 90% de identidade de sequência para quaisquer das SEQ ID NOS: 648, 352, 647, 716 ou 718; ou (c) uma sequência degenerada de (a) ou (b).

121. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 100 a 120, caracterizado pelo fato de que o ácido nucleico que codifica o domínio de ligação ao antígeno compreende a sequência de nucleotídeos mencionada em quaisquer das SEQ ID NO: 460, 440, 715, 717 ou 719.

122. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 100 a 121, caracterizado pelo fato de que o ácido nucleico que codifica o domínio de ligação ao antígeno compreende a sequência de nucleotídeos mencionada em SEQ ID NO: 460.

123. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das rei-

vindicações 100 a 116, caracterizado pelo fato de que uma região V_H é um carbóxi-terminal à região V_L.

124. Polinucleotídeo que codifica um receptor de antígeno quimérico, caracterizado pelo fato de que compreende um ácido nucleico que codifica:

(1) um domínio de ligação ao antígeno extracelular que se liga especificamente ao antígeno de maturação de células B humanas (BCMA), em que o domínio de ligação ao antígeno extracelular compreende:

(i) uma cadeia pesada variável (V_H) que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos da região V_H mencionada em SEQ ID NO: 617; e

(ii) uma região de cadeia leve variável (V_L) que compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos da região V_L mencionada em qualquer de SEQ ID NO: 618;

(2) um espaçador que compreende uma articulação quimérica de IgG4/2 ou uma articulação de IgG4 modificada; uma região de C_H2 quimérica de IgG2/4; e uma região de C_H3 de IgG4, opcionalmente com cerca de 228 aminoácidos no comprimento; ou um espaçador mencionado em SEQ ID NO: 649;

(3) um domínio de transmembrana, opcionalmente um domínio de transmembrana de uma CD28 humana; e

(4) uma região de sinalização intracelular que compreende um domínio de sinalização citoplasmático de uma cadeia de CD3-zeta (CD3ζ) e um domínio de sinalização intracelular de uma molécula coestimuladora de células T.

125. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 124, caracterizado pelo fato de que:

a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_H mencionada em SEQ ID NO: 617; e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_L mencionada em SEQ ID NO: 618;

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 593, 594 e 595, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente;

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 596, 597 e 595, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente;

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 598, 599 e 595, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente; ou

a região V_H compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 611, 612 e 613, respectivamente, e a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 614, 615 e 603, respectivamente.

126. Polinucleotídeo que codifica um receptor de antígeno quimérico, caracterizado pelo fato de que compreende um ácido nucleico que codifica:

(1) um domínio de ligação ao antígeno extracelular que se liga especificamente ao antígeno de maturação de células B humanas (BCMA), em que o domínio de ligação ao antígeno extracelular compreende:

uma região pesada variável (V_H) compreendendo CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_H mencionada em SEQ ID NO: 617; e uma região leve variável (V_L) compreendendo CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácidos de região V_L mencionada em SEQ ID NO: 618; ou

uma região V_H compreendendo CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 593, 594 e 595, respectivamente, e uma região V_L compreendendo a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente;

uma região V_H compreendendo CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 596, 597 e 595, respectivamente, e uma região V_L compreendendo a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente;

uma região V_H compreendendo CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 598, 599 e 595, respectivamente, e uma região V_L compreendendo a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 601, 602 e 603, respectivamente; ou

uma região V_H compreendendo CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 611, 612 e 613, respectivamente, e uma região V_L compreendendo a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NOS: 614, 615 e 603, respectivamente;

(2) um espaçador que compreende uma articulação quimérica de IgG4/2 ou uma articulação de IgG4 modificada; uma região de C_H2 quimérica de IgG2/4; e uma região de C_H3 de IgG4, opcionalmente com cerca de 228 aminoácidos no comprimento; ou um espaçador mencionado em SEQ ID NO: 649;

(3) um domínio de transmembrana, opcionalmente um domínio de transmembrana de uma CD28 humana; e

(4) uma região de sinalização intracelular que compreende um domínio de sinalização citoplasmático de uma cadeia de CD3-zeta (CD3ζ) e um domínio de sinalização intracelular de uma molécula coestimuladora de células T.

127. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 124 a 126, caracterizado pelo fato de que o domínio de ligação ao antígeno extracelular compreende a sequência de aminoácidos de região V_H mencionada em SEQ ID NO: 617, e a sequência de aminoácidos de região V_L mencionada em SEQ ID NO: 618.

128. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 123, caracterizado pelo fato de que a região de sinalização intracelular compreende um domínio de sinalização citoplasmático de ativação.

129. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 128, caracterizado pelo fato de que o domínio de sinalização citoplasmático de ativação é capaz de induzir um sinal de ativação primário em uma célula T, é um componente do receptor de células T (TCR) e/ou compreende um *motif* de ativação baseado em tirosina imunorreceptora (ITAM).

130. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 128 ou 129, caracterizado pelo fato de que o domínio de sinalização citoplasmático de ativação é ou compreende um domínio de sinalização citoplasmático de uma cadeia de CD3-zeta (CD3ζ) ou uma variante funci-

onal ou porção de sinalização da mesma.

131. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 128 a 130, caracterizado pelo fato de que o domínio citoplasmático de ativação é humano ou é de uma proteína humana.

132. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 124 a 127, 130 e 131, caracterizado pelo fato de que o domínio de sinalização citoplasmático é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 628 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade de sequência da SEQ ID NO: 628.

133. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 124 a 127 e 130 a 132, caracterizado pelo fato de que o ácido nucleico que codifica o domínio de sinalização citoplasmático é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 627 ou é uma sequência otimizada por códon e/ou sequência degenerada da mesma.

134. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 124 a 127 e 130 a 133, caracterizado pelo fato de que o ácido nucleico que codifica o domínio de sinalização citoplasmático é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 652.

135. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 128 a 134, caracterizado pelo fato de que a região de sinalização intracelular compreende ainda uma região de sinalização coestimuladora.

136. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 135, caracterizado pelo fato de que a região de sinalização coestimuladora compreende um domínio de sinalização intracelular de uma molécula coestimuladora de células T ou uma porção de sinalização da mesma.

137. Polinucleotídeo, de acordo com as reivindicações 124 a 127, 135 e 136, caracterizado pelo fato de que a região de sinaliza-

ção coestimuladora compreende um domínio de sinalização intracelular de uma CD28, uma 4-1BB ou uma ICOS ou uma porção de sinalização da mesma.

138. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 124 a 127 e 135 a 137, caracterizado pelo fato de que a região de sinalização coestimuladora compreende um domínio de sinalização intracelular de 4-1BB.

139. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 124 a 127 e 135 a 138, caracterizado pelo fato de que a região de sinalização coestimuladora é humana ou é de uma proteína humana.

140. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 124 a 127 e 135 a 139, caracterizado pelo fato de que a região de sinalização coestimuladora é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 626 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 90% de identidade de sequência para a sequência mencionada em SEQ ID NO: 626.

141. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 124 a 127 e 135 a 140, caracterizado pelo fato de que o ácido nucleico que codifica a região coestimuladora é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 625 ou é uma sequência otimizada por códon e/ou uma sequência degenerada da mesma.

142. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 124 a 127 e 135 a 141, caracterizado pelo fato de que o ácido nucleico que codifica a região de sinalização coestimuladora compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 681.

143. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 139, caracterizado pelo fato de que a região de sinalização intracelular compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 628 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90%,

91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para SEQ ID NO: 628, e a sequência mencionada em SEQ ID NO: 626 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência mencionada em SEQ ID NO: 626.

144. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 139 e 143, caracterizado pelo fato de que a região de sinalização intracelular é ou compreende as sequências mencionadas em SEQ ID NO: 628 e SEQ ID NO: 626.

145. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 124 a 127, 135 a 137, 139 e 144, caracterizado pelo fato de que a região de sinalização coestimuladora compreende um domínio de sinalização intracelular de CD28.

146. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 139 e 145, caracterizado pelo fato de que a região de sinalização intracelular compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 628 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para SEQ ID NO: 628, e a sequência mencionada em SEQ ID NO: 680 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência mencionada em SEQ ID NO: 680.

147. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 139, 145 e 146, caracterizado pelo fato de que a região de sinalização intracelular é ou compreende as sequências mencionadas em SEQ ID NO: 628 e SEQ ID NO: 680.

148. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 135 a 147, caracterizado pelo fato de que a região de si-

nalização coestimuladora está entre o domínio de transmembrana, e a região de sinalização intracelular.

149. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 148, caracterizado pelo fato de que o domínio de transmembrana é ou compreende um domínio de transmembrana de CD4, CD28 ou CD8.

150. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 149, caracterizado pelo fato de que o domínio de transmembrana é ou compreende um domínio de transmembrana de uma CD28.

151. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 150, caracterizado pelo fato de que o domínio de transmembrana é humano ou é de uma proteína humana.

152. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 151, caracterizado pelo fato de que o domínio de transmembrana é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 624 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 90% de identidade de sequência para SEQ ID NO: 624.

153. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 152, caracterizado pelo fato de que o ácido nucleico que codifica o domínio de transmembrana é ou compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 623 ou é uma sequência otimizada por códon e/ou sequência degenerada da mesma.

154. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 153, caracterizado pelo fato de que o ácido nucleico que codifica o domínio de transmembrana compreende a sequência mencionada em SEQ ID NO: 688.

155. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 154, caracterizado pelo fato de que o receptor de antígeno quimérico codificado compreende de seu N a C terminal em ordem: o domínio de ligação ao antígeno, o espaçador, o domínio de

transmembrana, e a região de sinalização intracelular.

156. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 155, caracterizado pelo fato de que o polinucleotídeo codifica ainda um receptor truncado.

157. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 156, caracterizado pelo fato de que a ligação do domínio de ligação ao antígeno codificado e/ou do receptor de antígeno quimérico codificado ou uma medida indicativa da função ou atividade do receptor de antígeno quimérico codificado após exposição a células que expressam BCMA de superfície, não é reduzida ou bloqueada ou não é substancialmente reduzida ou bloqueada na presença de uma forma solúvel ou derramável de BCMA.

158. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 157, caracterizado pelo fato de que a concentração ou quantidade da forma solúvel ou derramável do BCMA corresponde a uma concentração ou quantidade presente no soro ou sangue ou plasma do indivíduo ou de um paciente com mieloma múltiplo ou, em média, em uma população de pacientes para a doença ou distúrbio, ou em uma concentração ou quantidade de BCMA solúvel ou derramável na qual a ligação ou medida é reduzida ou bloqueada, ou é substancialmente reduzida ou bloqueada, para células que expressam um receptor recombinante anti-BCMA de referência, opcionalmente um CAR anti-BCMA de referência, no mesmo ensaio.

159. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 158, caracterizado pelo fato de que o polinucleotídeo compreende a sequência mencionada em quaisquer das SEQ ID NOS: 751-756 ou uma sequência que exibe pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência mencionada em quaisquer das SEQ ID NOS: 751-756, e o receptor codificado mantém a

função de ligar-se ao BCMA, e a heterogeneidade do RNA reduzida.

160. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 159, caracterizado pelo fato de que o polinucleotídeo compreende a sequência mencionada em quaisquer das SEQ ID NOS: 755 e 756 ou uma sequência que exibe pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência mencionada em quaisquer das SEQ ID NOS: 755 e 756, e o receptor codificado mantém a função de ligar-se ao BCMA, e a heterogeneidade do RNA reduzida.

161. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 160, caracterizado pelo fato de que o polinucleotídeo compreende a sequência mencionada nas SEQ ID NOs: 755 ou uma sequência que exibe pelo menos ou pelo menos cerca de 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência, e o receptor codificado mantém a função de ligar-se ao BCMA e mantém a heterogeneidade do RNA reduzida.

162. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 161, caracterizado pelo fato de que o polinucleotídeo compreende a sequência mencionada nas SEQ ID NOs: 755, e o receptor codificado mantém a função de ligar-se ao BCMA e mantém a heterogeneidade do RNA reduzida.

163. Vetor, caracterizado pelo fato de que compreende o polinucleotídeo como definido em qualquer uma das reivindicações 63 a 162.

164. Vetor, de acordo com a reivindicação 163, caracterizado pelo fato de que o vetor é um vetor viral.

165. Vetor, de acordo com a reivindicação 164, caracterizado pelo fato de que o vetor viral é um vetor retroviral.

166. Vetor, de acordo com a reivindicação 164 ou 165, caracterizado pelo fato de que o vetor viral é um vetor lentiviral.

167. Receptor de antígeno quimérico, caracterizado pelo fato de que é codificado pelo polinucleotídeo como definido em qualquer uma das reivindicações 63 a 162.

168. Célula modificada, caracterizada pelo fato de que compreende o receptor de antígeno quimérico como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 62 e 167.

169. Célula modificada, caracterizada pelo fato de que compreende o polinucleotídeo como definido em qualquer uma das reivindicações 63 a 162 ou o vetor como definido em qualquer uma das reivindicações 163 a 166.

170. Célula modificada, de acordo com a reivindicação 168 ou 169, caracterizada pelo fato de que a célula é uma célula imune.

171. Célula modificada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 168 a 170, caracterizada pelo fato de que a célula imune é uma célula primária obtida de um indivíduo.

172. Célula modificada, de acordo com a reivindicação 170 ou 171, caracterizada pelo fato de que a célula imune é uma célula NK ou uma célula T.

173. Célula modificada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 170 a 172, caracterizada pelo fato de que a célula imune é uma célula T, e a célula T é uma célula T CD4+ e/ou CD8+.

174. Célula modificada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 168 a 173, caracterizada pelo fato de que a célula compreende RNA transcrito que codifica o receptor de antígeno quimérico, opcionalmente RNA mensageiro (mRNA), que exibe pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90% ou 95% de homogeneidade do RNA.

175. Célula modificada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 168 a 174, caracterizada pelo fato de que a célula compreende RNA transcrito que codifica o receptor de antígeno quimérico, opcionalmente RNA mensageiro (mRNA), que exibe heterogeneidade

reduzida em comparação à heterogeneidade do mRNA transcrito em uma célula que codifica um receptor de antígeno quimérico de referência, o referido receptor de antígeno quimérico de referência que compreende a mesma sequência de aminoácidos que o receptor de antígeno quimérico, porém, codificado por uma sequência de polinucleotídeo diferente que compreende uma ou mais diferenças de nucleotídeos no polinucleotídeo que codifica os CARs e/ou em que o receptor de antígeno quimérico de referência é codificado por um polinucleotídeo que compreende um ou mais sítios doadores de ligação e/ou um ou mais sítios receptores de ligação no ácido nucleico que codifica o espaçador.

176. Célula modificada, de acordo com a reivindicação 175, caracterizada pelo fato de que a heterogeneidade do RNA é reduzida em mais que ou mais que cerca de 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50% ou mais.

177. Célula modificada, de acordo com a reivindicação 175 ou 176, caracterizada pelo fato de que o polinucleotídeo que codifica o CAR de referência compreende o RNA transcrito que codifica o CAR de referência, opcionalmente o RNA mensageiro (mRNA), que exibe mais que ou mais que cerca de 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50% ou mais heterogeneidade do RNA.

178. Célula modificada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 174 a 177, caracterizada pelo fato de que a homogeneidade e/ou heterogeneidade do RNA é/são determinada(s) por eletroforese em gel de agarose, eletroforese capilar baseada em *chip*, ultracentrifugação analítica, fracionamento de fluxo de campo ou cromatografia líquida.

179. Célula modificada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 168 a 178, caracterizada pelo fato de que, entre uma pluralidade de células modificadas, menos que ou menos que cerca de

10%, 9%, 8%, 7%, 5%, 4%, 3%, 2% ou 1% das células na pluralidade compreendem um receptor de antígeno quimérico que exibe sinalização tônica e/ou atividade ou sinalização independente de antígeno.

180. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende o receptor de antígeno quimérico como definido em qualquer uma de qualquer uma das reivindicações 1 a 62 e 167, o polinucleotídeo como definido em qualquer uma das reivindicações 63 a 162, ou o vetor como definido em qualquer uma das reivindicações 163 a 166.

181. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende a célula modificada como definida em qualquer uma das reivindicações 168 a 179.

182. Composição, de acordo com a reivindicação 181, caracterizada pelo fato de que a composição compreende células T CD4+ e CD8+, e a relação de células T CD4+ para CD8+ é de ou de cerca de 1:3 a 3:1.

183. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 180 a 182, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um excipiente farmaceuticamente aceitável.

184. Método de tratamento, caracterizado pelo fato de que compreende a administração da célula modificada como definida em qualquer uma das reivindicações 168 a 179 ou a composição como definida em qualquer uma das reivindicações 180 a 183 a um indivíduo com uma doença ou distúrbio.

185. Método, de acordo com a reivindicação 184, caracterizado pelo fato de que o método compreende administrar uma dose das células modificadas ou uma composição que compreende uma dose das células modificadas.

186. Uso da célula modificada como definida em qualquer uma das reivindicações 168 a 179 ou a composição como definida em qualquer uma das reivindicações 180 a 183, caracterizado pelo fato de

que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou distúrbio.

187. Uso das células modificadas como definidas em qualquer uma das reivindicações 168 a 179 ou a composição como definida em qualquer uma das reivindicações 180 a 183, caracterizado pelo fato de que é para o tratamento de uma doença ou distúrbio.

188. Uso, de acordo com a reivindicação 186 ou 187, caracterizado pelo fato de que as células modificadas ou a composição são para uso em um regime de tratamento, em que o regime de tratamento compreende administrar uma dose das células modificadas ou uma composição que compreende uma dose das células modificadas.

189. Método, de acordo com a reivindicação 184 ou 185, ou o uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 186 a 188, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio está associado à expressão do antígeno de maturação de células B (BCMA), opcionalmente um distúrbio relacionado às células B.

190. Método ou o uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 184 a 189, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio associado ao BCMA é uma doença ou distúrbio autoimune.

191. Método ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 185 a 190, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio associado ao BCMA é um câncer.

192. Método, de acordo com a reivindicação 191, caracterizado pelo fato de que o câncer é um câncer de expressão de BCMA.

193. Método, de acordo com a reivindicação 191 ou 192, caracterizado pelo fato de que o câncer é uma malignidade de células B.

194. Método, ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 191 a 193, caracterizado pelo fato de que o câncer é um linfoma, uma leucemia ou uma malignidade de células plasmáticas.

195. Método, de acordo com a reivindicação 194, caracterizado pelo fato de que o câncer é um linfoma, e o linfoma é linfoma de Burkitt, linfoma não Hodgkin (NHL), linfoma de Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma folicular, linfoma de pequenas células não clivadas, linfoma do tecido linfático associado à mucosa (MALT), linfoma de zona marginal, linfoma esplênico, linfoma células B monocitoides nodal, linfoma imunoblástico, linfoma de células grandes, linfoma de células mistas difuso, linfoma angiocêntrico de células B pulmonares, linfoma linfocítico pequeno, linfoma de células B mediastinais primário, linfoma linfoplasmocítico) ou linfoma de células de revestimento (MCL).

196. Método, de acordo com a reivindicação 195, caracterizado pelo fato de que o câncer é uma leucemia, e a leucemia é leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia de células plasmáticas ou leucemia linfocítica aguda (ALL).

197. Método, de acordo com a reivindicação 194, caracterizado pelo fato de que o câncer é uma malignidade de células plasmáticas, e a malignidade de células plasmáticas é o mieloma múltiplo (MM) ou plasmocitoma.

198. Método ou o uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 191 a 194 e 197, caracterizado pelo fato de que o câncer é mieloma múltiplo (MM).

199. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 185 e 188 a 198, caracterizado pelo fato de que a dose de células T modificadas compreende entre em ou cerca de 1 x 10^7 células T de expressão de CAR e em ou cerca de 2 x 10^9 células T de expressão de CAR ou entre em ou a cerca de.

200. Método ou o uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 185 e 188 a 199, caracterizado pelo fato de que a dose de células T modificadas compreende entre em ou cerca de 2,5 x 10^7

células T de expressão de CAR e em ou cerca de 1,2 x 10^9 células T de expressão de CAR, entre em ou cerca de 5,0 x 10^7 células T de expressão de CAR e em ou cerca de 4,5 x 10^8 células T de expressão de CAR ou em ou cerca de 1,5 x 10^8 células T de expressão de CAR e cerca de 3,0 x 10^8 células T de expressão de CAR.

201. Método, ou o uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 185 e 188 a 200, caracterizado pelo fato de que a dose de células T modificadas compreende em ou cerca de 2,5 x 10^7, em ou cerca de 5,0 x 10^7, em ou cerca de 1,5 x 10^8, em ou cerca de 1,5 x 10^8, em ou cerca de 3,0 x 10^8, em ou cerca de 4,5 x 10^8, em ou cerca de 8,0 x 10^8 ou em ou cerca de 1,2 x 10^9 células T de expressão de CAR.

202. Método, ou o uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 185 e 188 a 201, caracterizado pelo fato de que a dose de células T modificadas compreende em ou cerca de 5,0 x 10^7, em ou cerca de 1,5 x 10^8, em ou cerca de 1,5 x 10^8, em ou cerca de 3,0 x 10^8 ou em ou cerca de 4,5 x 10^8 células T de expressão de CAR.

203. Método, ou o uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 185 e 188 a 202, caracterizado pelo fato de que a dose de células T modificadas compreende uma combinação de células T CD4+ e células T CD8+, em uma relação de células T de expressão de CAR CD4+ para células T de expressão de CAR CD8+ e/ou de células T CD4+ para células T CD8+, que é ou está em aproximadamente 1:1 ou está entre aproximadamente 1:3 e aproximadamente 3:1.

204. Método ou o uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 185 e 188 a 203, caracterizado pelo fato de que menos de cerca de 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% ou 1% das células T de expressão de CAR na dose de células T modificadas expressam um marcador de apoptose, opcionalmente Anexina V ou Caspase ativa 3.

205. Método ou o uso de acordo com qualquer uma das

reivindicações 185 e 188 a 204, caracterizado pelo fato de que menos de 5%, 4%, 3%, 2% ou 1% das células T de expressão de CAR na dose de células T modificadas expressam Anexina V ou Caspase ativa 3.

206. Método ou o uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 184, 185 e 188 a 205, caracterizado pelo fato de que, antes da administração, o indivíduo recebeu uma terapia de linfoesgotamento que compreende a administração de fludarabina em ou cerca de 20-40 mg/m^2 na área de superfície corporal do indivíduo, opcionalmente em ou cerca de 30 mg/m^2, diariamente, por 2-4 dias, e/ou ciclofosfamida em ou cerca de 200-400 mg/m^2 na área de superfície corporal do indivíduo, opcionalmente em ou cerca de 300 mg/m^2, diariamente, por 2-4 dias.

207. Método ou o uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 184, 185 e 188 a 206, caracterizado pelo fato de que o indivíduo recebeu uma terapia de linfoesgotamento que compreende a administração de fludarabina em ou cerca de 30 mg/m^2 na superfície corporal do indivíduo, diariamente e ciclofosfamida em ou cerca de 300 mg/m^2 na superfície corporal do indivíduo, diariamente, por 3 dias.

208. Método ou o uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 184, 185 e 188 a 207, caracterizado pelo fato de que, na ou antes da administração da dose das células, o indivíduo recebeu três ou mais terapias anteriores para a doença ou distúrbio, opcionalmente quatro ou mais terapias anteriores, opcionalmente selecionadas dentre:

transplante autólogo de células tronco (ASCT);

um agente imunomodulador;

um inibidor de proteassoma; e

um anticorpo anti-CD38.

209. Método ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 208, caracterizado pelo fato de que o agente imunomodu-

lador é selecionado dentre a talidomida, a lenalidomida, e a pomalidomida.

210. Método, de acordo com a reivindicação 208 ou 209, caracterizado pelo fato de que o inibidor de proteassoma é selecionado dentre bortezomibe, carfilzomibe e ixazomibe.

211. Método ou o uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 208 a 210, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-CD38 é ou compreende daratumumabe.

212. Método ou o uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 184, 185 e 188 a 211, caracterizado pelo fato de que, no momento da administração da dose das células, e/ou no momento da quimioterapia de linfodepleção ou leucaferese linfodetectiva, o indivíduo não esteve ativo ou com histórico de leucemia de células plasmáticas (PCL).

213. Método ou o uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 184, 185 e 188 a 212, caracterizado pelo fato de que no momento da administração da dose de células, o indivíduo desenvolveu leucemia de células plasmáticas secundária (PCL).

214. Método ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 184, 185 e 188 a 213, caracterizado pelo fato de que, no momento da administração, o indivíduo:

recidivou ou foi refratário após pelo menos 3 ou pelo menos 4 terapias anteriores para mieloma múltiplo;

é um indivíduo adulto ou tem 25 ou 35 anos de idade ou mais;

tem um tempo de diagnóstico de mieloma múltiplo de aproximadamente 4 anos ou entre 2 e 15 ou 2 e 12 anos;

recebeu cerca de 10 ou entre 3 e 15 ou entre 4 e 15 regimes anteriores para mieloma múltiplo;

foi refratário ou não respondeu ao bortezomibe, carfilzomi-

be, lenalidomida, pomalidomida e/ou um anticorpo monoclonal anti-CD38;

teve transplante autólogo prévio de células tronco ou não teve transplante autólogo prévio de células tronco; e/ou

tem citogenética de alto risco para IMWG.

215. Método ou o uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 184 a 214, caracterizado pelo fato de que o método é capaz de alcançar uma resposta ou resultado especificado, opcionalmente em um ponto no tempo designado após o início da administração, em pelo menos um ou pelo menos 10%, pelo menos 20%, pelo menos 30%, pelo menos 40%, pelo menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ou 95% dos indivíduos em uma coorte de indivíduos com a doença ou distúrbio do indivíduo, opcionalmente, em que a coorte de indivíduos tem pelo menos o mesmo número de terapias anteriores, prognóstico ou fator prognóstico, subtipo, envolvimento secundário ou outros aspectos ou características do paciente específicas, como o indivíduo tratado pelo método, em que:

a resposta é selecionada a partir do grupo que consiste em resposta objetiva (OR), resposta completa (CR), resposta completa rigorosa (sCR), resposta parcial muito boa (VGPR), resposta parcial (PR) e resposta mínima (MR);

a resposta ou resultado é ou compreende uma OR

a resposta ou resultado é ou compreende uma CR.

216. Método ou uso de acordo com a reivindicação 215, caracterizado pelo fato de que a resposta ou resultado é uma OR e é alcançado em pelo menos 40%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70% ou pelo menos 80% dos indivíduos da coorte.

217. Método, de acordo com a reivindicação 215, caracterizado pelo fato de que a resposta ou o resultado é uma CR ou sCR e é alcançado em pelo menos 20%, 30% ou 40% dos indivíduos da coorte.

218. Método ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 215 a 217, caracterizado pelo fato de que a dose de células é menor de 1,5 x 10^8 células ou menos de 1,5 x 10^8 células CAR+ T ou menos de 3 x 10^8 células CAR+ T ou menos de 4,5 x 10^8 células CAR+ T.

219. Método ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 215 a 217, caracterizado pelo fato de que a dose de células é em ou cerca de 1,5 x 10^8 células ou menos de 1,5 x 10^8 células CAR+ T.

220. Método ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 215 a 219, caracterizado pelo fato de que a dose de células é em ou cerca de 5 x 10^7 células ou células CAR+ T.

221. Método ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 215 a 219, caracterizado pelo fato de que a dose de células é em ou cerca de 1,5 x 10^8 células ou células CAR+ T.

222. Método ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 215 a 219, caracterizado pelo fato de que a dose de células é em ou cerca de 3 x 10^8 células ou células CAR+ T.

223. Método ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 215 a 219, caracterizado pelo fato de que a dose de células é em ou cerca de 4,5 x 10^8 células ou células CAR+ T.

224. Método ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 215 a 223, caracterizado pelo fato de que a resposta ou resultado compreende ou compreende ainda a ausência de neurotoxicidade de grau 3 ou superior, ou grau 4 ou superior, a ausência de grau 3 ou superior ou grau 4 ou superior, da síndrome de liberação de citocinas.

225. Método ou o uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 215 a 224, caracterizado pelo fato de que a dose de células T modificadas compreende em ou cerca de 5,0 x 10^7, em ou

cerca de 1,5 x 10^8, em ou cerca de 3,0 x 10^8 ou em ou cerca de 3,0 x 10^8 ou em ou cerca de 4,5 x 10^8 células T de expressão de CAR.

226. Método ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 215 a 225, caracterizado pelo fato de que a dose das células T modificadas compreende em ou cerca de 5,0 x 10^7 células T de expressão de CAR.

227. Método ou o uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 215 a 225, caracterizado pelo fato de que a dose das células T modificadas compreende em ou cerca de 1,5 x 10^8 células T de expressão de CAR.

228. Método ou o uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 215 a 225, caracterizado pelo fato de que a dose das células T modificadas compreende em ou cerca de 3 x 10^8 células T de expressão de CAR.

229. Método ou o uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 215 a 225, caracterizado pelo fato de que a dose das células T modificadas compreendem ou cerca de 4,5 x 10^8 células T de expressão de CAR.

230. Célula, de acordo com qualquer uma das reivindicações 168 a 179, ou composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 180 a 183, caracterizada pelo fato de que a célula ou composição, após administração em uma dose de células CAR+, é capaz de alcançar, opcionalmente, em um tempo designado após o início da administração, uma resposta ou resultado especificado em pelo menos um de, ou em pelo menos 10%, pelo menos 20%, pelo menos 30%, pelo menos 40%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70%, pelo menos 80%, pelo menos 90% ou pelo menos 95% dos indivíduos dentro de uma coorte de indivíduos ou indivíduos avaliáveis dos mesmos, em que a coorte de indivíduos é uma coorte com mieloma múltiplo.

231. Célula ou composição, de acordo com a reivindicação 230, caracterizada pelo fato de que a obtenção da resposta ou resultado é no tempo designado após o início da administração, que é pelo menos 1, 2, 3, 6, 9 ou 12 meses após o referido início.

232. Célula ou composição, de acordo com a reivindicação 231, caracterizada pelo fato de que a obtenção da resposta ou resultado é no tempo designado após o início da administração, que é pelo menos 1 ou 2 ou 3 meses após o referido início.

233. Célula ou composição, de acordo com a reivindicação 230, caracterizada pelo fato de que:

a coorte de indivíduos é de indivíduos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário;

a coorte de indivíduos é indivíduos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que foram administrados, e recidivados ou refratários após, pelo menos, três terapias anteriores para mieloma múltiplo, as referidas terapias anteriores opcionalmente incluindo um agente imunomodulador; um inibidor de proteassoma; e/ou um anticorpo anti-CD38;

a coorte de indivíduos é indivíduos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que foram administrados e recidivados ou refratários após, pelo menos, 3 três terapias anteriores para mieloma múltiplo, as referidas terapias anteriores opcionalmente incluindo um agente imunomodulador; um inibidor de proteassoma; e/ou um anticorpo anti-CD38 e/ou um transplante autólogo de células tronco; e/ou

a coorte de indivíduos é indivíduos que não tem leucemia de células plasmáticas ativa (PCL) ou sem histórico de PCL no momento da referida administração;

a coorte de indivíduos é indivíduos que desenvolveram leucemia de células plasmáticas secundária (PCL) antes da administração das células

a coorte de indivíduos é ou inclui indivíduos com mieloma múltiplo recidivado ou refratário sendo administrados e recidivados ou refratários após, pelo menos 4 ou uma média de pelo menos 10 terapias anteriores para mieloma múltiplo;

a coorte de indivíduos consiste ou inclui indivíduos adultos;

a coorte de indivíduos tem um tempo mediano desde o diagnóstico de 4 anos e/ou uma faixa de tempo de diagnóstico de 2 a 12 anos;

a coorte de indivíduos recebeu uma média de 10 regimes anteriores ou entre 3 e 15 ou 4 e 15 terapias anteriores para mieloma múltiplo;

a coorte de indivíduos inclui indivíduos refratários a bortezomibe, carfilzomibe, lenalidomida, pomalidomida e um anticorpo monoclonal anti-CD38;

a coorte de indivíduos inclui indivíduos que tiveram transplante autólogo prévio de células tronco; e/ou

a coorte de indivíduos inclui indivíduos com citogenética de alto risco para IMWG.

234. Célula ou composição, de acordo com a reivindicação 233, caracterizada pelo fato de que o agente imunomodulador é selecionado dentre talidomida, lenalidomida, e pomalidomida, o inibidor de proteassoma é selecionado dentre bortezomibe, carfilzomibe e ixazomibe e/ou o anticorpo anti-CD38 é ou compreende daratumumabe.

235. Célula ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 230 a 234, caracterizada pelo fato de que

a resposta ou o resultado é selecionado do grupo que consiste em resposta objetiva (OR), resposta completa (CR), resposta completa rigorosa (sCR), resposta parcial muito boa (VGPR), resposta parcial (PR) e resposta mínima (MR), opcionalmente, com base nos critérios de resposta uniformes do International Myeloma Working

Group (IMWG);

a resposta ou o resultado é ou compreende uma OR, opcionalmente com base nos critérios de resposta uniformes do International Myeloma Working Group (IMWG); ou

a resposta ou o resultado é ou compreende uma CR, opcionalmente com base nos critérios de resposta uniformes do International Myeloma Working Group (IMWG).

236. Célula ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 230 a 235, caracterizada pelo fato de que a resposta ou resultado é ou compreende uma OR.

237. Célula ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 230 a 236, caracterizada pelo fato de que a dose é capaz de alcançar a resposta ou o resultado em pelo menos 40%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70% ou pelo menos 80% dos indivíduos da coorte.

238. Célula ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 230 a 235, caracterizada pelo fato de que a resposta ou o resultado é ou compreende uma CR ou sCR.

239. Célula ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 230 a 238, caracterizada pelo fato de que a dose é capaz de alcançar a resposta ou o resultado em pelo menos 20%, 30% ou 40% dos indivíduos da coorte.

240. Célula ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 230 a 239, caracterizada pelo fato de que

a dose capaz de alcançar a referida resposta ou resultado é menor que 1,5 x 10^8 células

a dose capaz de alcançar a referida resposta ou resultado é menor que 1,5 x 10^8 células CAR+ T.

241. Célula ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 230 a 240, caracterizada pelo fato de que

a dose capaz de alcançar a referida resposta ou resultado é menor que 1,5 x 10^8 células

a dose capaz de alcançar a referida resposta ou resultado é menor que 1,5 x 10^8 células CAR+ T;

a dose capaz de alcançar a referida resposta ou resultado é menor que 3 x 10^8 células CAR+ T; ou

a dose capaz de alcançar a referida resposta ou resultado é menor que 4,5 x 10^8 células CAR+ T.

242. Célula ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 230 a 241, caracterizada pelo fato de que

a dose capaz de alcançar a referida resposta ou resultado é menor que 1 x 10^8 células

a dose capaz de alcançar a referida resposta ou resultado é menor que 1 x 10^8 células CAR+ T.

243. Célula ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 230 a 242, caracterizada pelo fato de que a dose capaz de alcançar a referida resposta ou resultado é de cerca de 5 x 10^{7} células ou em ou cerca de 5 x 10^7 células CAR+ T.

244. Célula ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 230 a 243, caracterizada pelo fato de que a dose capaz de alcançar a referida resposta ou resultado é em ou cerca de 1,5 x 10^8 células ou células CAR+ T.

245. Célula ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 230 a 244, caracterizada pelo fato de que a dose capaz de alcançar a referida resposta ou resultado é em ou cerca de 3 x 10^8 células ou células CAR+ T.

246. Célula ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 230 a 245, caracterizada pelo fato de que a dose capaz de alcançar a referida resposta ou resultado é em ou cerca de 4,5 x 10^8 células ou células CAR+ T.

247. Célula ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 230 a 246, caracterizada pelo fato de que a resposta ou resultado compreende ou compreende ainda a ausência de neurotoxicidade de grau 3 ou superior ou grau 4 ou superior, a ausência de grau 3 ou superior ou grau 4 ou superior, da síndrome de liberação de citocinas.

248. Método para determinar a heterogeneidade de um ácido nucleico transcrito de um transgene, o método caracterizado pelo fato de que compreende:

a) amplificar um ácido nucleico transcrito usando pelo menos um par de iniciador em 5' e 3', em que pelo menos um par compreende um iniciador em 5' que é complementar a uma sequência de ácido nucleico dentro da região não transladada em 5' (5' UTR) do ácido nucleico transcrito e um iniciador em 3' que é complementar a uma sequência de ácido nucleico dentro da região não transladada 3' (3' UTR) do ácido nucleico transcrito para gerar um ou mais produtos amplificados; e

b) detectar os produtos amplificados, em que a presença de dois ou mais produtos amplificados de pelo menos um par de iniciador em 5' e 3' indica heterogeneidade nos produtos amplificados.

249. Método, de acordo com a reivindicação 248, caracterizado pelo fato de que as diferenças em b) são comprimentos diferentes das transcrições amplificadas.

250. Método, de acordo com a reivindicação 248, caracterizado pelo fato de que as diferenças em b) são diferenças nos perfis cromatográficos das transcrições amplificadas.

251. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 248 a 250, caracterizado pelo fato de que as diferenças nos produtos amplificados são determinadas por eletroforese em gel de agarose, eletroforese capilar baseada em *chip*, ultracentrifugação analíti-

ca, fracionamento de fluxo de campo ou cromatografia.

252. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 248 a 251, caracterizado pelo fato de que o iniciador em 5' é específico para a sequência transcrita da região promotora do ácido nucleico transcrito.

253. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 248 a 252, caracterizado pelo fato de que o ácido nucleico transcrito é amplificado usando um iniciador em 3' específico para uma sequência dentro da sequência codificadora de aminoácidos do polinucleotídeo e/ou a região não transladada 3' do pré-mRNA transcrito.

254. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 248 a 253, caracterizado pelo fato de que o iniciador em 3 é específico para a sequência de poliadenilação ou região realçadora da região não transladada em 3' do pré-mRNA transcrito.

255. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 248 a 254, caracterizado pelo fato de que a etapa a) é realizada por uma única reação de amplificação, usando um único par de iniciador em 5' e 3', compreendendo um iniciador em 5' que é complementar a uma sequência de ácido nucleico dentro da região não transladada em 5' (5' UTR) do ácido nucleico transcrito e um iniciador em 3' que é complementar a uma sequência de ácido nucleico dentro da região não transladada em 3' (3' UTR).

256. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 248 a 255, caracterizado pelo fato de que a etapa a) é realizada por reações de amplificação paralelas ou subsequentes usando um primeiro par de iniciador em 5' e 3', um segundo par de iniciador em 5' e 3' e, opcionalmente, pares de iniciador em 5' e 3', em que:

o primeiro par de iniciador em 5' e 3' contém um iniciador em 5' que é complementar a uma sequência de ácido nucleico dentro da 5' UTR do ácido nucleico transcrito e um iniciador em 3' que é

complementar a uma sequência de ácido nucleico dentro da 3' UTR do ácido nucleico transcrito;

o segundo par de iniciador em 5' e 3' contém um iniciador em 5' cuja sequência é complementar a uma porção da sequência transladada da transcrição de ácido nucleico e um iniciador em 3' cuja sequência é complementar a uma sequência de ácido nucleico dentro da 3' UTR da transcrição; e

os pares de iniciador em 5' e 3' opcionalmente adicionais adicionais contêm cada qual sequências complementares às sequências dentro da região transladada da transcrição.

257. Método, de acordo com a reivindicação 256, caracterizado pelo fato de que as reações de amplificação paralelas ou subsequentes amplificam porções sobrepostas da transcrição.

258. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 248 a 257, caracterizado pelo fato de que os produtos amplificados são previstos em cerca de 1,5 quilobases, 2 quilobases, 2,5 quilobases, 3 quilobases, 3,5 quilobases, 4 quilobases, 4,5 quilobases, 5 quilobases, 5,5 quilobases, 6 quilobases , 7 quilobases ou 8 quilobases no comprimento.

259. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 248 a 258, caracterizado pelo fato de que um ácido nucleico transcrito que é detectado como tendo heterogeneidade é identificado como um candidato a transgene para remoção de um ou mais sítios de ligação.

260. Método, de acordo com a reivindicação 259, caracterizado pelo fato de que o ácido nucleico transcrito do candidato a transgene exibe pelo menos ou pelo menos cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% ou mais heterogeneidade após a expressão em uma célula.

261. Método para reduzir a heterogeneidade de uma trans-

crição de transgene expresso, caracterizado pelo fato de que compreende:

a) identificar um candidato a transgene para a remoção de sítios de ligação de acordo com o método como definido na reivindicação 259 ou 260;

b) identificar um ou mais sítios doadores de ligação e/ou receptores de ligação potenciais; e

c) modificar a sequência de ácido nucleico em ou próxima a um ou mais sítios doadores de ligação e/ou receptores de ligação potenciais identificados em b), gerando assim um polinucleotídeo modificado.

262. Método, de acordo com a reivindicação 261, caracterizado pelo fato de compreender ainda: d) avaliar a candidatura transgênica para a remoção de sítios de ligação, como na etapa a).

263. Método, de acordo com a reivindicação 262, caracterizado pelo fato de que compreende ainda e) repetir as etapas b)-d) até que a heterogeneidade da transcrição na etapa d) seja reduzida em comparação à heterogeneidade da transcrição, conforme determinado na etapa a).

264. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 261 a 263, caracterizado pelo fato de que o um ou mais sítios doadores de ligação e/ou receptores de ligação potenciais exibem uma pontuação de cerca de ou pelo menos cerca de 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95 ou 1,0 de um evento de ligação e/ou é/estão previstos de estarem envolvidos em um evento de ligação com uma probabilidade de pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% ou 100%.

265. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 261 a 264, caracterizado pelo fato de que os sítios doadores de ligação e os sítios receptores de ligação são identificados independentemente.

266. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 261 a 265, caracterizado pelo fato de que o(s) sítio(s) receptor(es) e/ou doador(es) de ligação é/são sítio(s) receptor(es) ou doador(es) de ligação canônico(s), não canônico(s) e/ou críptico(s).

267. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 261 a 266, caracterizado pelo fato de que o transgene é um receptor de antígeno quimérico ou uma porção de um receptor de antígeno quimérico.

268. Método, de acordo com a reivindicação 267, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo de CAR compreende um domínio de ligação ao antígeno que compreende um fragmento de anticorpo, opcionalmente um fragmento de anticorpo de cadeia única (scFv), compreendendo uma cadeia pesada variável (V_H) e uma cadeia leve variável (V_L), um espaçador, uma região de transmembrana e uma região de sinalização intracelular.

269. Método, de acordo com a reivindicação 267 ou 268, caracterizado pelo fato de que o polinucleotídeo modificado não é modificado dentro da sequência de codificação para o domínio de ligação ao antígeno do polipeptídeo de CAR codificado.

270. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 261 a 269, caracterizado pelo fato de que a sequência de aminoácidos codificada do transgene é inalterada após a modificação do polinucleotídeo.

271. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 261 a 270, caracterizado pelo fato de que o RNA transcrito a partir do polinucleotídeo modificado exibe pelo menos ou pelo menos cerca de 70%, 75%, 80%, 90% ou 95% de homogeneidade após expressão do polinucleotídeo não modificado em uma célula.

272. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 248 a 271, caracterizado pelo fato de que a célula é uma célula

humana.

273. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 248 a 272, caracterizado pelo fato de que a célula é uma célula T.

274. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 248 a 273, caracterizado pelo fato de que o método é um método implementado por computador e em que uma ou mais etapas a)-c) ocorrem em um dispositivo eletrônico que compreende um ou mais processadores e memória.

275. Sistema de computador, caracterizado pelo fato de que compreende um processador e memória, a memória compreendendo instruções operáveis para fazer com que o processador realize qualquer uma ou mais etapas dos métodos como definidos em qualquer uma das reivindicações 248 a 274.

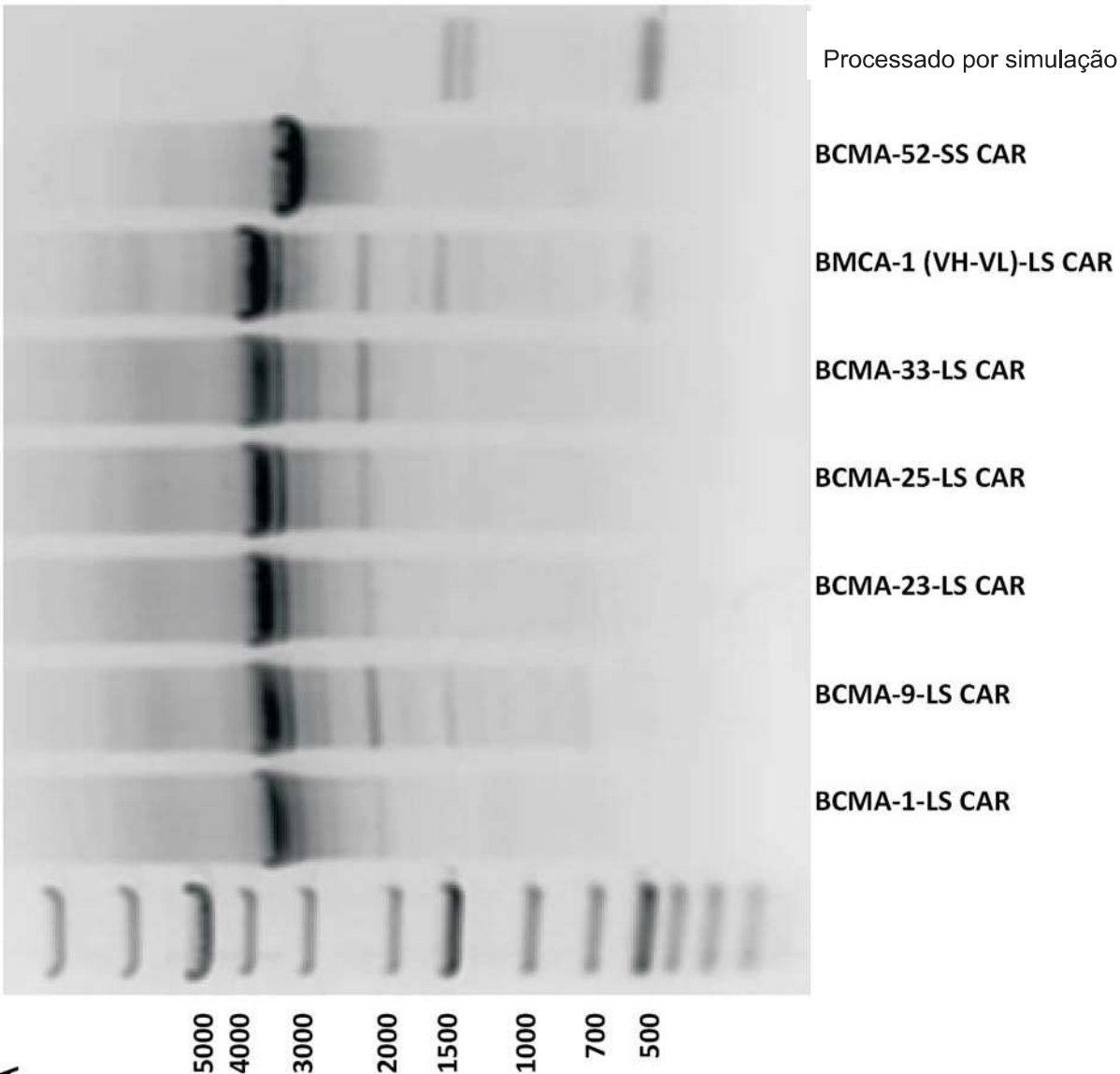

Processado por simulação
BCMA-52-SS CAR
BMCA-1 (VH-VL)-LS CAR
BCMA-33-LS CAR
BCMA-25-LS CAR
BCMA-23-LS CAR
BCMA-9-LS CAR
BCMA-1-LS CAR
5000
4000
3000
2000
1500
1000
700
500

FIG. 1A

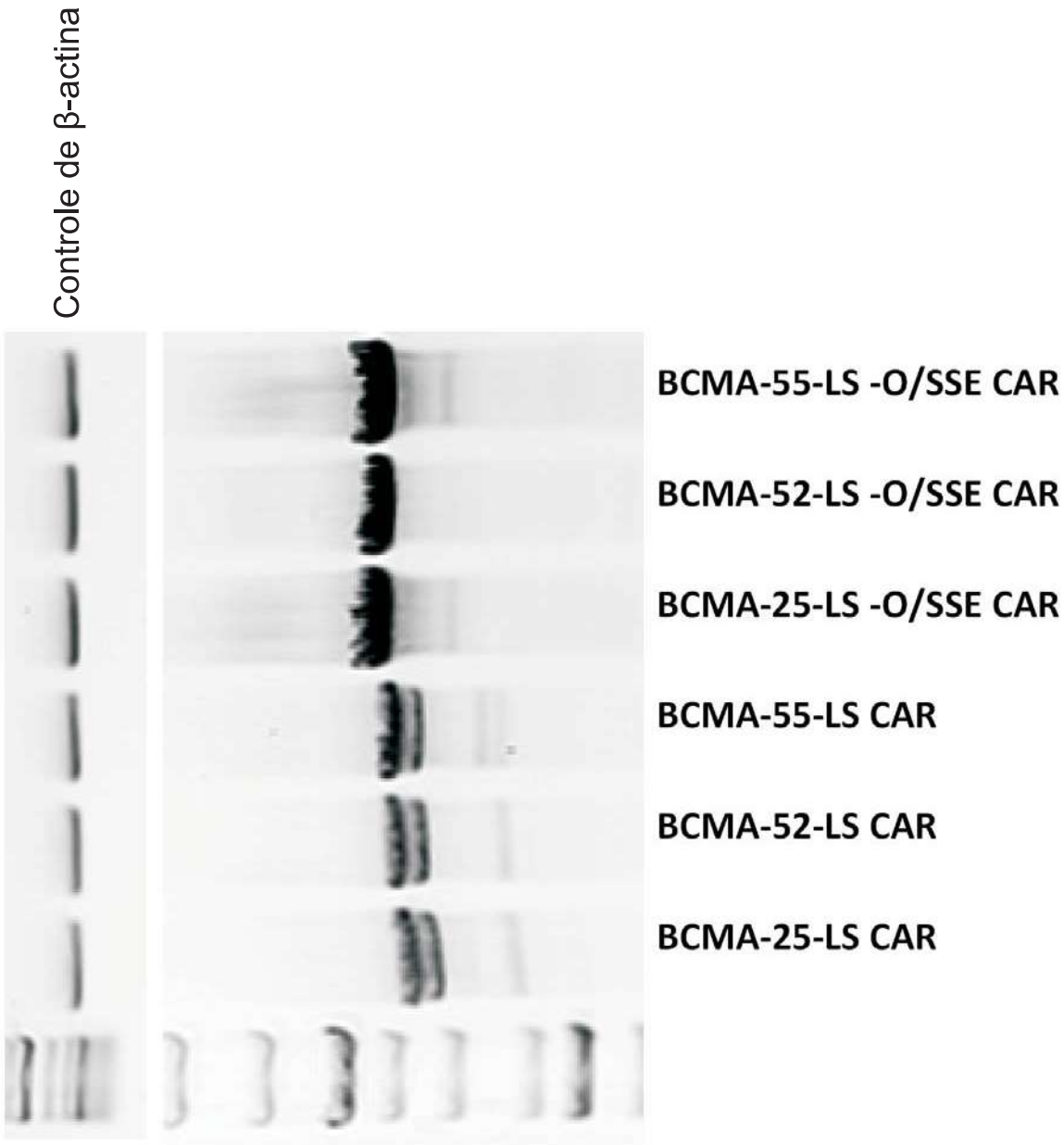

Controle de β-actina
BCMA-55-LS -O/SSE CAR
BCMA-52-LS -O/SSE CAR
BCMA-25-LS -O/SSE CAR
BCMA-55-LS CAR
BCMA-52-LS CAR
BCMA-25-LS CAR

FIG. 1B

FIG. 2

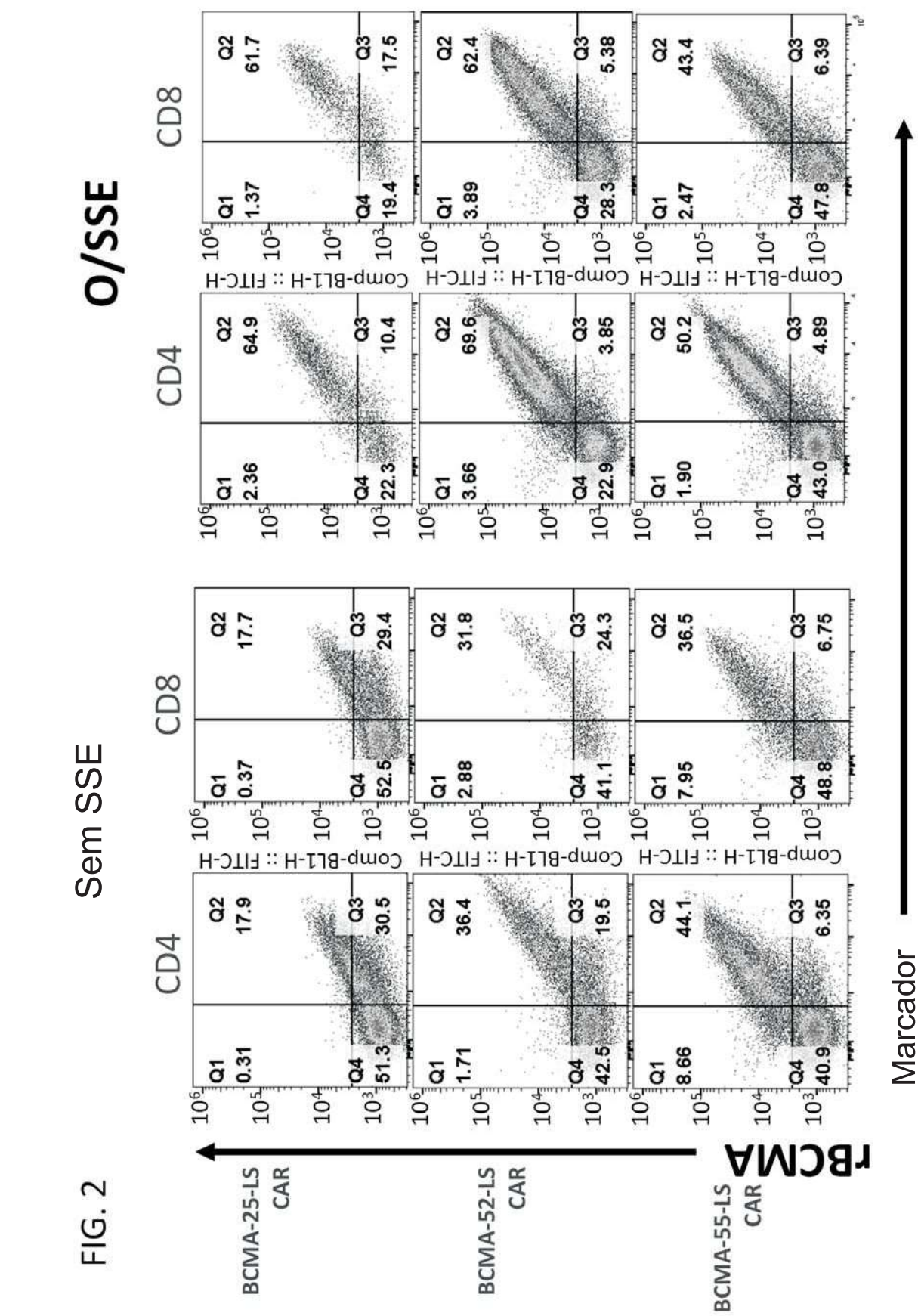

Sem SSE
O/SSE
CD4
CD8
CD4
CD8
BCMA-25-LS CAR
BCMA-52-LS CAR
BCMA-55-LS CAR
rBCMA
Marcador
Comp-BL1-H :: FITC-H
Q1 0.31
Q2 17.9
Q3 30.5
Q4 51.3
Q1 0.37
Q2 17.7
Q3 29.4
Q4 52.5
Q1 1.71
Q2 36.4
Q3 19.5
Q4 42.5
Q1 2.88
Q2 31.8
Q3 24.3
Q4 41.1
Q1 8.66
Q2 44.1
Q3 6.35
Q4 40.9
Q1 7.95
Q2 36.5
Q3 6.75
Q4 48.8
Q1 2.36
Q2 64.9
Q3 10.4
Q4 22.3
Q1 1.37
Q2 61.7
Q3 17.5
Q4 19.4
Q1 3.66
Q2 69.6
Q3 3.85
Q4 22.9
Q1 3.89
Q2 62.4
Q3 5.38
Q4 28.3
Q1 1.90
Q2 50.2
Q3 4.89
Q4 43.0
Q1 2.47
Q2 43.4
Q3 6.39
Q4 47.8

FIG. 3

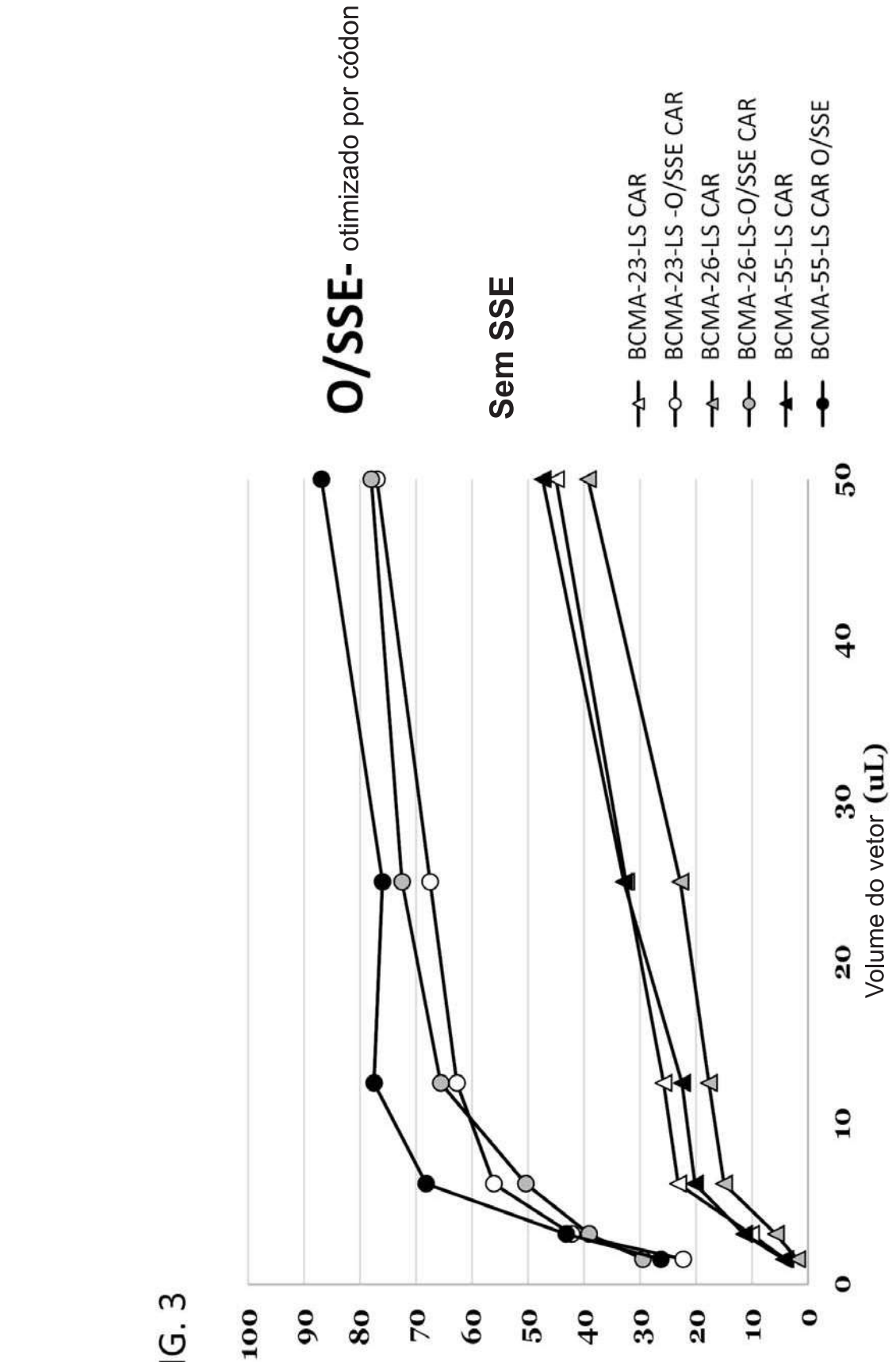
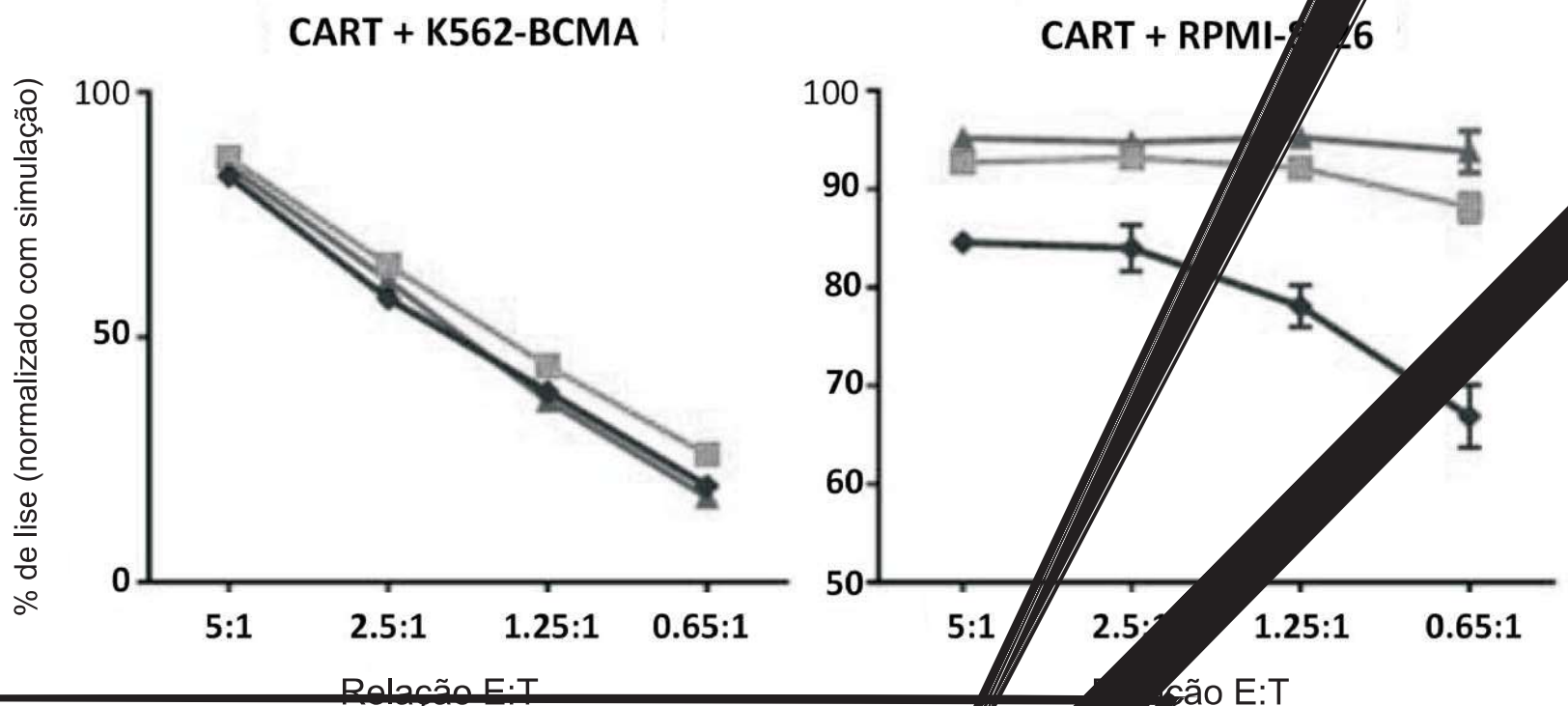

% de transdução em células T 500K
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
10
20
30
40
50
Volume do vetor (uL)
O/SSE- otimizado por códon
Sem SSE
BCMA-23-LS CAR
BCMA-23-LS -O/SSE CAR
BCMA-26-LS CAR
BCMA-26-LS-O/SSE CAR
BCMA-55-LS CAR
BCMA-55-LS CAR O/SSE

FIG. 4A


CART + K562-BCMA
CART + RPMI-
% de lise (normalizado com simulação)
100
50
0
90
80
70
60
5:1
2.5:1
1.25:1
0.65:1
Relação E:T
BCMA-52 LS
BCMA-55
CAR de

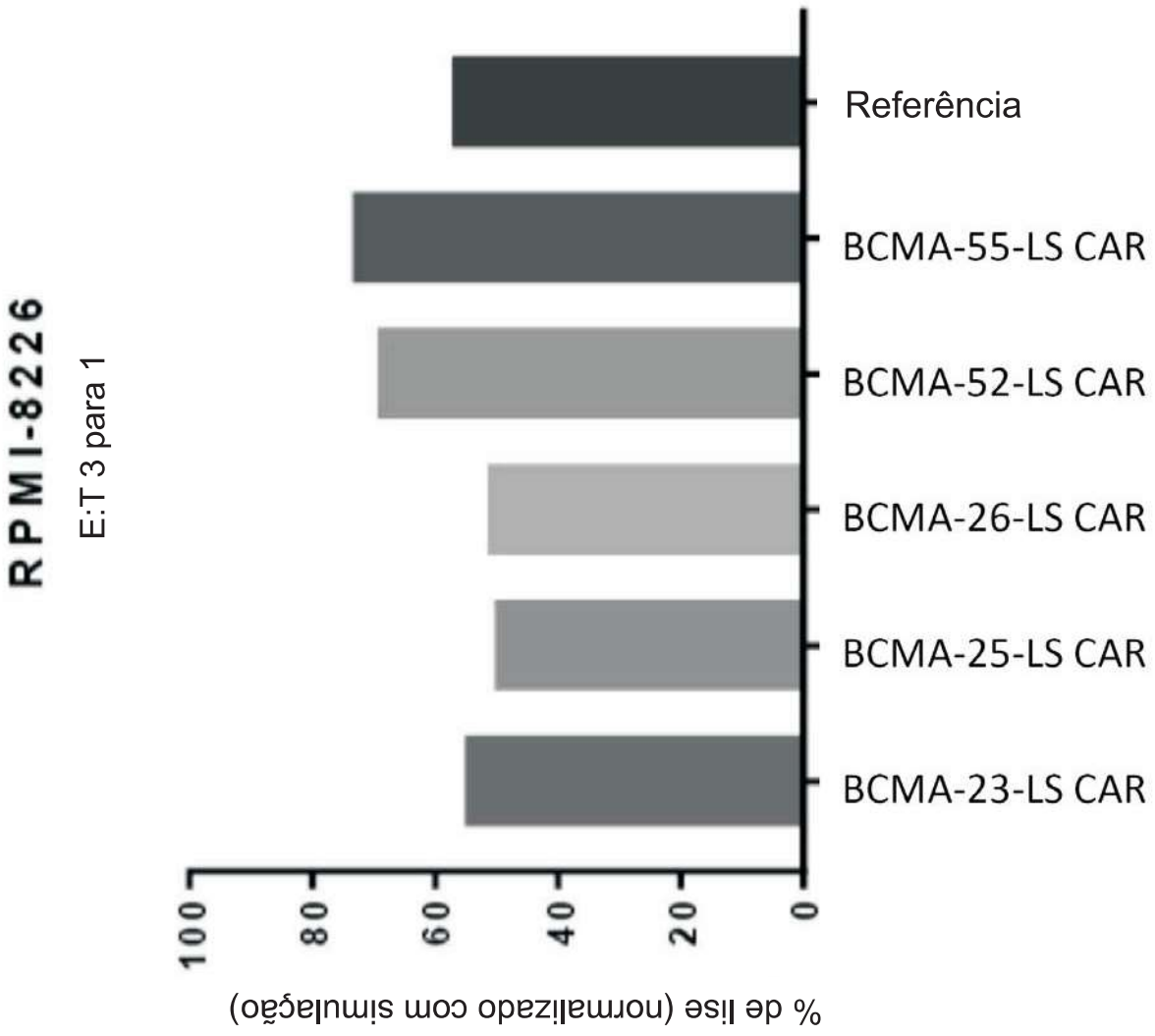
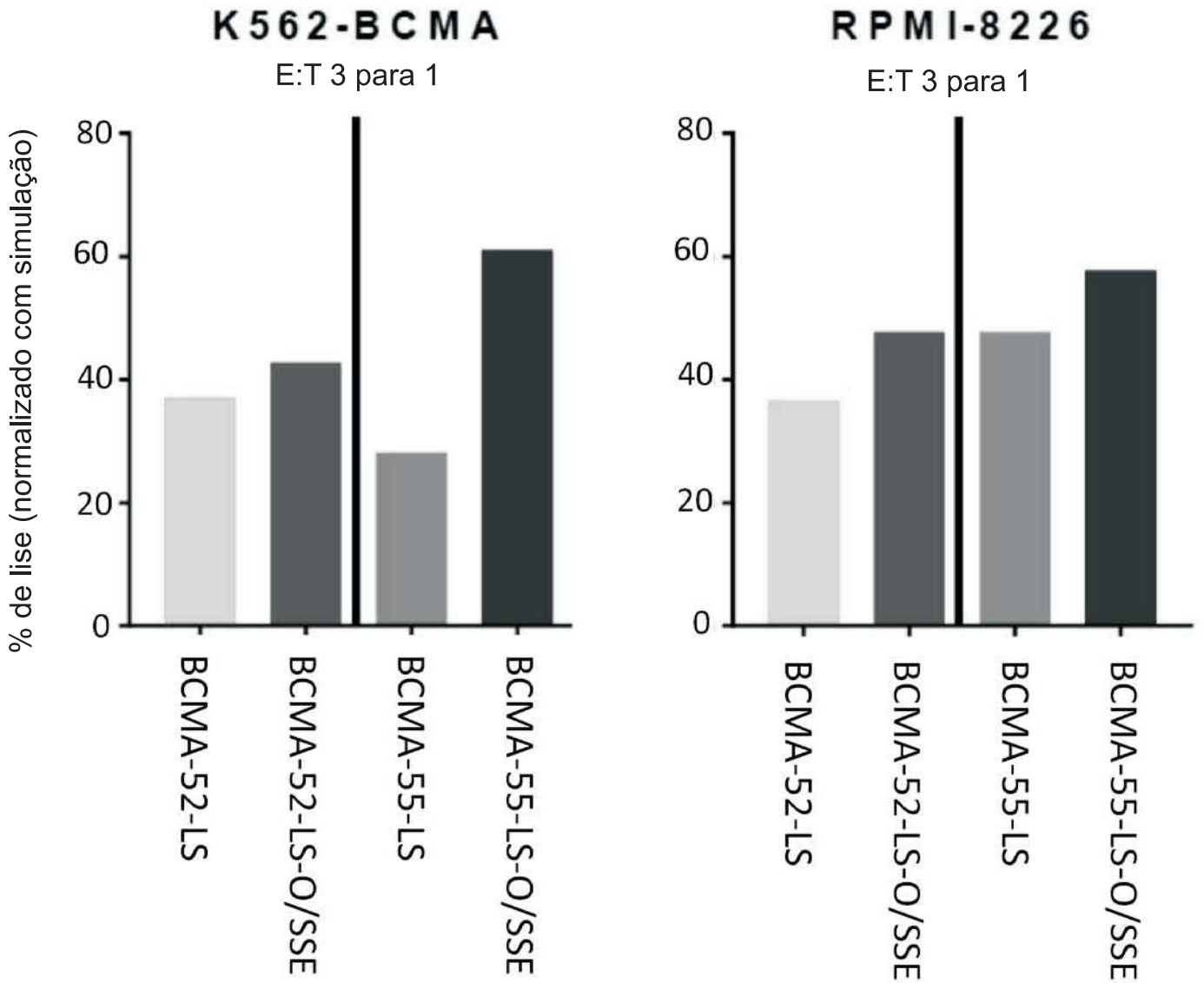

RPMI-8226
E:T 3 para 1
% de lise (normalizado com simulação)
100
80
60
40
20
0
Referência
BCMA-55-LS CAR
BCMA-52-LS CAR
BCMA-26-LS CAR
BCMA-25-LS CAR
BCMA-23-LS CAR

FIG. 4B

FIG. 4C


K562-BCMA
E:T 3 para 1
% de lise (normalizado com simulação)
80
60
40
20
0
BCMA-52-LS
BCMA-52-LS-O/SSE
BCMA-55-LS
BCMA-55-LS-O/SSE
RPMI-8226
E:T 3 para 1
80
60
40
20
0
BCMA-52-LS
BCMA-52-LS-O/SSE
BCMA-55-LS
BCMA-55-LS-O/SSE

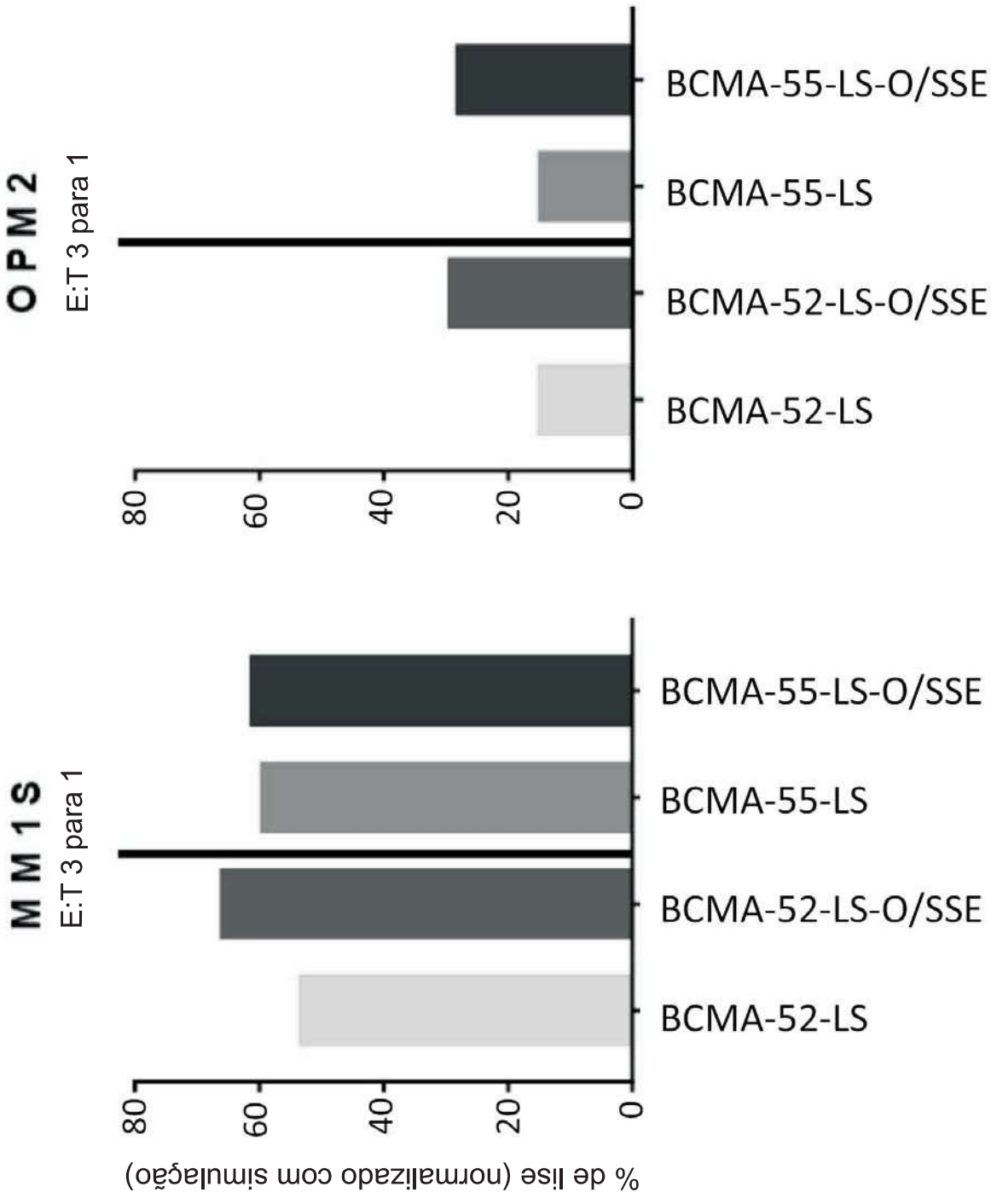

OPM2
E:T 3 para 1
BCMA-55-LS-O/SSE
BCMA-55-LS
BCMA-52-LS-O/SSE
BCMA-52-LS
0
20
40
60
80
MM1S
E:T 3 para 1
BCMA-55-LS-O/SSE
BCMA-55-LS
BCMA-52-LS-O/SSE
BCMA-52-LS
0
20
40
60
80
% de lise (normalizado com simulação)

FIG. 4D

FIG. 5A

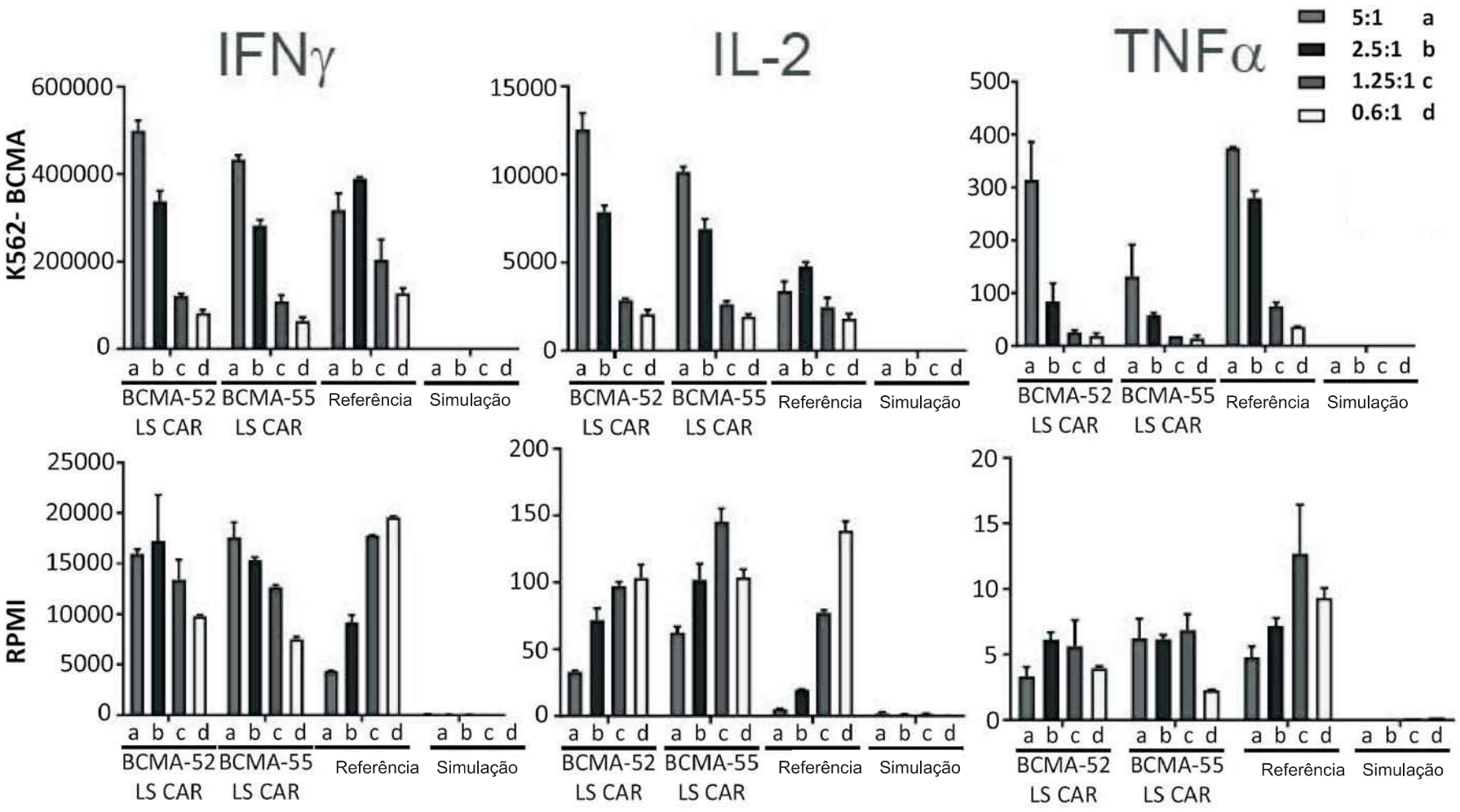

IFNγ
IL-2
TNFα
5:1 a
2.5:1 b
1.25:1 c
0.6:1 d
K562- BCMA
RPMI
600000
400000
200000
0
15000
10000
5000
500
400
300
200
100
25000
20000
15000
10000
5000
200
150
100
50
20
15
10
5
a b c d
BCMA-52 LS CAR
BCMA-55 LS CAR
Referência
Simulação

FIG. 5B

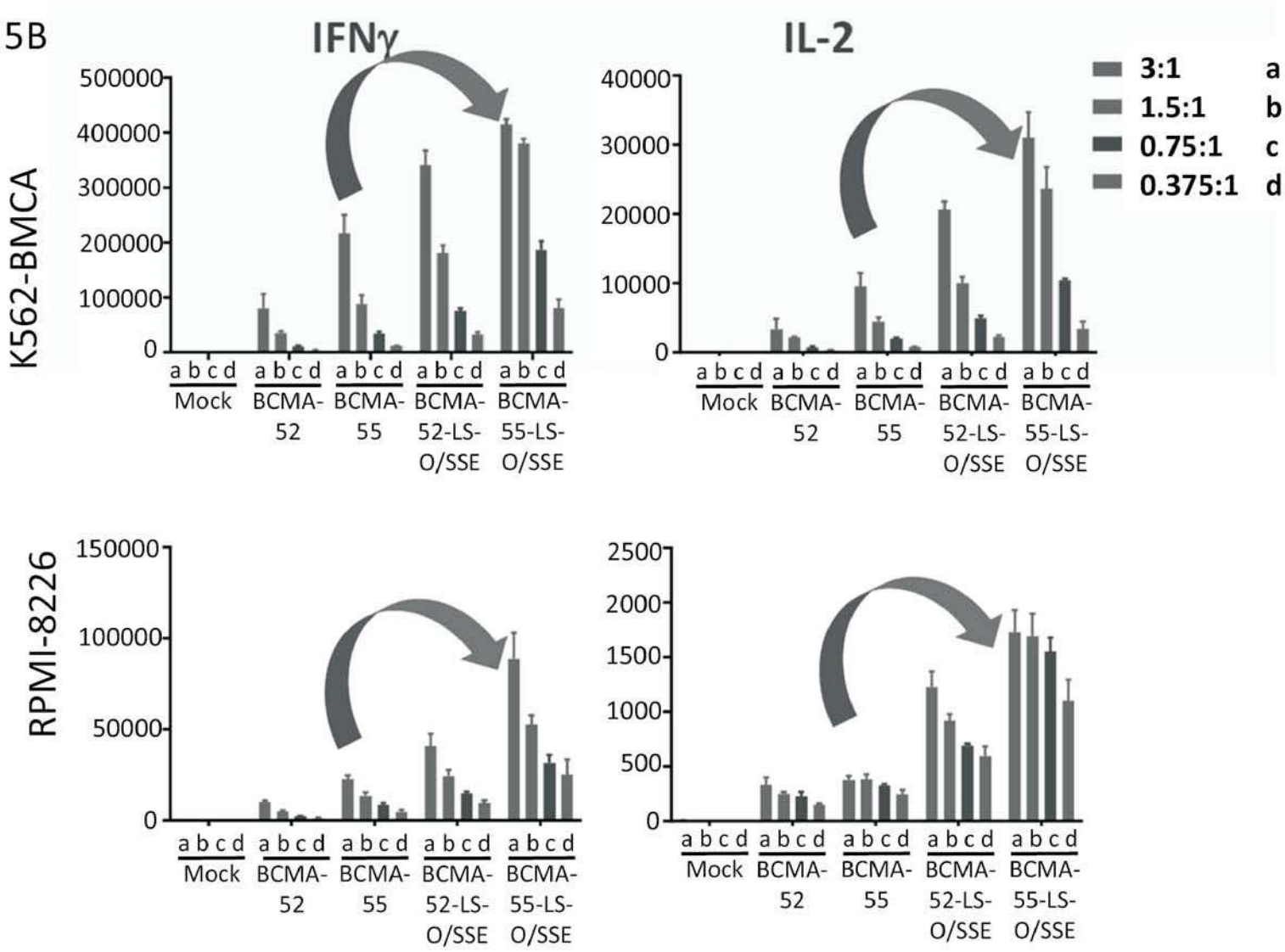

IFNγ
IL-2
K562-BMCA
RPMI-8226
3:1 a
1.5:1 b
0.75:1 c
0.375:1 d
500000
400000
300000
200000
100000
0
40000
30000
20000
10000
150000
50000
2500
2000
1500
1000
500
a b c d
Mock
BCMA-52
BCMA-55
BCMA-52-LS-O/SSE
BCMA-55-LS-O/SSE

FIG. 6

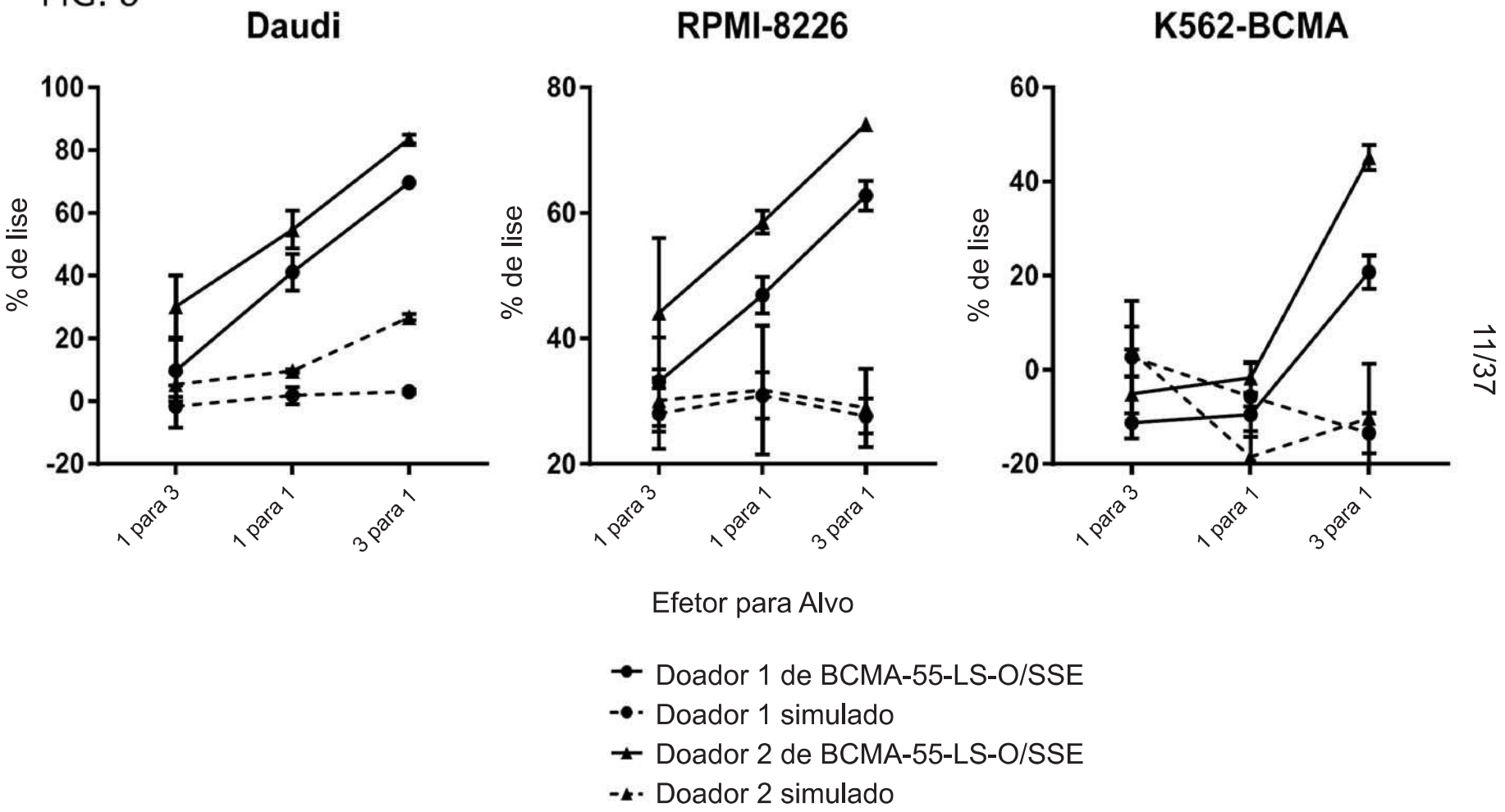
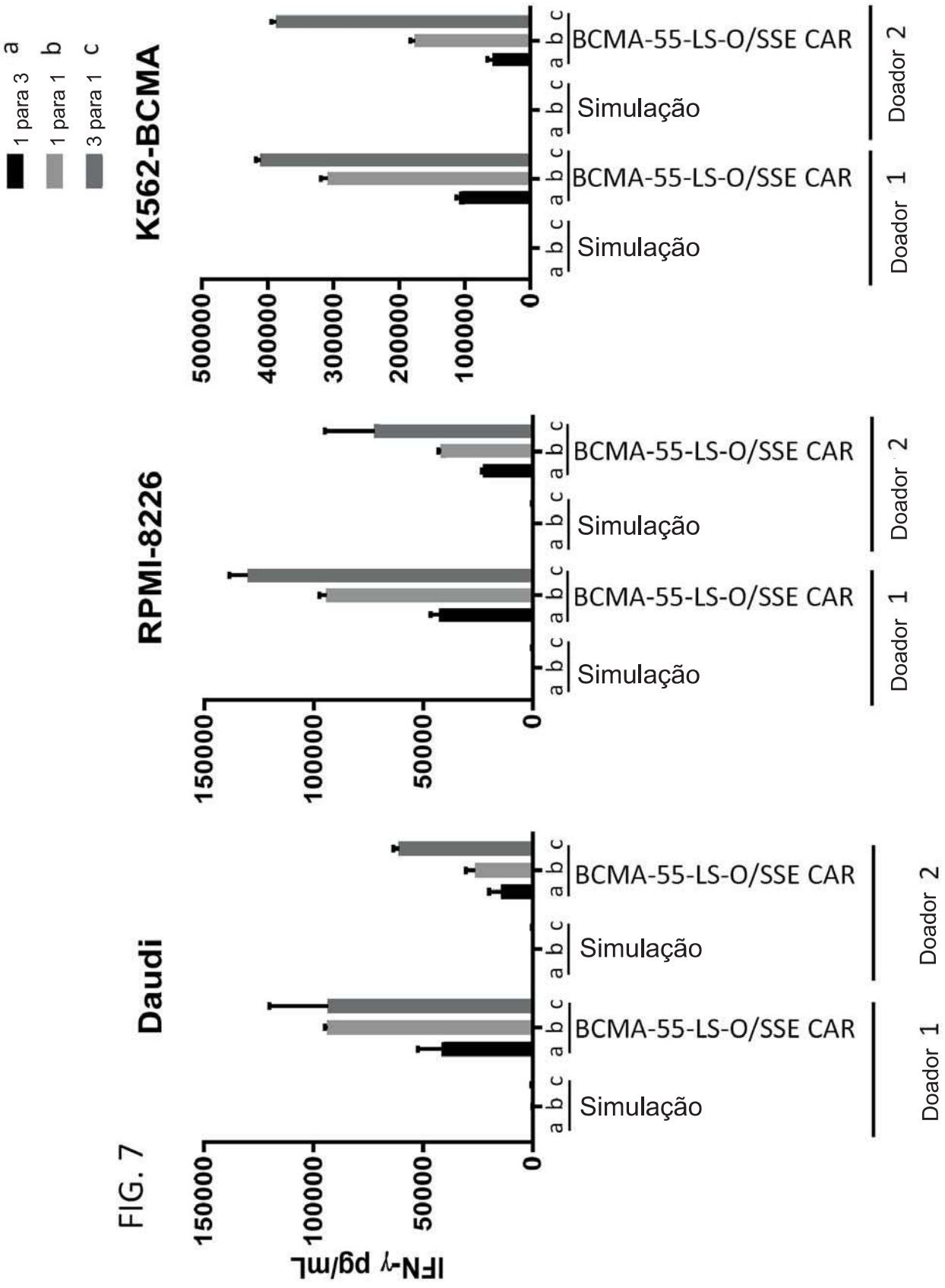

Daudi
RPMI-8226
K562-BCMA
% de lise
100
80
60
40
20
0
-20
1 para 3
1 para 1
3 para 1
Efetor para Alvo
Doador 1 de BCMA-55-LS-O/SSE
Doador 1 simulado
Doador 2 de BCMA-55-LS-O/SSE
Doador 2 simulado

FIG. 7


IFN-γ pg/mL
Daudi
RPMI-8226
K562-BCMA
1 para 3 a
1 para 1 b
3 para 1 c
0
50000
100000
150000
100000
200000
300000
400000
500000
a b c
Simulação
BCMA-55-LS-O/SSE CAR
Doador 1
Doador 2

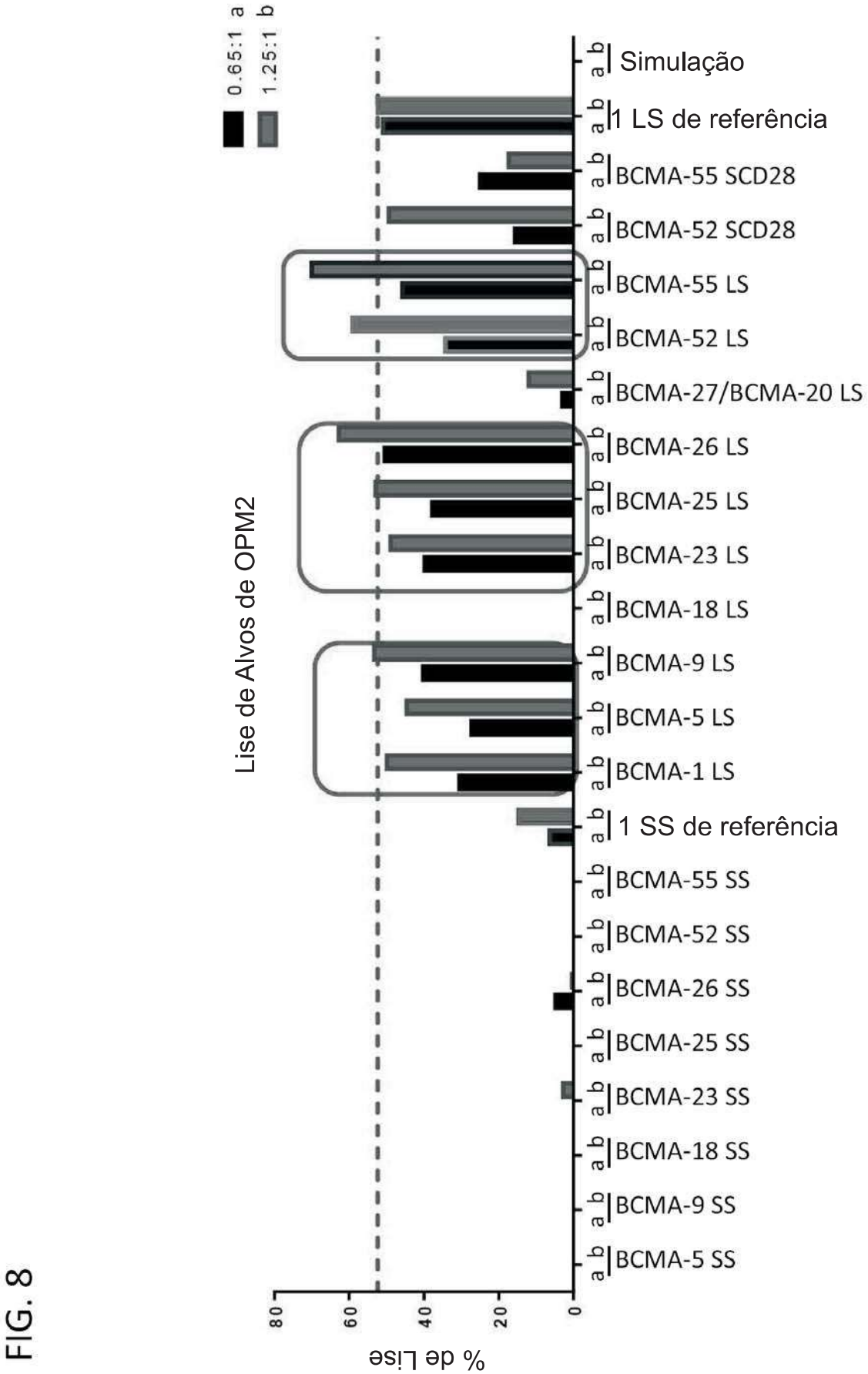

0.65:1 a
1.25:1 b
Lise de Alvos de OPM2
% de Lise
0
20
40
60
80
a b Simulação
a b 1 LS de referência
a b BCMA-55 SCD28
a b BCMA-52 SCD28
a b BCMA-55 LS
a b BCMA-52 LS
a b BCMA-27/BCMA-20 LS
a b BCMA-26 LS
a b BCMA-25 LS
a b BCMA-23 LS
a b BCMA-18 LS
a b BCMA-9 LS
a b BCMA-5 LS
a b BCMA-1 LS
a b 1 SS de referência
a b BCMA-55 SS
a b BCMA-52 SS
a b BCMA-26 SS
a b BCMA-25 SS
a b BCMA-23 SS
a b BCMA-18 SS
a b BCMA-9 SS
a b BCMA-5 SS

FIG. 8

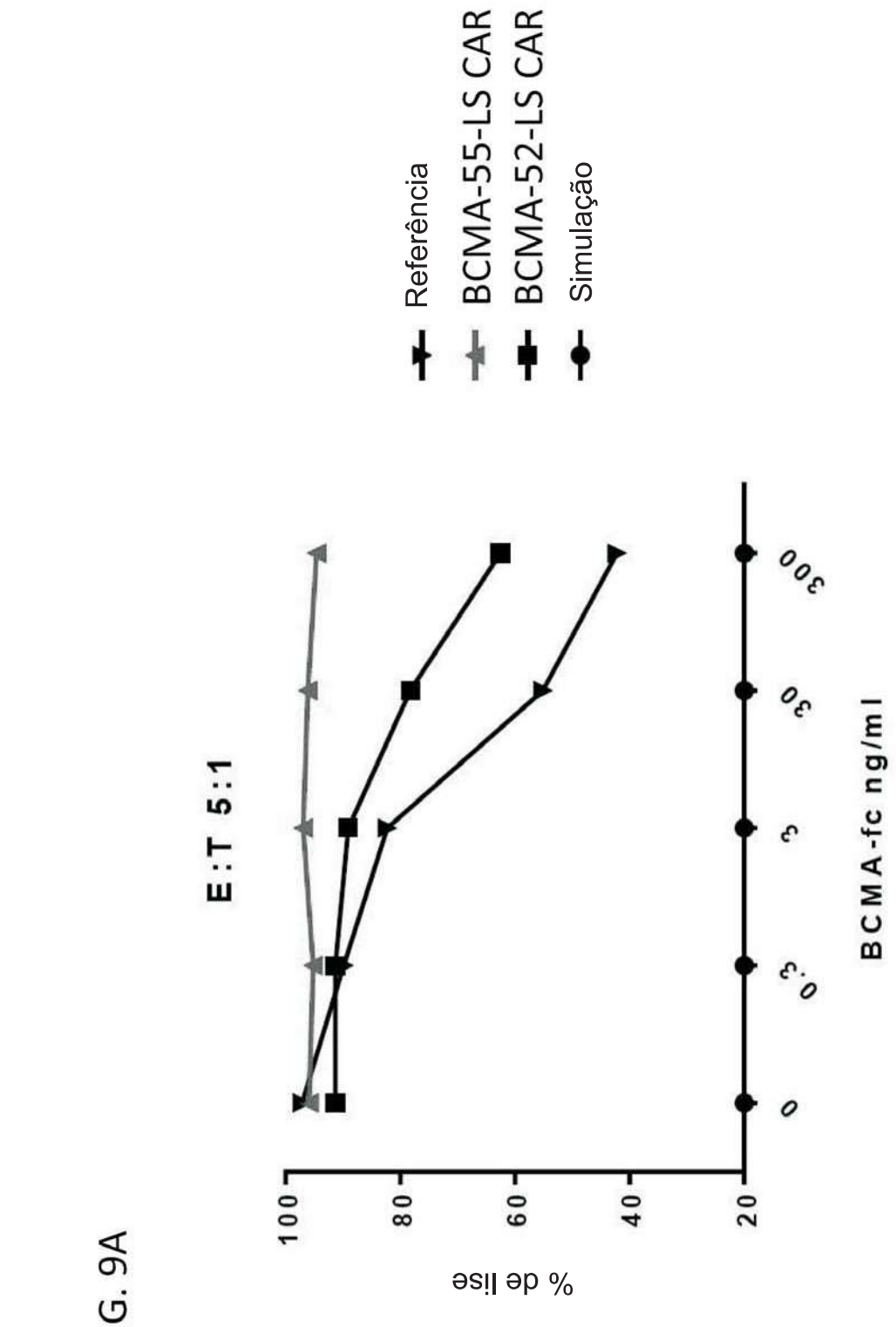

Referência
BCMA-55-LS CAR
BCMA-52-LS CAR
Simulação
E:T 5:1
% de lise
100
80
60
40
20
0
0.3
3
30
300
BCMA-fc ng/ml

FIG. 9A

FIG. 9B

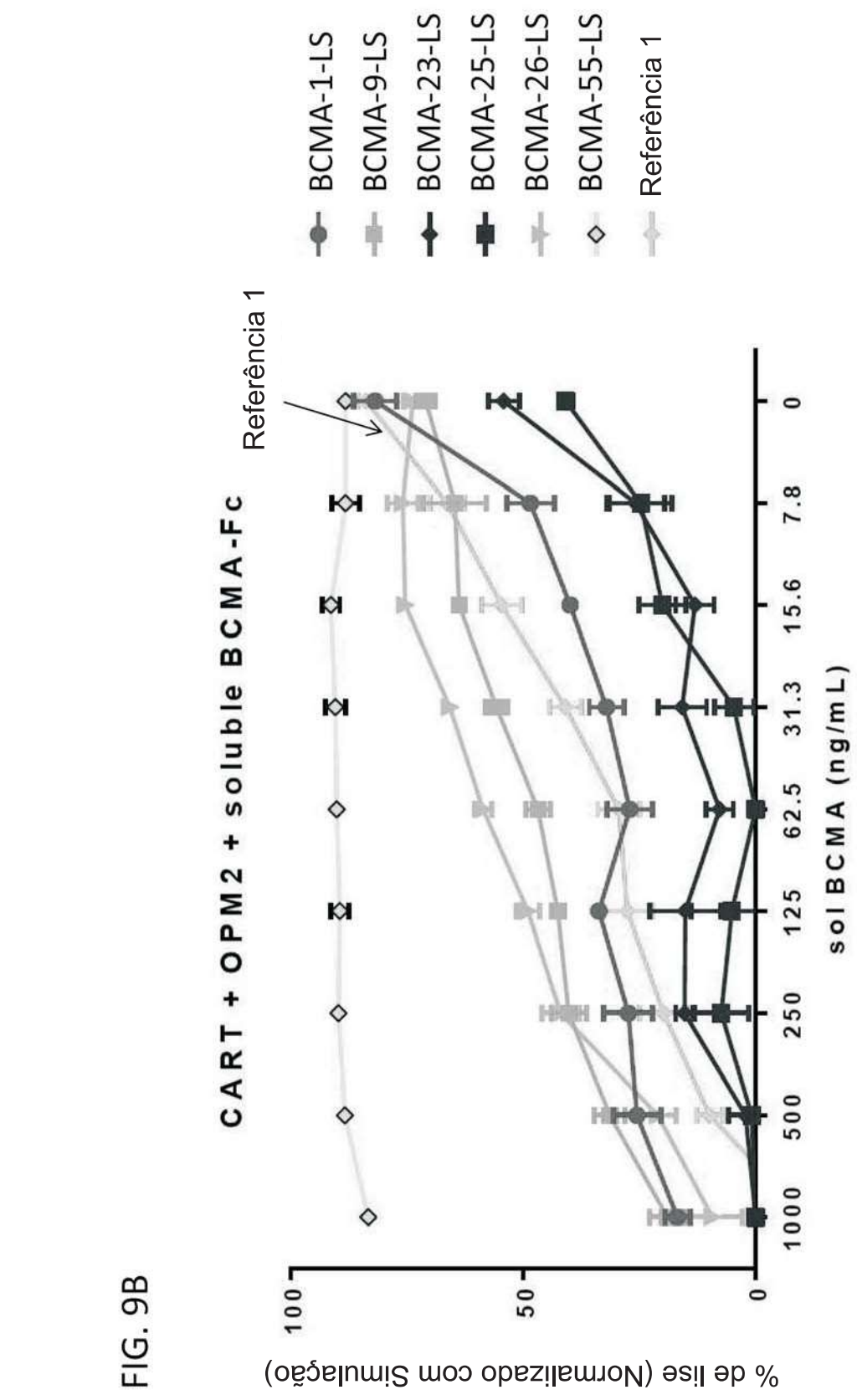

CART + OPM2 + soluble BCMA-Fc
Referência 1
BCMA-1-LS
BCMA-9-LS
BCMA-23-LS
BCMA-25-LS
BCMA-26-LS
BCMA-55-LS
Referência 1
% de lise (Normalizado com Simulação)
100
50
0
1000
500
250
125
62.5
31.3
15.6
7.8
0
sol BCMA (ng/mL)

FIG. 10A

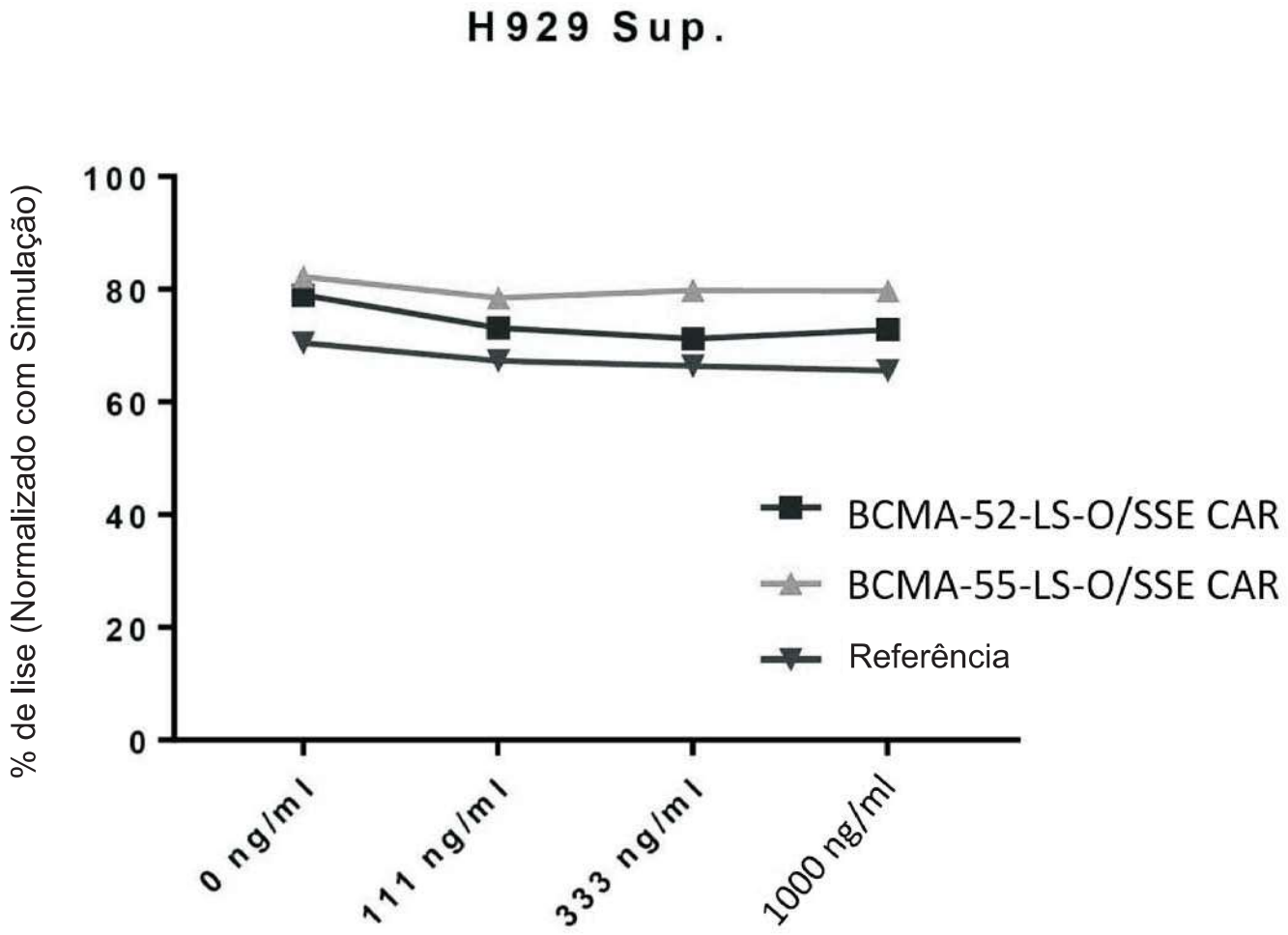

H929 Sup.
% de lise (Normalizado com Simulação)
100
80
60
40
20
0
0 ng/ml
111 ng/ml
333 ng/ml
1000 ng/ml
BCMA-52-LS-O/SSE CAR
BCMA-55-LS-O/SSE CAR
Referência

FIG. 10B

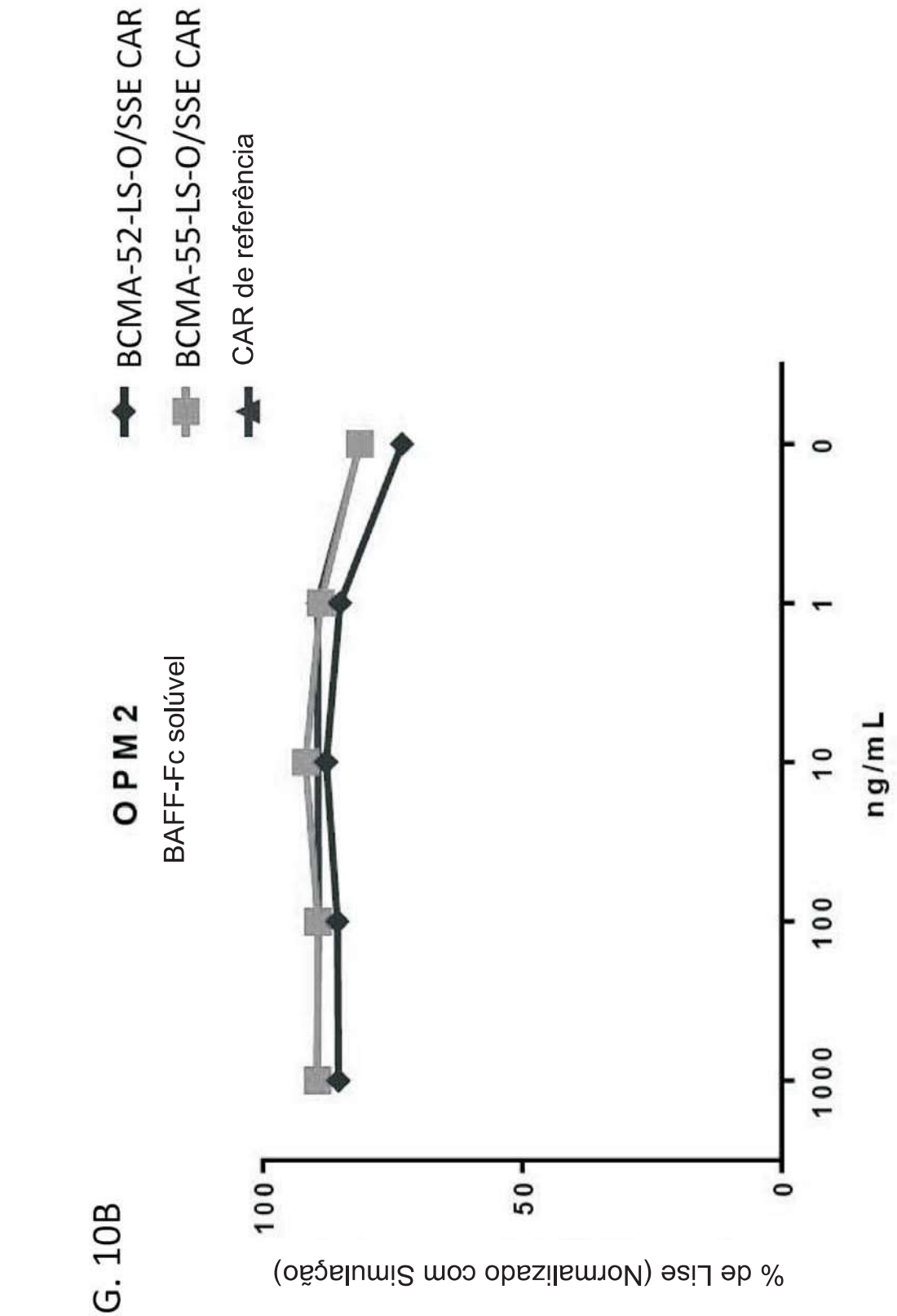

OPM2
BAFF-Fc solúvel
BCMA-52-LS-O/SSE CAR
BCMA-55-LS-O/SSE CAR
CAR de referência
% de Lise (Normalizado com Simulação)
100
50
0
1000
100
10
1
0
ng/mL

FIG. 11A

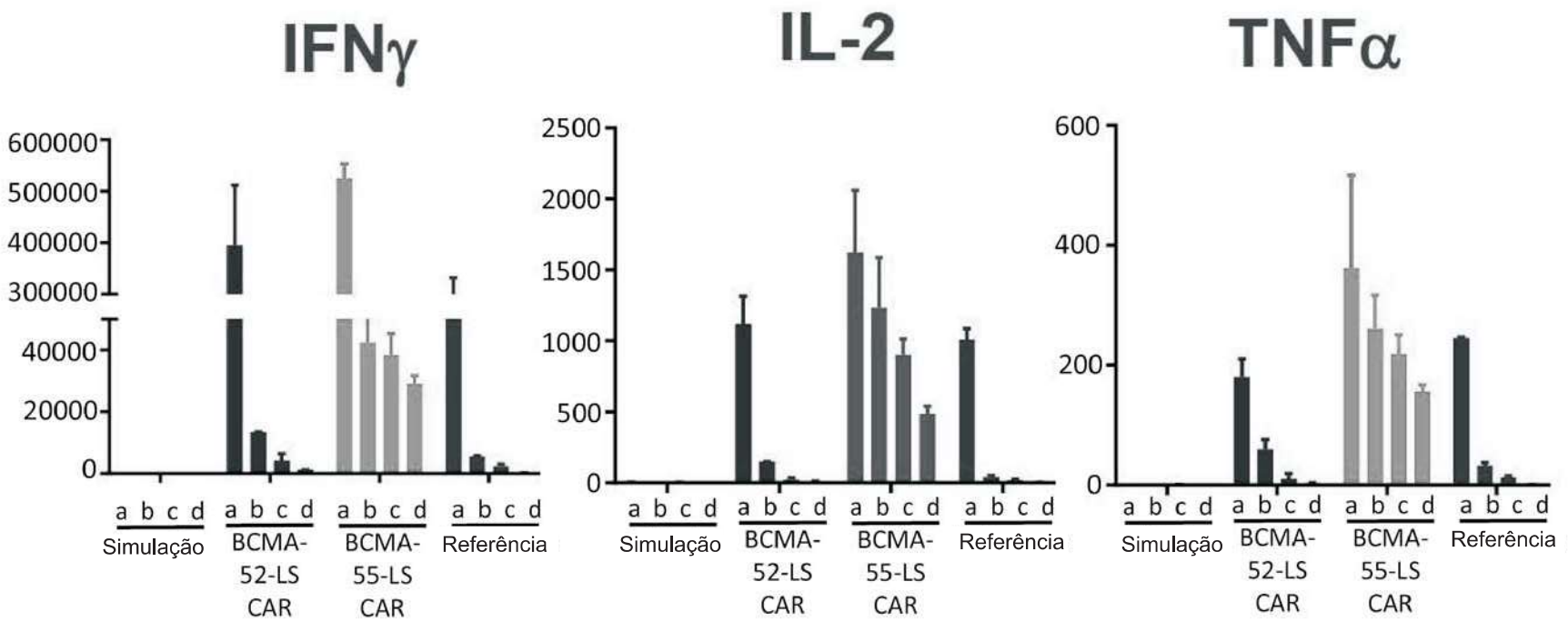

IFNγ
IL-2
TNFα
600000
500000
400000
300000
40000
20000
0
2500
2000
1500
1000
500
600
400
200
a b c d
Simulação
BCMA-52-LS CAR
BCMA-55-LS CAR
Referência
0--->111, 333, 1000ng/ml
0 ng/ml a
111 ng/ml b
333 ng/ml c
1000 ng/ml d

FIG. 11B

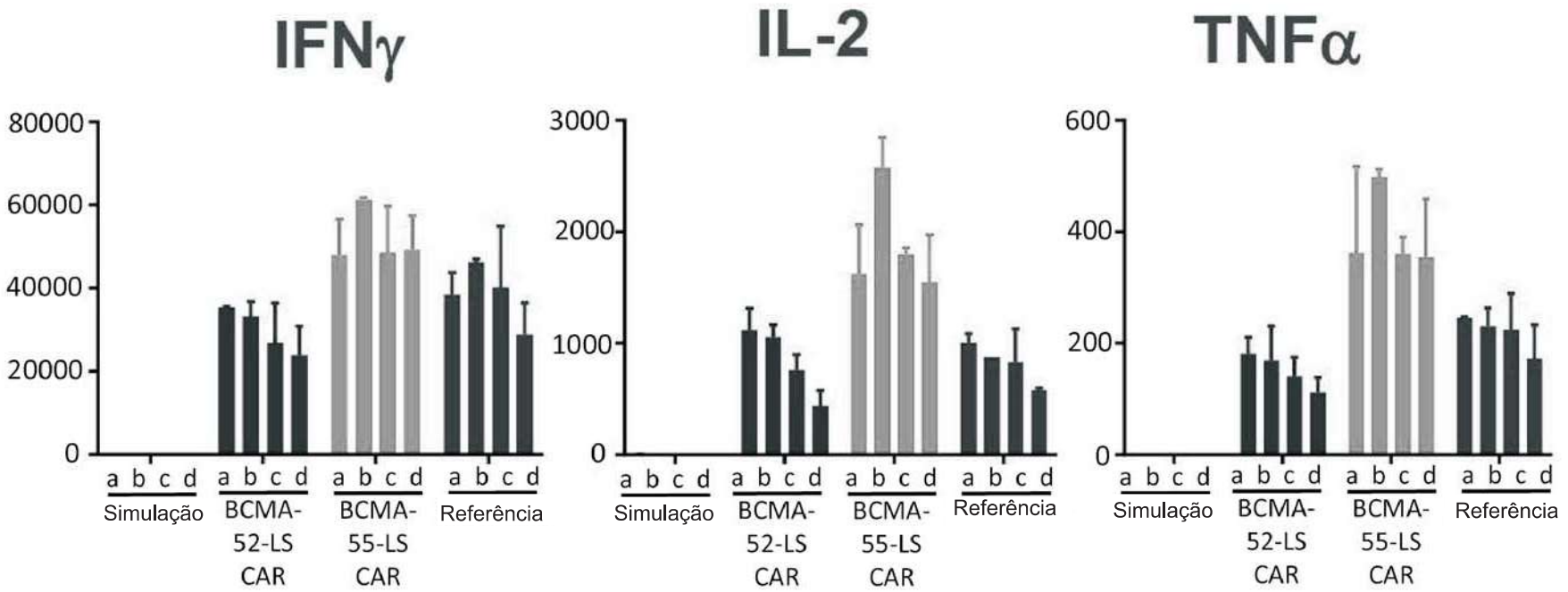

IFNγ
IL-2
TNFα
80000
60000
40000
20000
0
3000
2000
1000
600
400
200
a b c d
Simulação
BCMA-52-LS CAR
BCMA-55-LS CAR
Referência
0--->111, 333, 1000ng/ml
0 ng/ml a
111 ng/ml b
333 ng/ml c
1000 ng/ml d

FIG. 12A

Doador 1

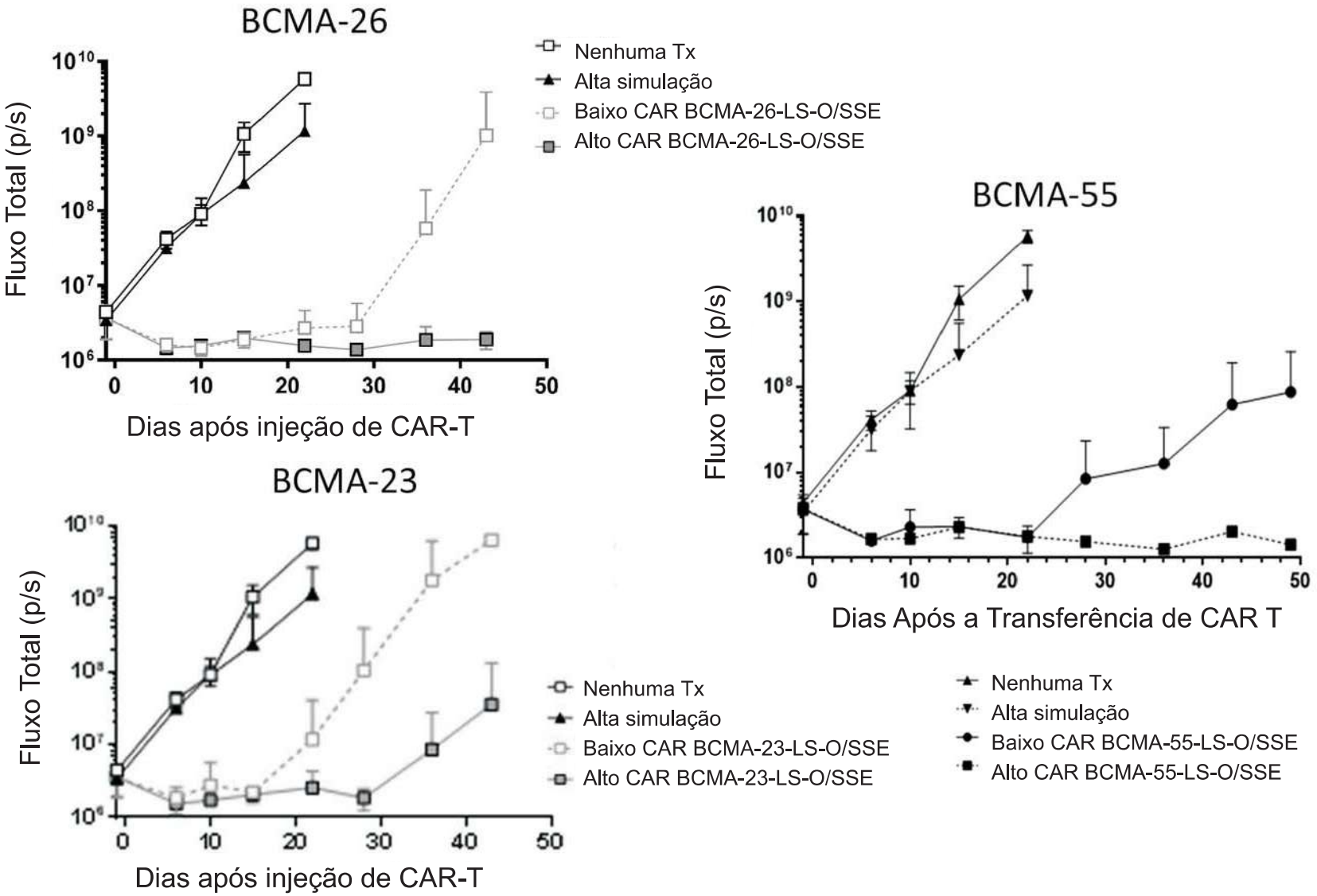


FIG. 12B

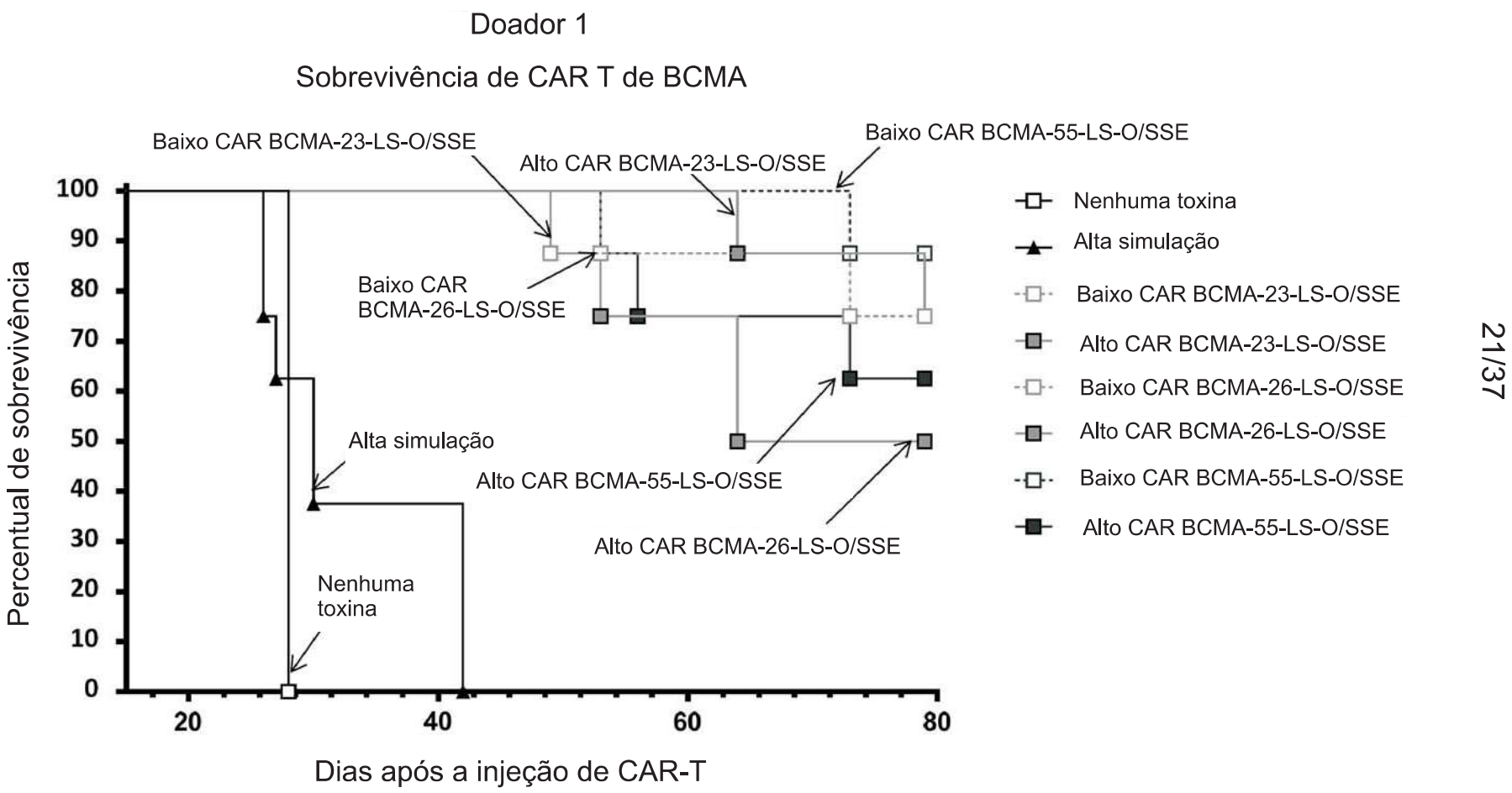

Doador 1
Sobrevivência de CAR T de BCMA
Baixo CAR BCMA-23-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-23-LS-O/SSE
Baixo CAR BCMA-55-LS-O/SSE
Baixo CAR BCMA-26-LS-O/SSE
Alta simulação
Alto CAR BCMA-55-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-26-LS-O/SSE
Nenhuma toxina
Percentual de sobrevivência
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
20
40
60
80
Dias após a injeção de CAR-T
Nenhuma toxina
Alta simulação
Baixo CAR BCMA-23-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-23-LS-O/SSE
Baixo CAR BCMA-26-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-26-LS-O/SSE
Baixo CAR BCMA-55-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-55-LS-O/SSE

FIG. 13A

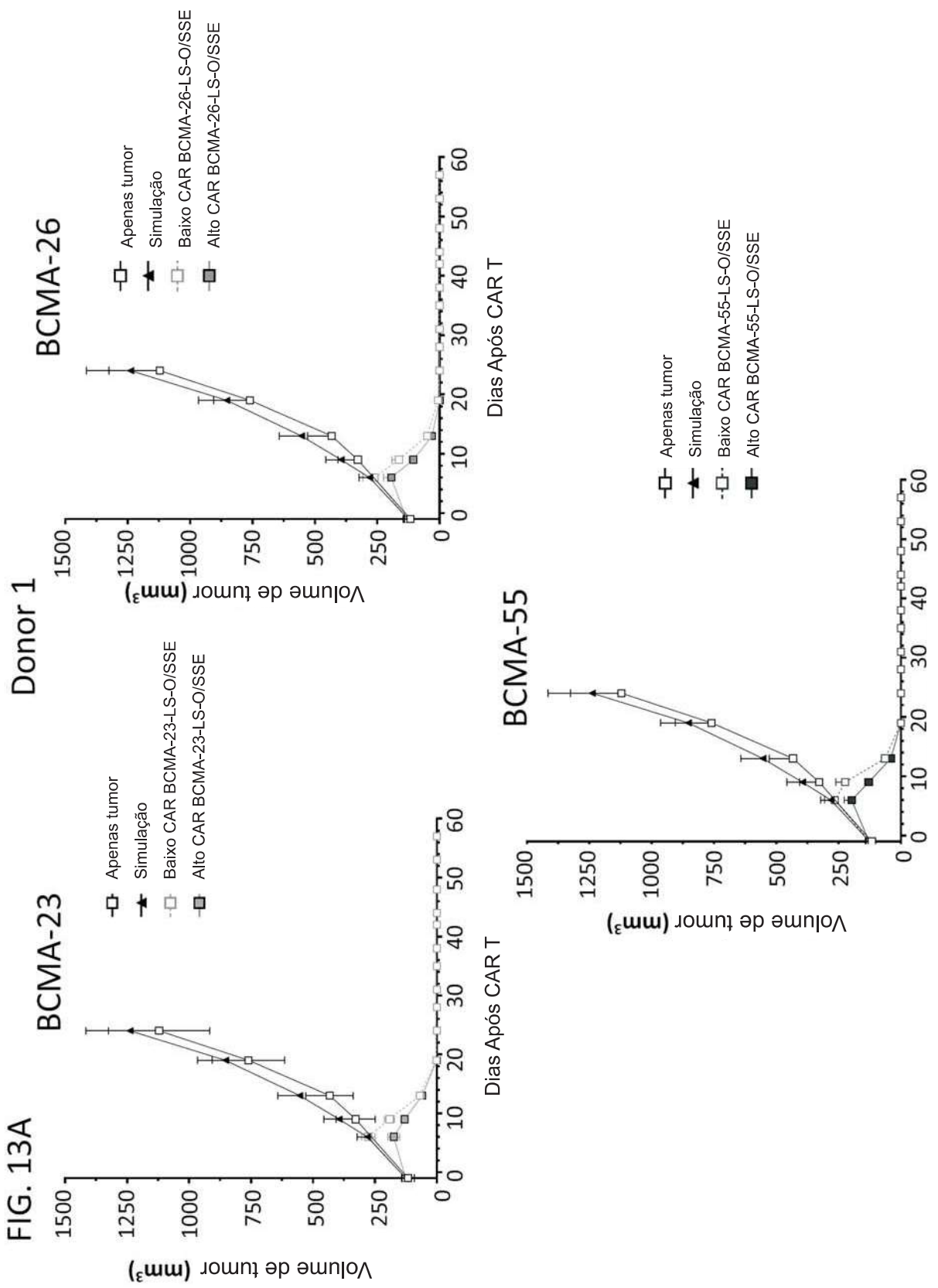

Donor 1
BCMA-23
BCMA-26
BCMA-55
Volume de tumor (mm³)
Dias Após CAR T
Apenas tumor
Simulação
Baixo CAR BCMA-23-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-23-LS-O/SSE
Baixo CAR BCMA-26-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-26-LS-O/SSE
Baixo CAR BCMA-55-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-55-LS-O/SSE
0
250
500
750
1000
1250
1500
0
10
20
30
40
50
60

FIG. 13B

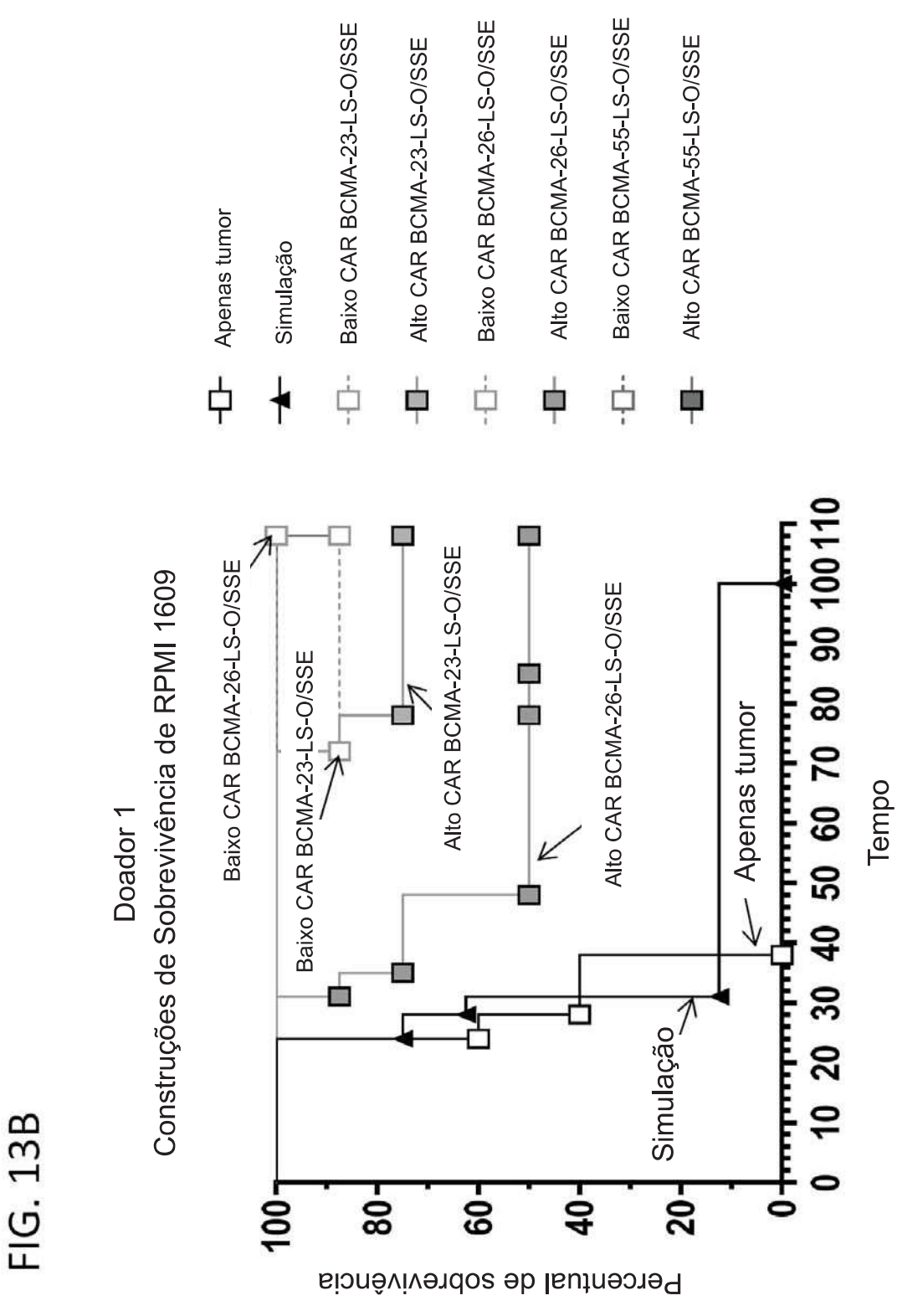

Doador 1
Construções de Sobrevivência de RPMI 1609
Apenas tumor
Simulação
Baixo CAR BCMA-23-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-23-LS-O/SSE
Baixo CAR BCMA-26-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-26-LS-O/SSE
Baixo CAR BCMA-55-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-55-LS-O/SSE
Percentual de sobrevivência
Tempo
0
20
40
60
80
100
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110
Simulação
Apenas tumor
Baixo CAR BCMA-26-LS-O/SSE
Baixo CAR BCMA-23-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-23-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-26-LS-O/SSE

FIG. 14A

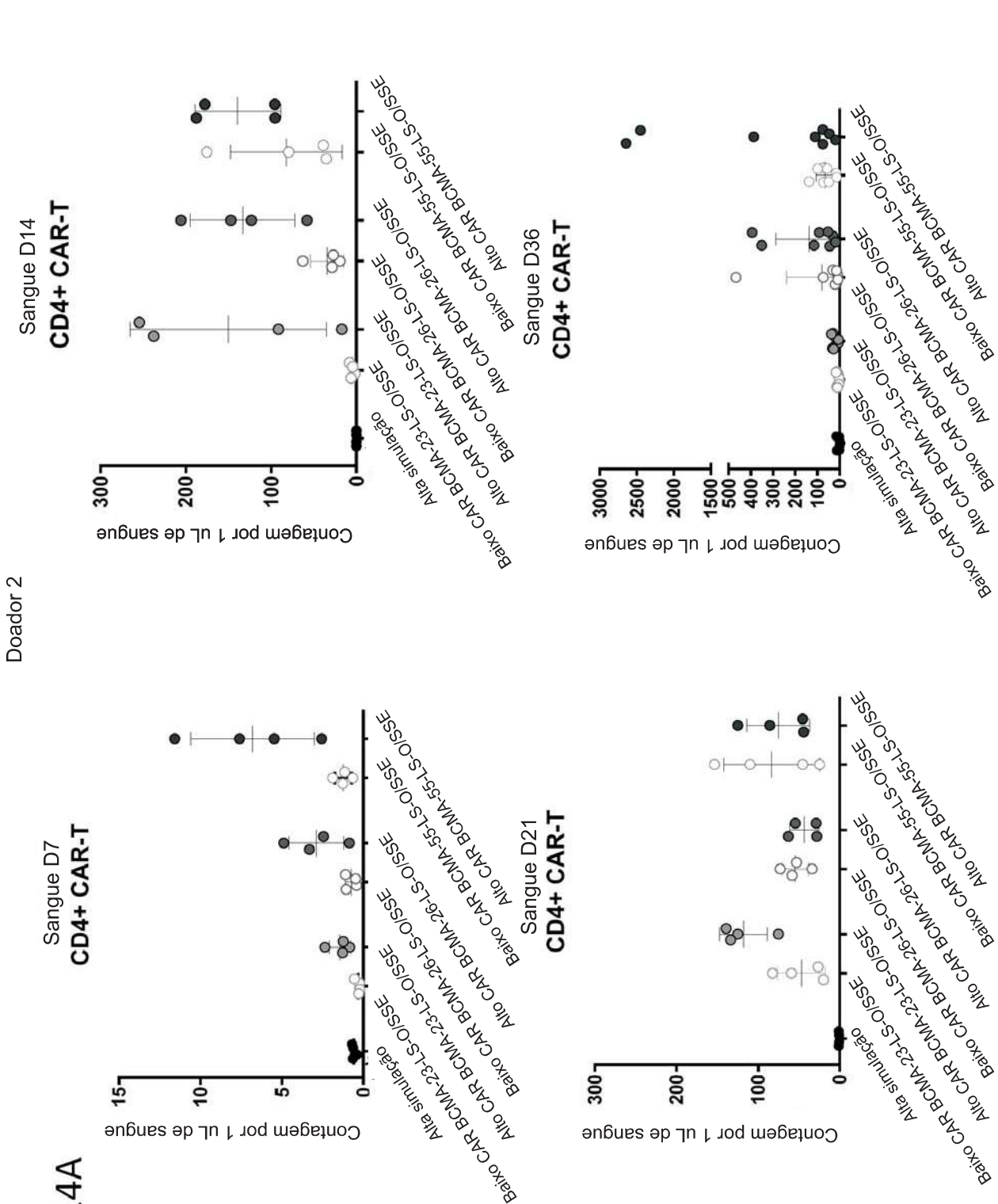

Doador 2
Sangue D7
CD4+ CAR-T
Sangue D14
CD4+ CAR-T
Sangue D21
CD4+ CAR-T
Sangue D36
CD4+ CAR-T
Contagem por 1 uL de sangue
Alta simulação
Baixo CAR BCMA-23-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-23-LS-O/SSE
Baixo CAR BCMA-26-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-26-LS-O/SSE
Baixo CAR BCMA-55-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-55-LS-O/SSE

FIG. 14B

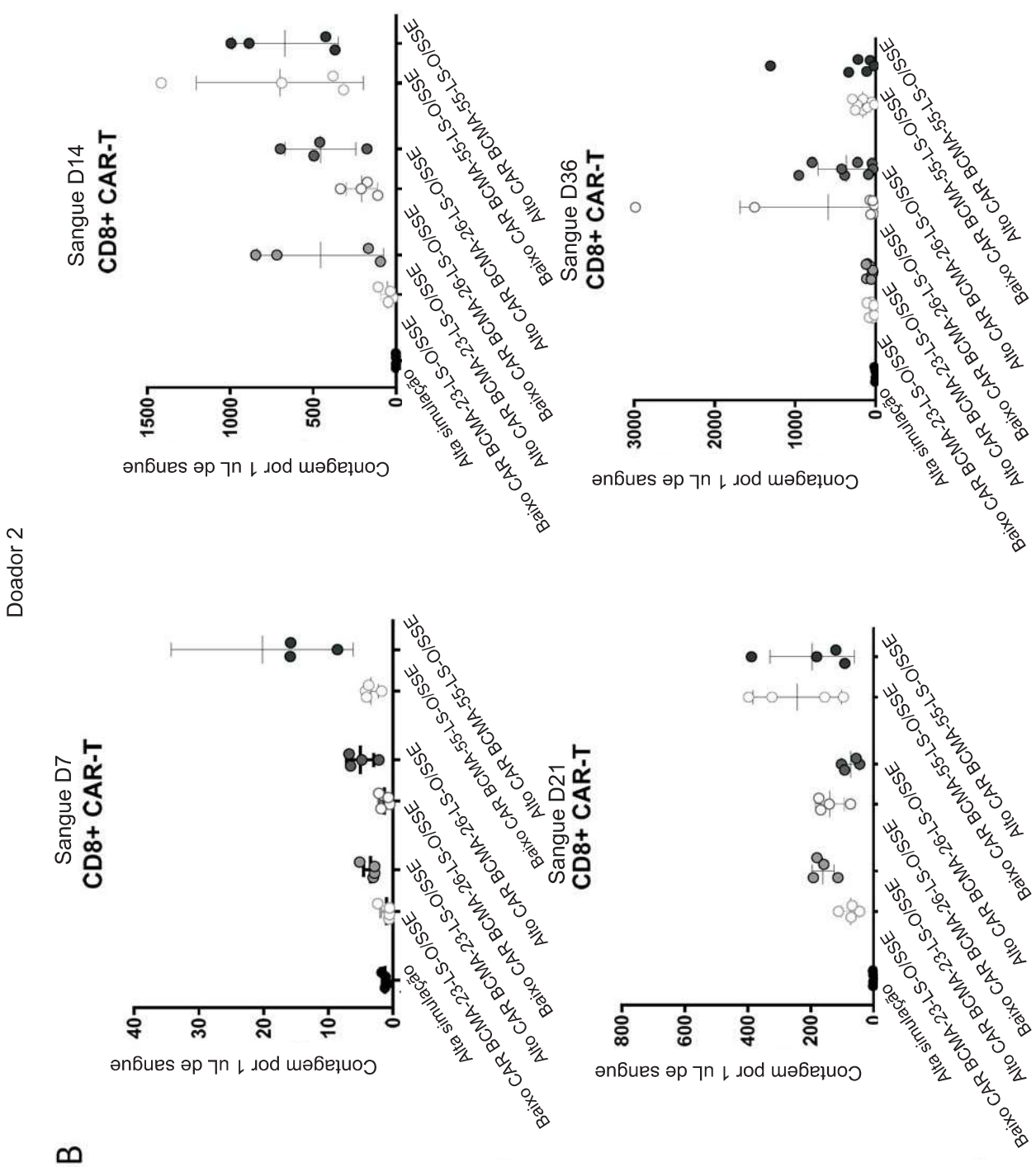

Doador 2
Sangue D7
CD8+ CAR-T
Sangue D14
CD8+ CAR-T
Sangue D21
CD8+ CAR-T
Sangue D36
CD8+ CAR-T
Contagem por 1 uL de sangue
Alta simulação
Baixo CAR BCMA-23-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-23-LS-O/SSE
Baixo CAR BCMA-26-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-26-LS-O/SSE
Baixo CAR BCMA-55-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-55-LS-O/SSE

FIG. 15A

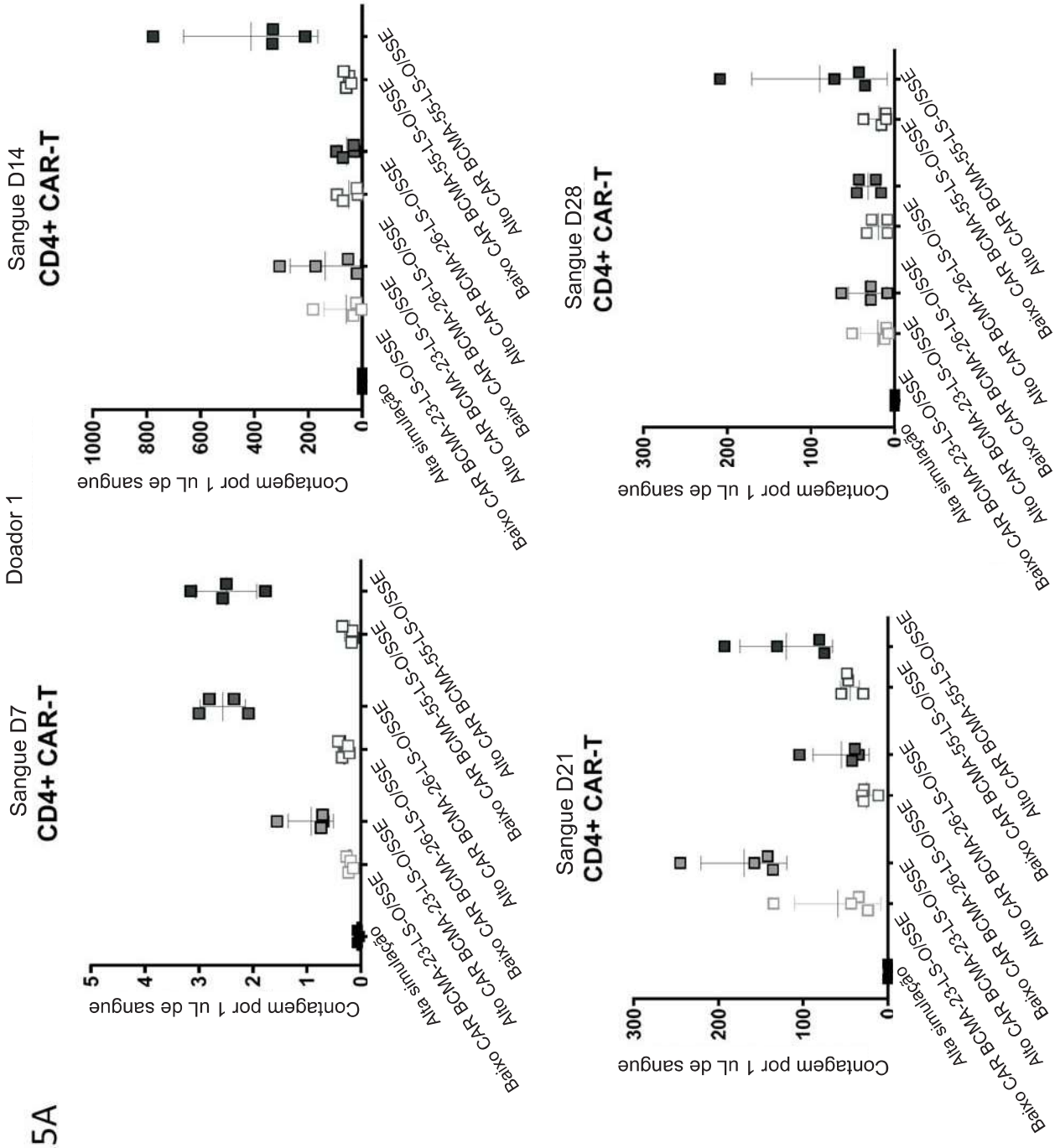

Doador 1
Sangue D7
CD4+ CAR-T
Sangue D14
CD4+ CAR-T
Sangue D21
CD4+ CAR-T
Sangue D28
CD4+ CAR-T
Contagem por 1 uL de sangue
Alta simulação
Baixo CAR BCMA-23-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-23-LS-O/SSE
Baixo CAR BCMA-26-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-26-LS-O/SSE
Baixo CAR BCMA-55-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-55-LS-O/SSE

FIG. 15B

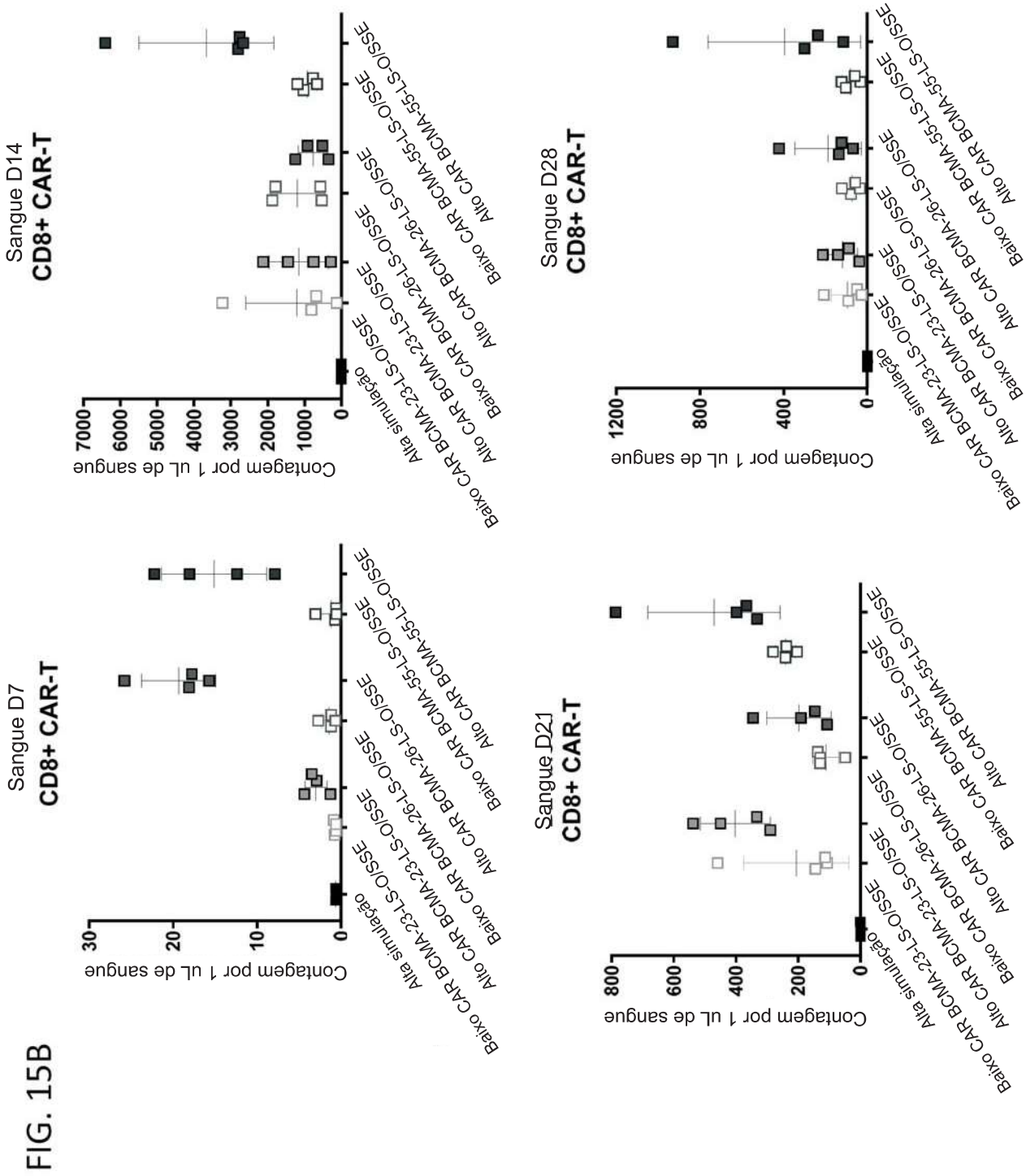

Sangue D7
CD8+ CAR-T
Contagem por 1 uL de sangue
0
10
20
30
Alta simulação
Baixo CAR BCMA-23-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-23-LS-O/SSE
Baixo CAR BCMA-26-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-26-LS-O/SSE
Baixo CAR BCMA-55-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-55-LS-O/SSE
Sangue D14
CD8+ CAR-T
Contagem por 1 uL de sangue
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
Alta simulação
Baixo CAR BCMA-23-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-23-LS-O/SSE
Baixo CAR BCMA-26-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-26-LS-O/SSE
Baixo CAR BCMA-55-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-55-LS-O/SSE
Sangue D21
CD8+ CAR-T
Contagem por 1 uL de sangue
0
200
400
600
800
Alta simulação
Baixo CAR BCMA-23-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-23-LS-O/SSE
Baixo CAR BCMA-26-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-26-LS-O/SSE
Baixo CAR BCMA-55-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-55-LS-O/SSE
Sangue D28
CD8+ CAR-T
Contagem por 1 uL de sangue
0
400
800
1200
Alta simulação
Baixo CAR BCMA-23-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-23-LS-O/SSE
Baixo CAR BCMA-26-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-26-LS-O/SSE
Baixo CAR BCMA-55-LS-O/SSE
Alto CAR BCMA-55-LS-O/SSE

FIG. 16A

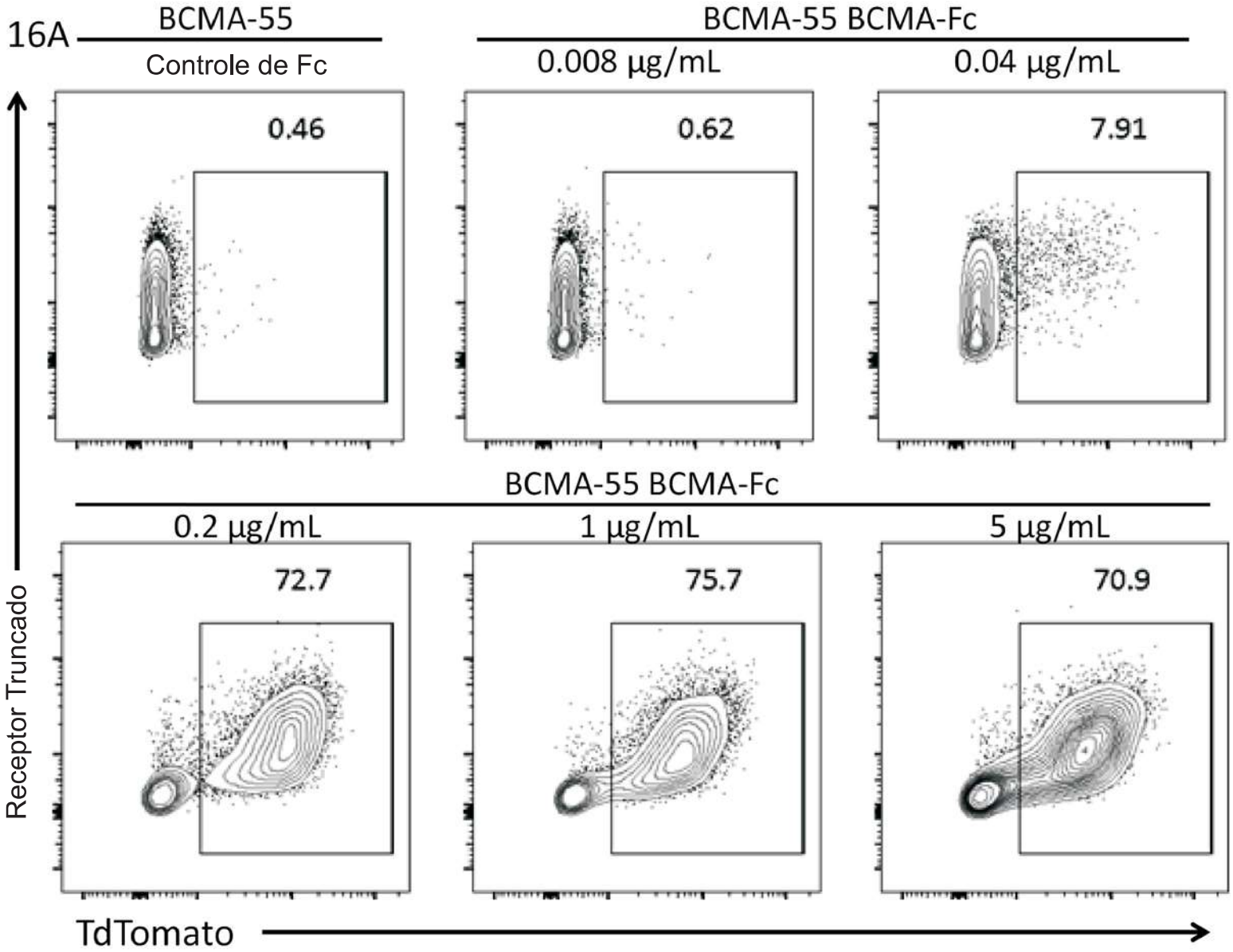

BCMA-55
Controle de Fc
BCMA-55 BCMA-Fc
0.008 µg/mL
0.04 µg/mL
0.46
0.62
7.91
BCMA-55 BCMA-Fc
0.2 µg/mL
1 µg/mL
5 µg/mL
72.7
75.7
70.9
Receptor Truncado
TdTomato

FIG. 16B

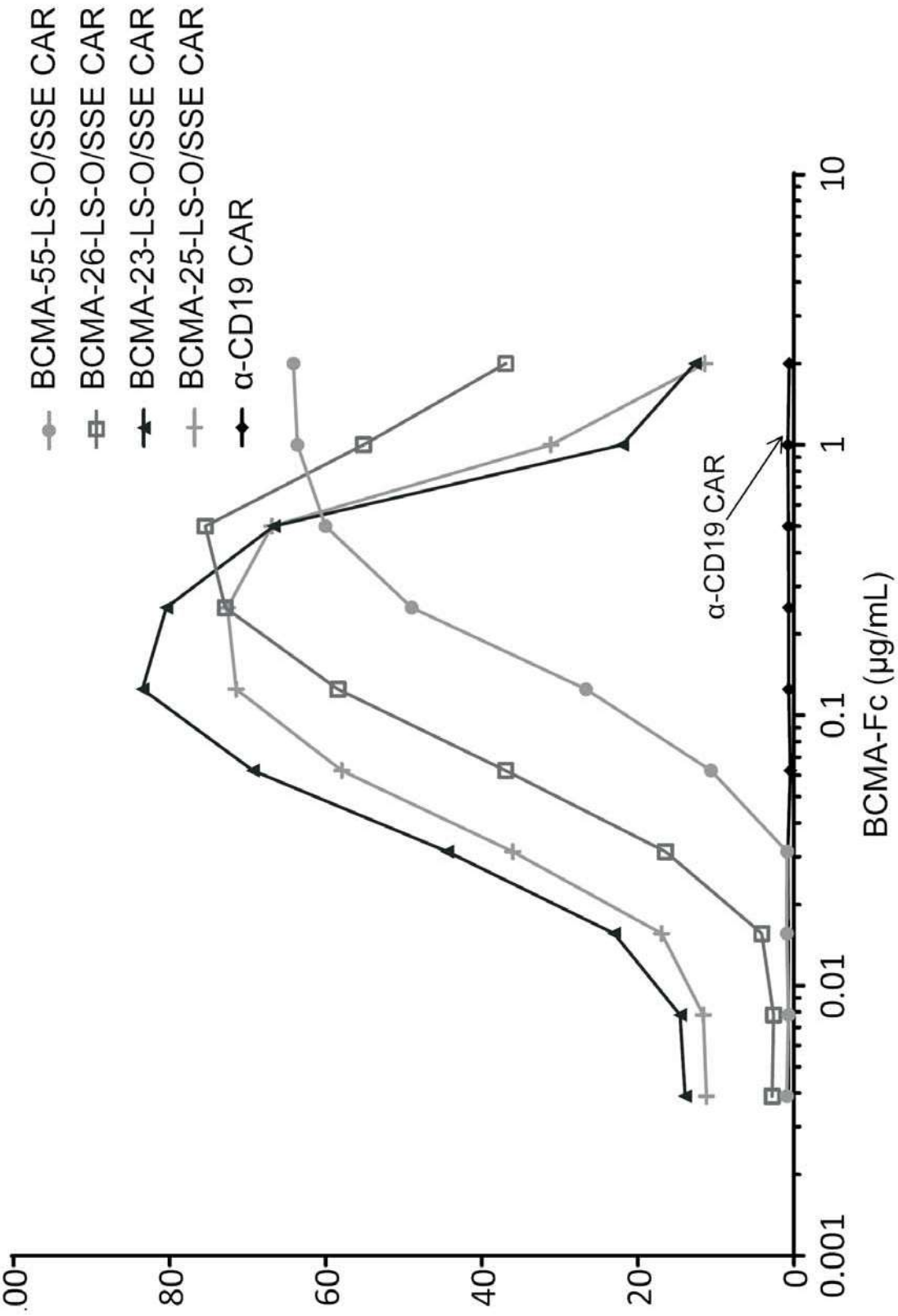

BCMA-55-LS-O/SSE CAR
BCMA-26-LS-O/SSE CAR
BCMA-23-LS-O/SSE CAR
BCMA-25-LS-O/SSE CAR
α-CD19 CAR
α-CD19 CAR
% de tdTomato+ (percentual de células receptor+ truncadas)
0
20
40
60
80
100
0.001
0.01
0.1
1
10
BCMA-Fc (µg/mL)

FIG. 17

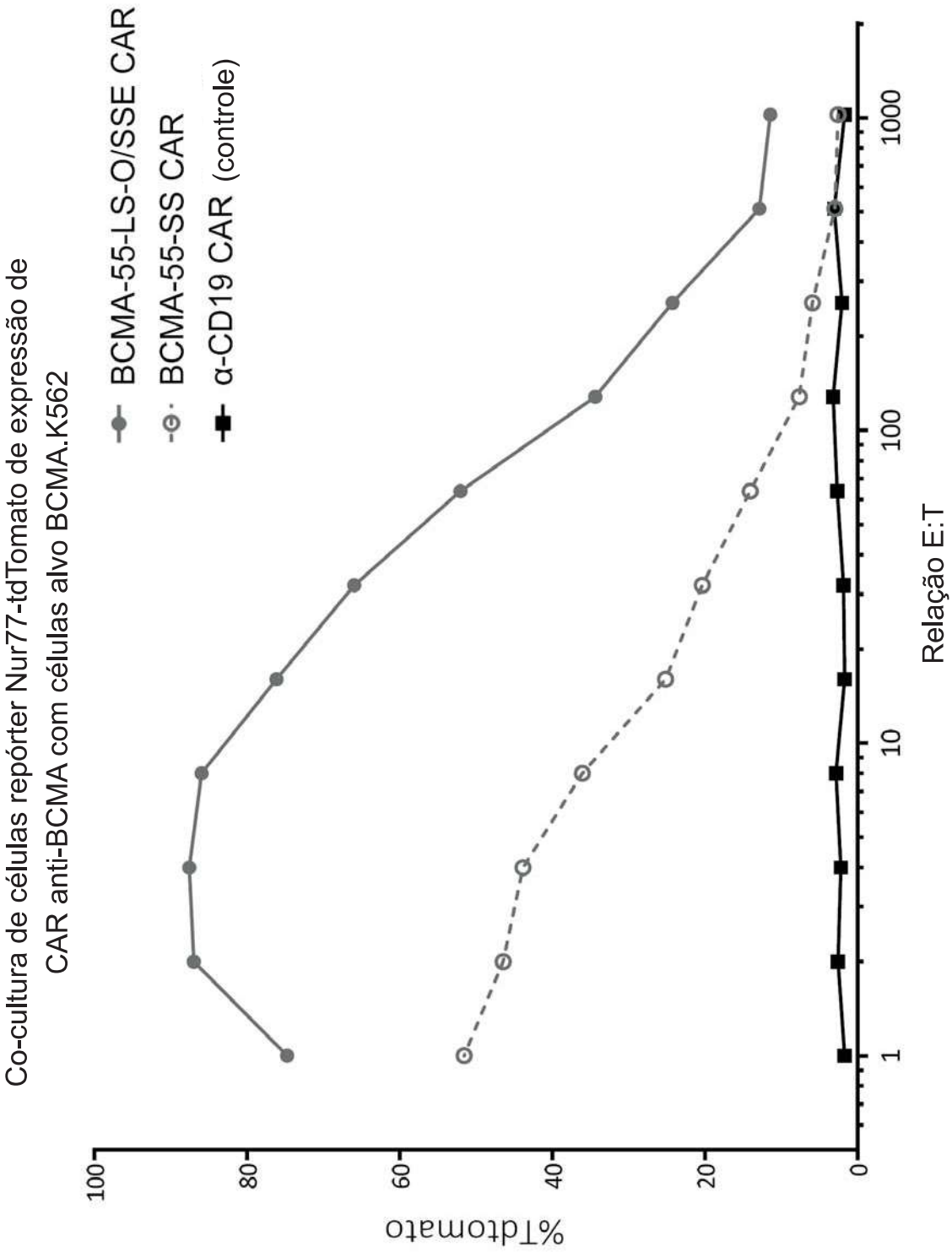
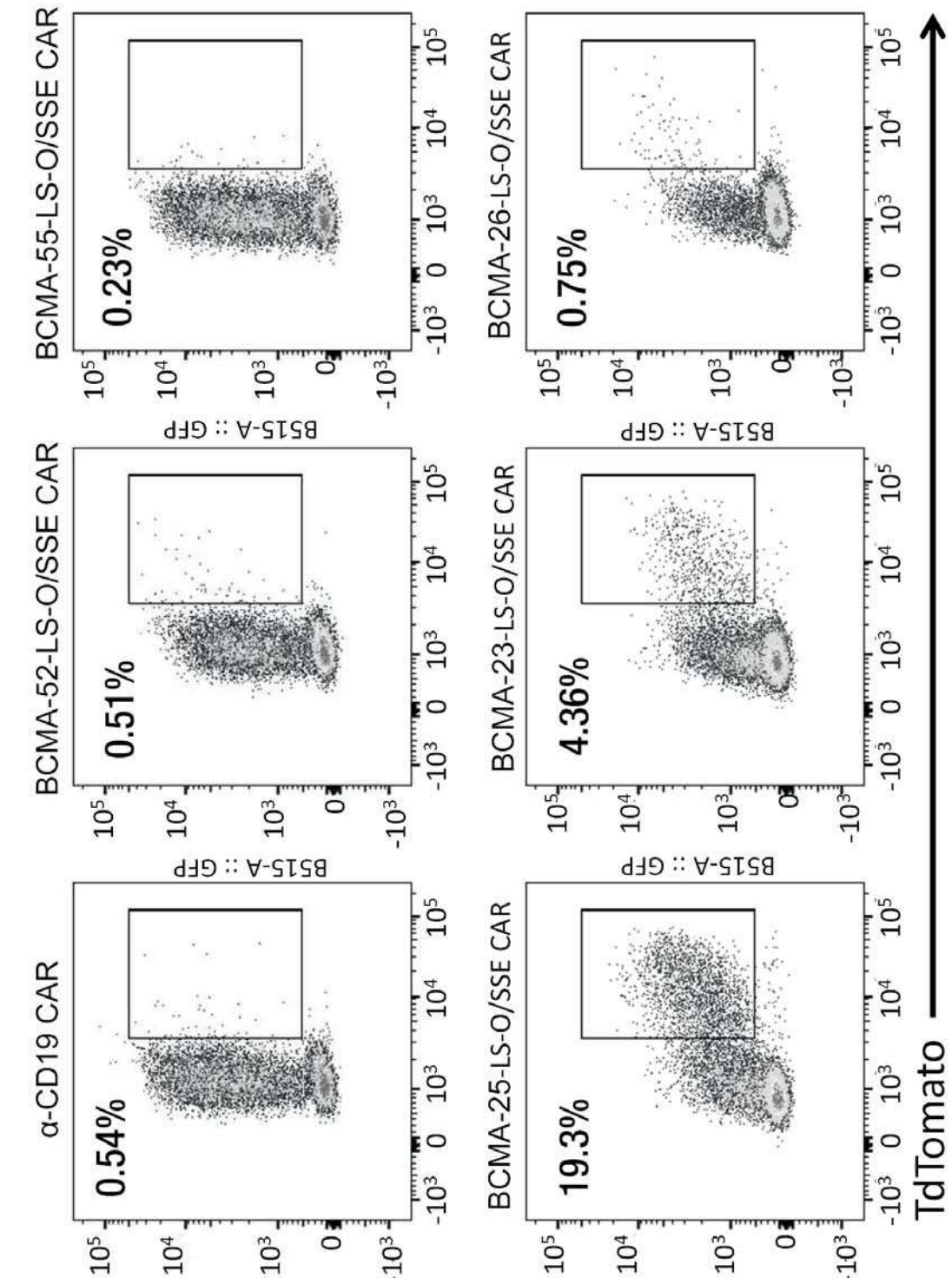

Co-cultura de células repórter Nur77-tdTomato de expressão de CAR anti-BCMA com células alvo BCMA.K562
BCMA-55-LS-O/SSE CAR
BCMA-55-SS CAR
α-CD19 CAR (controle)
%Tdtomato
100
80
60
40
20
0
1
10
100
1000
Relação E:T

FIG. 18


α-CD19 CAR
0.54%
BCMA-52-LS-O/SSE CAR
0.51%
BCMA-55-LS-O/SSE CAR
0.23%
BCMA-25-LS-O/SSE CAR
19.3%
BCMA-23-LS-O/SSE CAR
4.36%
BCMA-26-LS-O/SSE CAR
0.75%
B515-A :: GFP
GFP
TdTomato

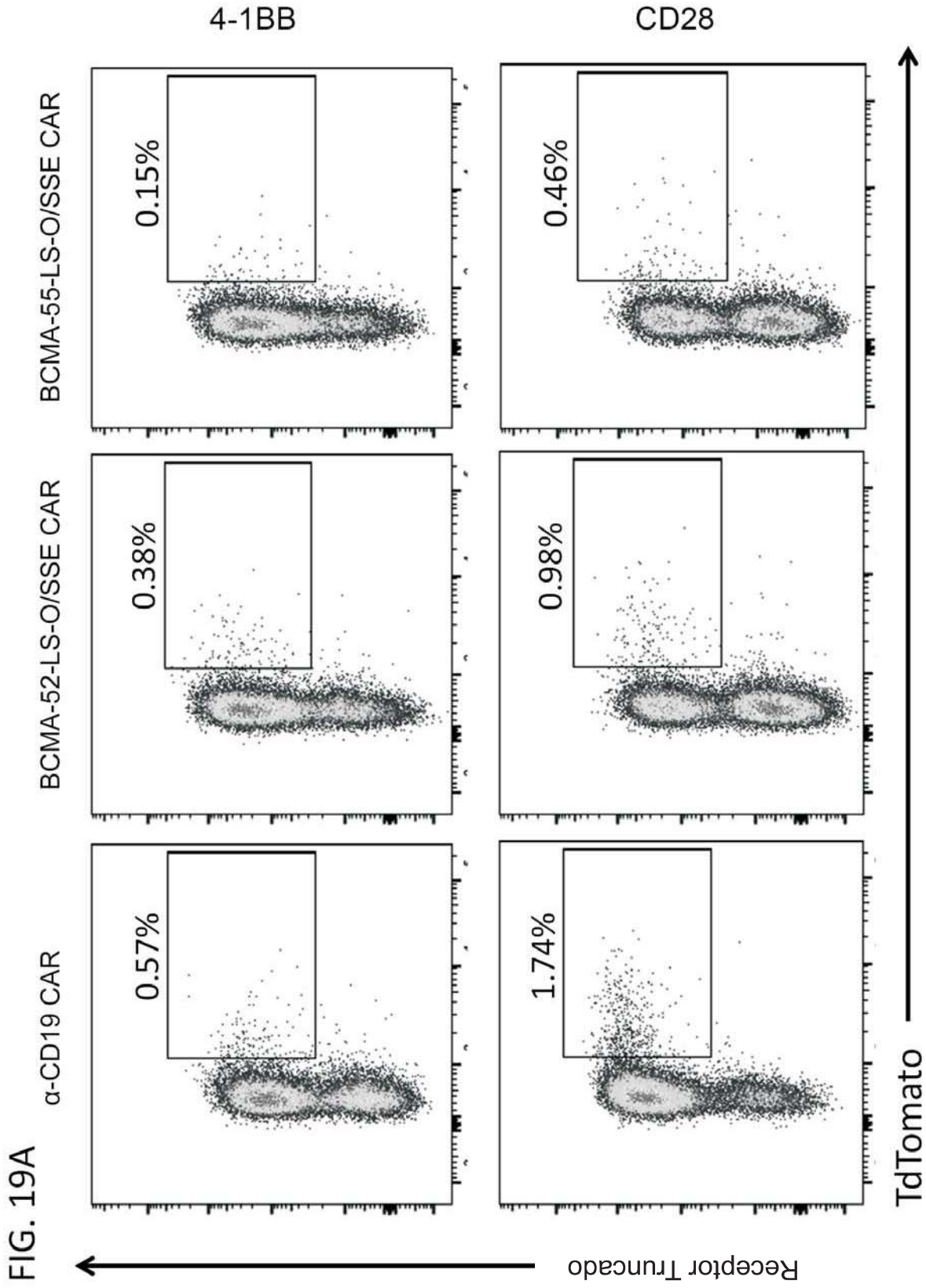

4-1BB
CD28
BCMA-55-LS-O/SSE CAR
BCMA-52-LS-O/SSE CAR
α-CD19 CAR
0.15%
0.46%
0.38%
0.98%
0.57%
1.74%
Receptor Truncado
TdTomato

FIG. 19A

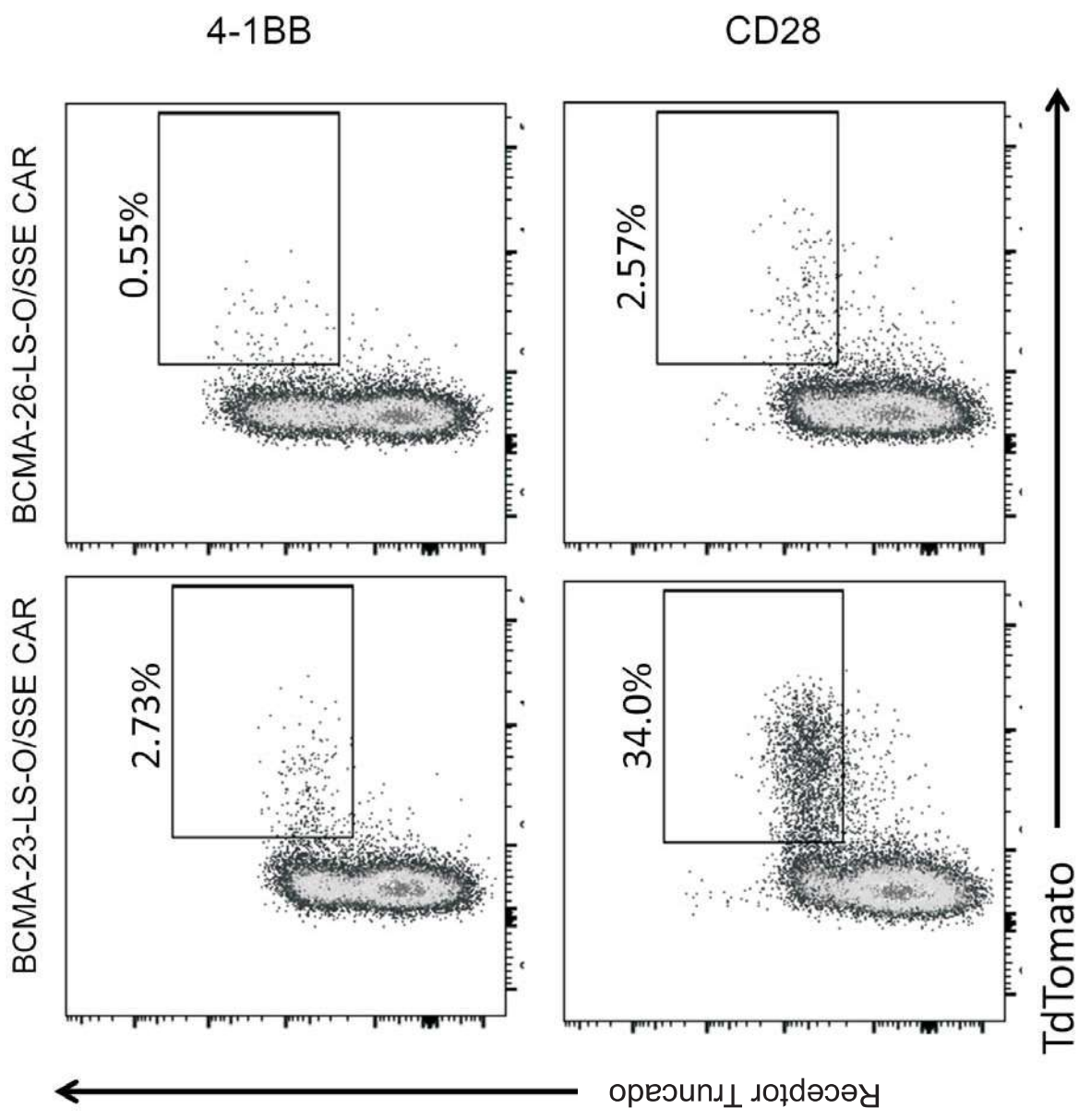

4-1BB
CD28
BCMA-26-LS-O/SSE CAR
BCMA-23-LS-O/SSE CAR
0.55%
2.57%
2.73%
34.0%
Receptor Truncado
TdTomato

FIG. 19B

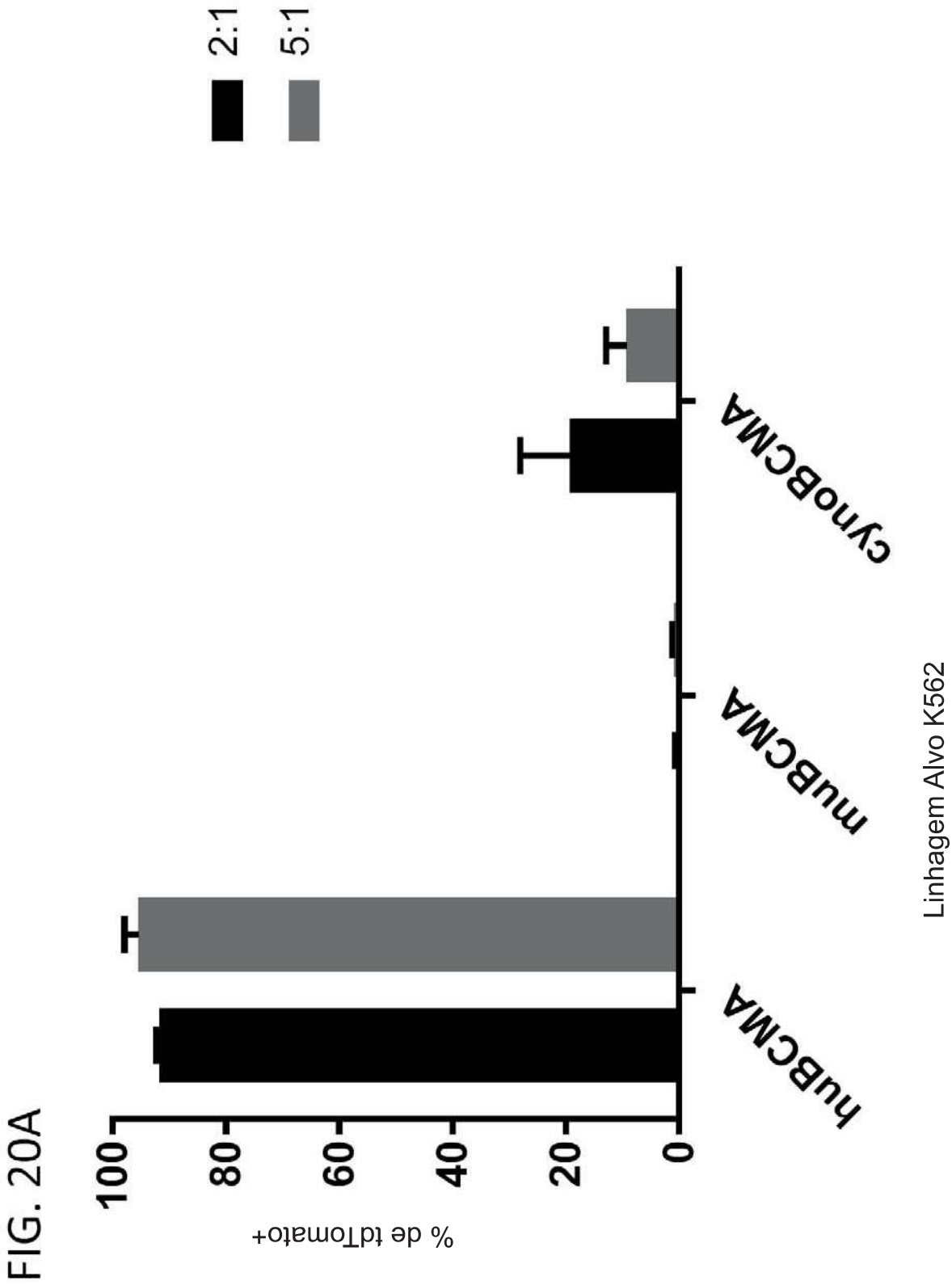

2:1
5:1
100
80
60
40
20
0
% de tdTomato+
huBCMA
muBCMA
cynoBCMA
Linhagem Alvo K562

FIG. 20A

FIG. 20C

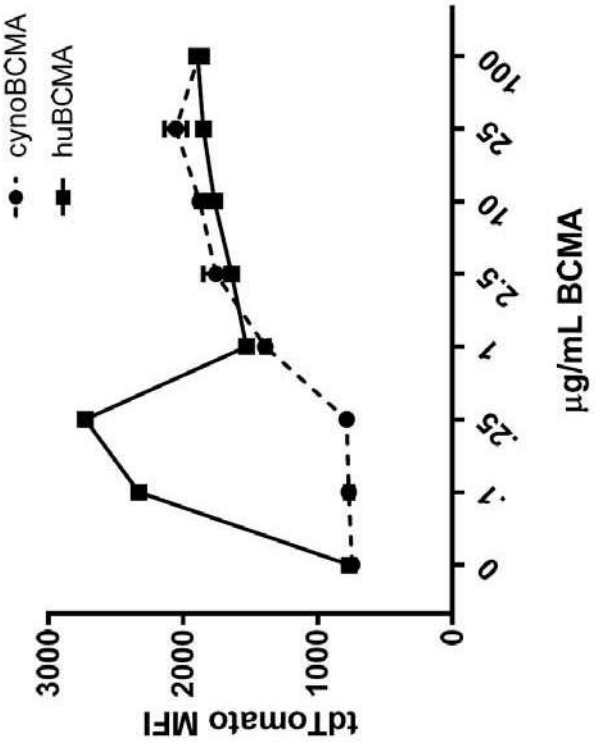


FIG. 20B

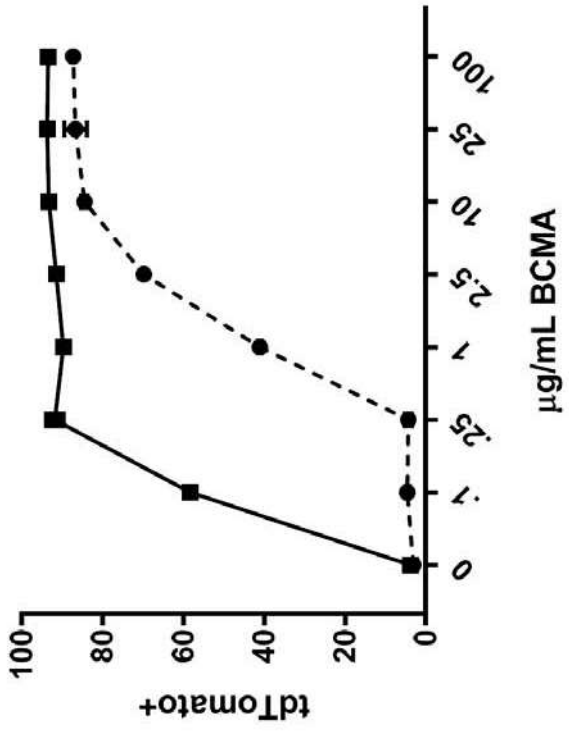


FIG. 21A

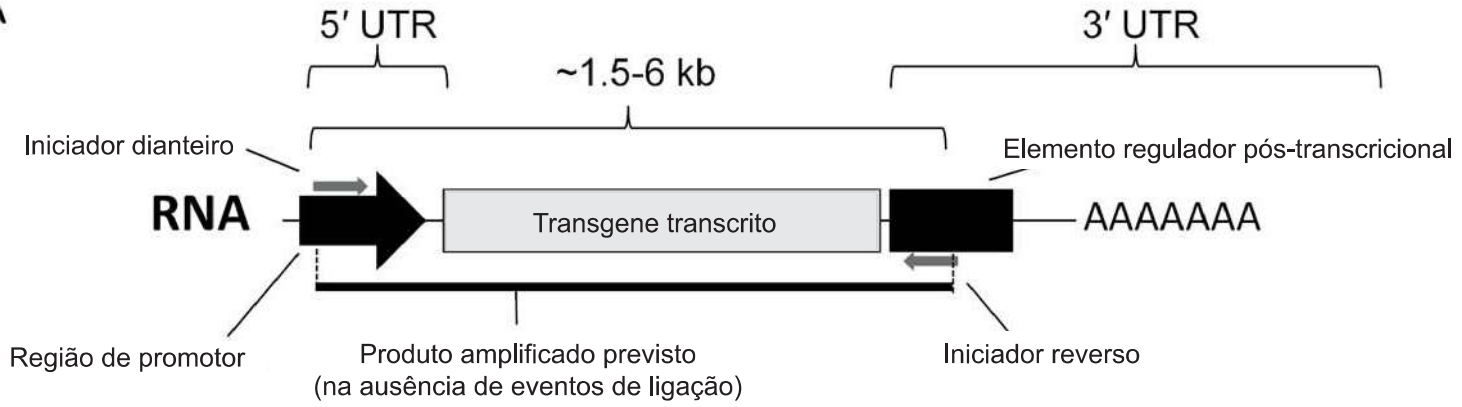


FIG. 21B

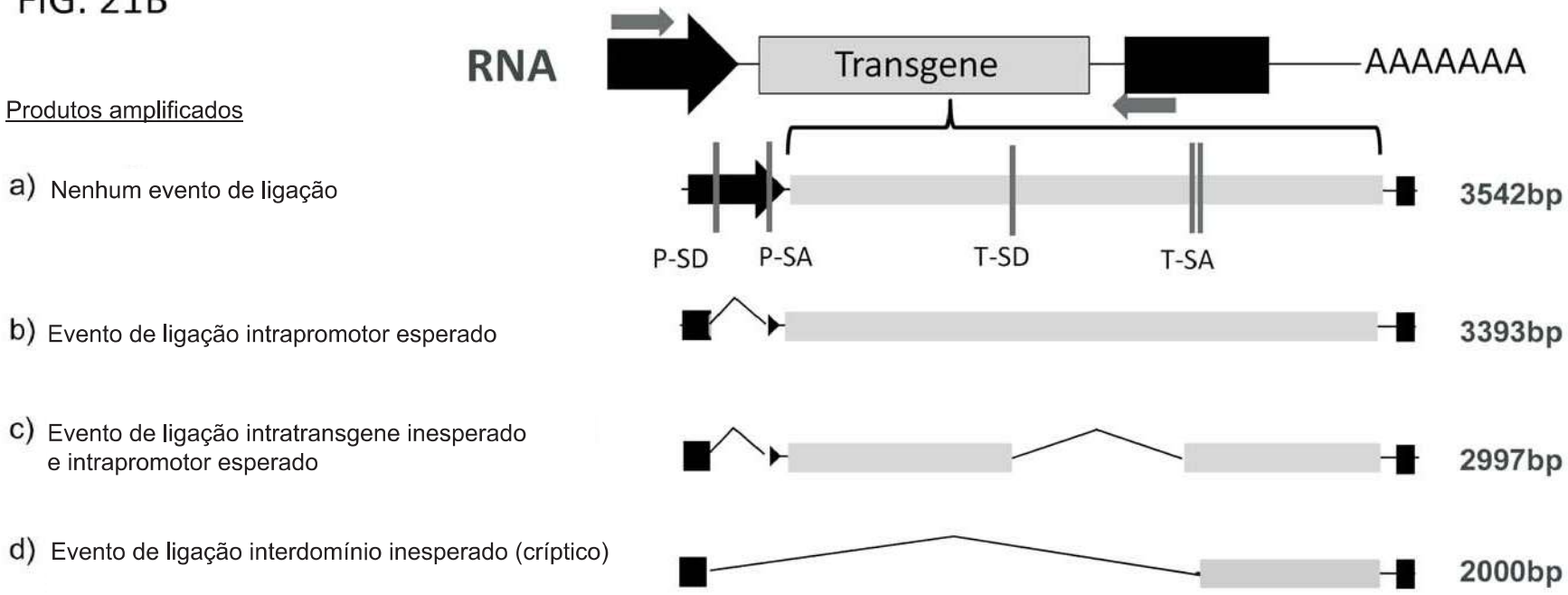
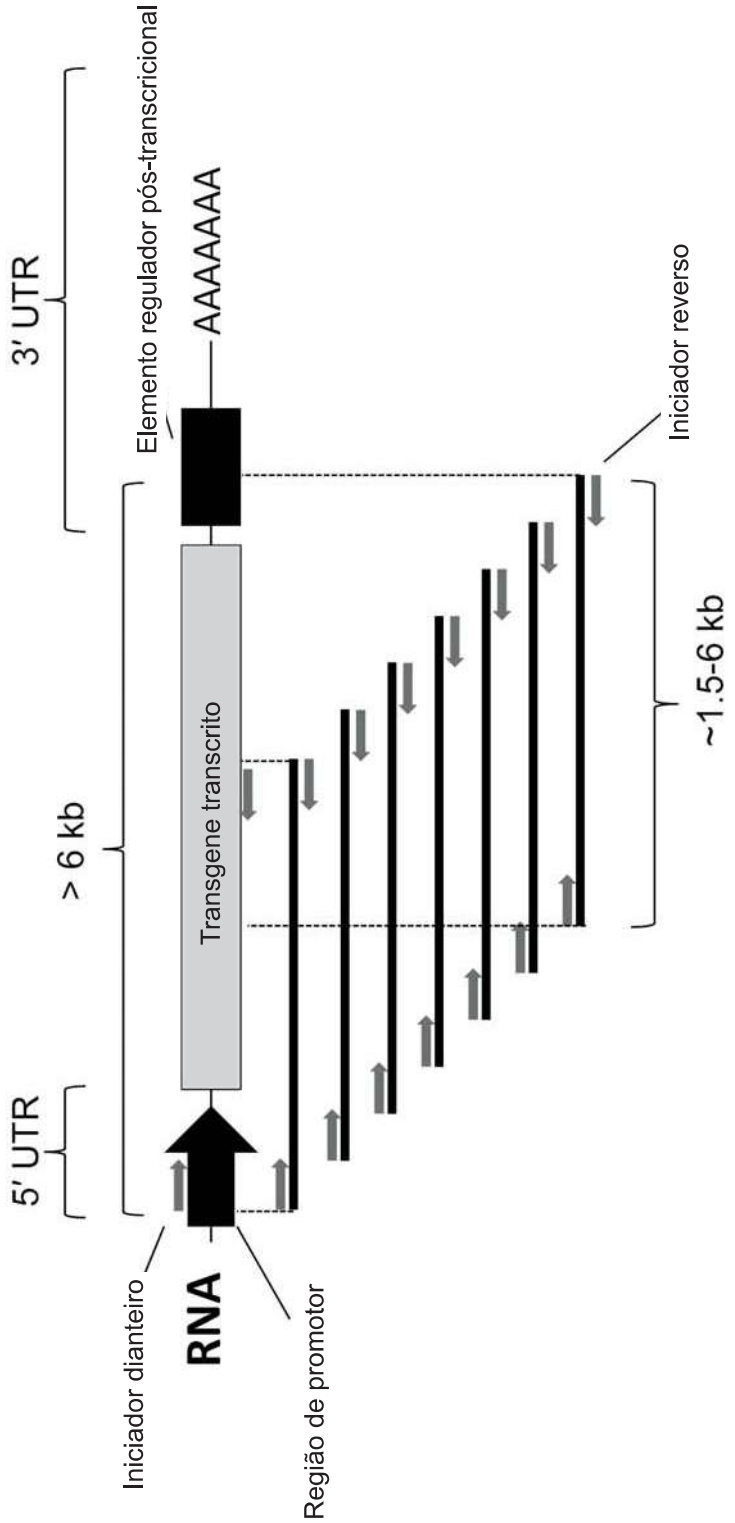


FIG. 21C


5' UTR
3' UTR
> 6 kb
Elemento regulador pós-transcricional
AAAAAAA
Transgene transcrito
Iniciador dianteiro
RNA
Região de promotor
Iniciador reverso
~1.5-6 kb

RESUMO

Patente de Invenção: **"RECEPTORES DE ANTÍGENOS QUIMÉRICOS ESPECÍFICOS PARA ANTÍGENOS DE MATURAÇÃO DE CÉLULAS B (BCMA)".**

A presente invenção refere-se a receptores de antígenos quiméricos (CARs) que compreendem um domínio de ligação ao BCMA extracelular, em particular um scFv. O CAR também compreende um espaçador de pelo menos 125 aminoácidos no comprimento, um domínio de transmembrana, e uma região de sinalização. Pode da mesma forma incluir um domínio coestimulador intracelular. Da mesma forma são fornecidos células geneticamente construídas que expressam os CARs e usos dos mesmos como na terapia de células adotivas.