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

(21) BR 112020008939-7 A2

(22) Data do Depósito: 14/11/2018

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

(54) Título: TERAPIAS DE CÉLULAS IMUNES MULTIFUNCIONAIS

(51) Int. Cl.: A61K 38/00; C07K 14/00.

(30) Prioridade Unionista: 10/08/2018 US 62/717.165; 14/11/2017 US 62/585.770.

(71) Depositante(es): ARCELLX, INC..

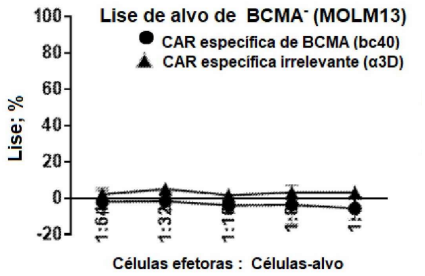
(72) Inventor(es): DAVID M. HILBERT; JEFFREY S. SWERS; DAVID W. LAFLEUR.

(86) Pedido PCT: PCT US2018060902 de 14/11/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/099440 de 23/05/2019

(85) Data da Fase Nacional: 05/05/2020

(57) Resumo: Trata-se de composições à base de receptor de antígeno quimérico multifuncional (CAR) e seu uso em direcionamento de respostas imunes a células alvo. As composições têm usos que incluem tratar distúrbios hiperproliferativos, como câncer. Os métodos fornecidos incluem geralmente o uso de uma célula de CAR em combinação com um adaptador. O adaptador confere a capacidade para modular, alterar, e/ou redirecionar a célula de resposta imune mediada por CAR in vitro e in vivo. Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende uma modificação genética para reduzir ou eliminar a expressão de um determinante antigênico alvejado.



“TERAPIAS DE CÉLULAS IMUNES MULTIFUNCIONAIS”

FUNDAMENTOS

[001] A transferência adotiva de células T geneticamente modificadas é um tratamento inovador que evolui rapidamente para o câncer. As células T geneticamente modificadas por receptor do antígeno quimérico (CAR) são fármacos renováveis com a capacidade para conferir imunidade funcional sustentada. A eficácia clínica tem sido demonstrada com T de CAR de CD19 numa gama de cânceres hematológicos e dados clínicos iniciais encorajadores foram reportados para a outra T de CAR geneticamente modificada em tumores sólidos. No entanto, desafios significativos devem ser atendidos antes que a tecnologia CAR possa realizar mais plenamente o seu potencial substancial.

[002] Ensaios clínicos atuais com células T de CAR observam uma elevada incidência de recaída num ano ou menos, devido à incapacidade das células T de CAR de solucionar a fuga de antígeno e a heterogeneidade inerente ao câncer ou tumor fenótipo. Além disso, as tecnologias atuais de CAR não são adaptáveis a tais alterações no câncer ou fenótipo tumoral. Em tumores sólidos, por exemplo, as tecnologias atuais de CAR exibem uma eficácia limitada devido à heterogeneidade de alvo do tumor e a incapacidade d células T de CAR se reprogramarem para reconhecer um conjunto expandido de alvos antigênicos expressos ao longo do tempo. Além de melhorar a durabilidade e sustentabilidade das respostas clínicas, outros impedimentos fundamentais para o uso das tecnologias com base em célula de CAR incluem o tempo necessário para gerar células T de CAR, e a especificidade subideal, a eficácia e segurança de células de CAR para utilização em cânceres além de leucemia. Por conseguinte, existe uma necessidade de tecnologia com base em CAR que fornecem multiespecificidade de alvo simultânea e/ou sequencial e a capacidade de modular, alterar ou redirecionar respostas imunes mediadas por células de CAR in vivo.

[003] O transplante de medula óssea (TMO) e transplante de

células-tronco hematopoiéticas (HSCT) mantêm a promessa de correção de qualquer doença sanguínea ou imunológica. Czechowicz et al., Blood 128 (22): 493 (2016). Apesar do seu enorme potencial, o uso clínico de TMO e HSCT permanece bastante limitado, em parte, devido aos riscos graves de segurança e toxicidade associados com doses elevadas de regimes de condicionamento de quimioterapia/irradiação atuais para preparar os pacientes para transplante e enxerto de HSC de doador subsequente. As toxicidades mais comuns experimentadas pelos pacientes incluem neutropenia, infecções, anemia, mucosite, infertilidade, danos nos órgãos em especial no compartimento da medula óssea e malignidades secundárias. A eliminação completa desses regimes de condicionamento tóxicos iria melhorar drasticamente o perfil de segurança de TMO e HSCT e expandir as aplicações potenciais para incluir muitos mais distúrbios hematológicos não malignos, uma grande variedade de distúrbios autoimunes, bem como facilitar o transplante de órgãos sólidos. Por conseguinte, existe uma necessidade do desenvolvimento de regimes de condicionamento aprimorados que limitam ou eliminam as toxicidades associadas com doses elevadas de quimioterapia/radiação atuais e ao mesmo tempo tratar de modo eficaz o estado da doença subjacente.

BREVE SUMÁRIO

[004] São aqui proporcionadas composições com base em receptor do antígeno quimérico (CAR) multifuncionais e a sua utilização em direcionar respostas imunes uma célula-alvo. As composições têm utilizações que incluem o tratamento de distúrbios hiperproliferativas, como câncer. Os métodos fornecidos geralmente incluem a utilização de uma célula de CAR em combinação com um adaptador. O adaptador confere a capacidade de modular, alterar, e/ou redirecionar a resposta imune mediada por célula de CAR in vitro e in vivo.

[005] A presente divulgação se refere a composições que compreendem: (a) uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende um domínio de ligação determinante

antigênico (ADBD), e (b) uma proteína solúvel (um “adaptador”), que compreende (i) um determinante antigênico (AD) e (ii) e um ADBD. A presente divulgação também proporciona métodos para matar uma célula-alvo com as composições aqui proporcionadas, incluindo aplicações terapêuticas das composições aqui proporcionadas.

[006] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona uma composição compreendendo: (a) uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um ADBD que se liga a um primeiro AD numa célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) um adaptador que compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo.

[007] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona uma composição compreendendo: (a) uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um ADBD que se liga a um primeiro AD numa célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) um adaptador que compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa segunda célula-alvo.

[008] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona uma composição compreendendo: (a) uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um ADBD que é um domínio de ligação a arcabouço alternativo (ASBD) que se liga a um primeiro AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) um adaptador que compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa célula-alvo.

[009] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona uma composição compreendendo: (a) uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um ADBD que se liga a um primeiro AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) um adaptador que compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que compreende um ASBD que se liga a um segundo AD numa célula-alvo.

[010] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona uma composição compreendendo: (a) uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um ADBD que se liga a um primeiro AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) um adaptador que compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um domínio D que se liga a um segundo AD numa célula-alvo.

[011] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona uma composição compreendendo: (a) uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um domínio D que se liga a um primeiro AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) um adaptador que compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa célula-alvo.

[012] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona uma composição compreendendo: (a) uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um primeiro domínio D que se liga a um primeiro AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) um adaptador que compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um segundo domínio D que se liga a um segundo AD numa célula-alvo.

[013] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para matar uma célula-alvo compreendendo contatar uma composição compreendendo uma célula-alvo com um adaptador, em que (a) a composição compreende a célula-alvo que compreende adicionalmente uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um ADBD que se liga a um primeiro AD na referida célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo.

[014] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para matar uma ou mais células-alvo compreendendo contatar uma composição compreendendo uma primeira célula-alvo com um adaptador, em que (a) a composição compreende a célula-alvo que compreende

adicionalmente uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um ADBD que se liga a um primeiro AD na primeira referida célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa segunda célula-alvo.

[015] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para matar uma célula-alvo compreendendo contatar uma composição compreendendo uma célula-alvo com um adaptador, em que (a) a composição compreende a célula-alvo que compreende adicionalmente uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga a um primeiro AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo.

[016] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para matar uma célula-alvo compreendendo contatar uma composição compreendendo uma célula-alvo com um adaptador, em que (a) a composição compreende a célula-alvo que compreende adicionalmente uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um ADBD que se liga a um primeiro AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que é um ASBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo.

[017] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para matar uma célula-alvo compreendendo contatar uma composição compreendendo uma célula-alvo com uma célula que expressa um CAR, em que (a) um primeiro AD está presente na célula-alvo; (b) a composição compreende a primeira célula-alvo que compreende adicionalmente um adaptador que compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na célula-alvo; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na célula-alvo ou o adaptador, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular

[018] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para matar uma ou mais células-alvo compreendendo contatar uma composição compreendendo uma célula-alvo com uma célula que expressa um CAR, em que (a) um primeiro AD está presente na primeira célula-alvo; (b) a composição que compreende a primeira célula-alvo compreende adicionalmente uma segunda célula-alvo e um adaptador que compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa segunda célula-alvo; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na primeira célula-alvo ou o adaptador, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[019] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para matar uma célula-alvo compreendendo contatar uma composição compreendendo uma célula-alvo com uma célula que expressa um CAR, em que (a) um primeiro AD é presente na célula-alvo; (b) a composição compreendendo a célula-alvo compreende adicionalmente um adaptador compreendendo (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na referida célula-alvo e (ii) um segundo AD; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[020] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para matar uma célula-alvo compreendendo contatar uma composição compreendendo uma célula-alvo com uma célula que expressa um CAR, em que (a) um primeiro AD está presente na célula-alvo; (b) a composição compreendendo a célula-alvo compreende adicionalmente um adaptador compreendendo (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao referido primeiro AD na referida célula-alvo e (ii) um segundo AD; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[021] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para distribuir uma resposta imune a uma célula-alvo compreendendo

contatar uma composição compreendendo uma célula-alvo com um adaptador, em que (a) a composição compreende a célula-alvo que compreende adicionalmente uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um ADBD que se liga a um primeiro AD na referida célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo.

[022] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para para distribuir uma resposta imune a uma ou mais células-alvo compreendendo contatar uma composição compreendendo uma primeira célula-alvo com um adaptador, em que (a) a composição compreende a célula-alvo que compreende adicionalmente uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um ADBD que se liga a um primeiro AD na primeira referida célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa segunda célula-alvo.

[023] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para distribuir uma resposta imune a uma célula-alvo compreendendo contatar uma composição compreendendo uma célula-alvo com um adaptador, em que (a) a composição compreende a célula-alvo que compreende adicionalmente uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga a um primeiro AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo.

[024] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para distribuir uma resposta imune a uma célula-alvo compreendendo contatar uma composição compreendendo uma célula-alvo com um adaptador, em que (a) a composição compreende a célula-alvo que compreende adicionalmente uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende

(i) um ADBD que se liga a um primeiro AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que é um ASBD se liga a um segundo AD na referida célula-alvo.

[025] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para distribuir uma resposta imune para uma célula-alvo compreendendo contatar uma composição compreendendo uma célula-alvo com um CAR, em que (a) um primeiro AD está presente na célula-alvo; (b) a composição compreendendo a primeira célula-alvo compreende adicionalmente um adaptador compreendendo (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na célula-alvo; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na célula-alvo ou o adaptador, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[026] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para distribuir uma resposta imune a uma ou mais células-alvo compreendendo contatar uma composição compreendendo uma célula-alvo com uma célula que expressa um CAR, em que (a) um primeiro AD está presente na primeira célula-alvo; (b) a composição que compreende a primeira célula-alvo compreende adicionalmente uma segunda célula-alvo e um adaptador que compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa segunda célula-alvo; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na primeira célula-alvo ou o adaptador, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[027] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para distribuir uma resposta imune a uma célula-alvo compreendendo contatar uma composição compreendendo uma célula-alvo com um CAR, em que (a) um primeiro AD está presente na célula-alvo; (b) a composição compreendendo a célula-alvo compreende adicionalmente um adaptador compreendendo (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na referida célula-alvo e (ii) um segundo AD; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que é

um ASBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[028] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para matar uma célula-alvo compreendendo contatar uma composição compreendendo uma célula-alvo com uma célula que expressa um CAR, em que (a) um primeiro determinante antigênico (AD) está presente na célula-alvo; (b) a composição compreendendo a célula-alvo compreende adicionalmente um adaptador compreendendo (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao referido primeiro AD na referida célula-alvo e (ii) um segundo AD; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[029] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para matar uma célula-alvo num paciente compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que (a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um ADBD que se liga a um primeiro AD na referida célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo.

[030] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para redirecionar a morte de célula-alvo num paciente compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que (a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um ADBD que se liga a um primeiro AD numa primeira célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa segunda célula-alvo.

[031] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para matar uma célula-alvo num paciente compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que (a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um ADBD que é um

ASBD que se liga a um primeiro AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo.

[032] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para matar uma célula-alvo num paciente compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que (a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um ADBD que se liga a um primeiro AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que é um ASBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo.

[033] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para matar uma célula-alvo num paciente compreendendo administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente, em que (a) um primeiro AD e um segundo AD estão presentes na célula-alvo; (b) o paciente foi tratado com um adaptador compreendendo (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga ao referido segundo AD na referida célula-alvo; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na célula-alvo ou o adaptador, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[034] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para direcionar morte de célula-alvo num paciente compreendendo administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente, em que (a) o paciente foi tratado com um adaptador compreendendo (i) um primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na célula-alvo; e (b) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD no adaptador, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[035] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para matar uma célula-alvo num paciente compreendendo administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente, em que (a) um primeiro AD está presente na célula-alvo; (b) o paciente foi tratado com um adaptador compreendendo (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na referida

célula-alvo e (ii) um segundo AD; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[036] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para matar uma célula-alvo num paciente compreendendo administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente, em que (a) um primeiro AD está presente na célula-alvo; (b) o paciente foi tratado com um adaptador compreendendo (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao referido primeiro AD na referida célula-alvo e (ii) um segundo AD; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[037] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para distribuir uma resposta imune a uma célula-alvo num paciente compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que (a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um ADBD que se liga a um primeiro AD na referida célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo.

[038] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para redirecionar uma resposta imune a uma célula-alvo num paciente compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que (a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um ADBD que se liga a um primeiro AD numa primeira célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa segunda célula-alvo.

[039] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para distribuir uma resposta imune a uma célula-alvo num paciente compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que (a) o paciente

foi tratado com uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga a um primeiro AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo.

[040] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para distribuir uma resposta imune a uma célula-alvo num paciente compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que (a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um ADBD que se liga a um primeiro AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que é um ASBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo.

[041] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para distribuir uma resposta imune para uma célula-alvo num paciente compreendendo administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente, em que (a) um primeiro AD e um segundo AD estão presentes na célula-alvo; (b) o paciente foi tratado com um adaptador compreendendo (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga ao referido segundo AD na referida célula-alvo; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na célula-alvo ou o adaptador, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[042] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para direcionar uma resposta imune a uma célula-alvo num paciente compreendendo administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente, em que (a) o paciente foi tratado com um adaptador compreendendo (i) um primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na célula-alvo; e (b) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD no adaptador, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[043] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um

método para distribuir uma resposta imune para uma célula-alvo num paciente compreendendo administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente, em que (a) um primeiro AD está presente na célula-alvo; (b) o paciente foi tratado com um adaptador compreendendo (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na referida célula-alvo e (ii) um segundo AD; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[044] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para distribuir uma resposta imune a uma célula-alvo num paciente compreendendo administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente, em que (a) um primeiro AD está presente nas células-alvo; (b) o paciente foi tratado com um adaptador compreendendo (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao referido primeiro AD na referida célula-alvo e (ii) um segundo AD; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[045] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para tratar distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto compreendendo contatar uma composição compreendendo uma célula-alvo com uma célula que expressa um CAR, em que (a) um primeiro AD está presente na célula-alvo; (b) a composição compreendendo as células-alvo compreende adicionalmente um adaptador compreendendo (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao referido primeiro AD na referida célula-alvo e (ii) um segundo AD; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[046] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para tratar distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que (a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um ADBD que se liga a um primeiro AD

na referida célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo.

[047] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método de redirecionar tratamento de um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que (a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um ADBD que se liga a um primeiro AD numa primeira célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa segunda célula-alvo.

[048] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para tratar distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que (a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga a um primeiro AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo.

[049] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para tratar distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que (a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que é um ASBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo.

[050] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um

método para tratar distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto compreendendo administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente, em que (a) um primeiro AD e um segundo AD estão presentes na célula-alvo; (b) o paciente foi tratado com um adaptador compreendendo (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga ao referido segundo AD na referida célula-alvo; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na célula-alvo ou o adaptador, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[051] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para direcionar o tratamento de um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto compreendendo administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente, em que (a) o paciente foi tratado com um adaptador compreendendo (i) um primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na célula-alvo; e (b) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD no adaptador, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[052] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para tratar distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto compreendendo administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente, em que (a) um primeiro AD está presente na célula-alvo; (b) o paciente foi tratado com um adaptador compreendendo (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na referida célula-alvo e (ii) um segundo AD; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[053] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto compreendendo administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente, em que (a) um primeiro AD está presente na célula-alvo; (b) o paciente foi tratado com um adaptador compreendendo (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao referido primeiro AD na referida célula-

alvo e (ii) um segundo AD; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[054] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para tratar câncer hematológico compreendendo contatar uma composição compreendendo uma célula-alvo com uma célula que expressa um CAR, em que (a) um primeiro AD está presente na célula-alvo; (b) a composição compreendendo a célula-alvo compreende adicionalmente um adaptador compreendendo (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao referido primeiro AD na referida célula-alvo e (ii) um segundo AD; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[055] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para tratar câncer hematológico compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que (a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um ADBD que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) na referida célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo.

[056] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para redirecionar o tratamento de um câncer hematológico compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que (a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um ADBD que se liga a um primeiro AD numa primeira célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa segunda célula-alvo.

[057] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para tratar câncer hematológico compreendendo administrar um

adaptador ao paciente, em que (a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga a um primeiro AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo.

[058] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para tratar câncer hematológico compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que (a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um ADBD que se liga a um primeiro AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que é um ASBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo.

[059] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para tratar câncer hematológico compreendendo administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente, em que (a) um primeiro AD e um segundo AD está presente na célula-alvo; (b) o paciente foi tratado com um adaptador compreendendo (i) referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga ao referido segundo AD na referida célula-alvo; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na célula-alvo ou o adaptador, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[060] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para direcionar o tratamento de um câncer hematológico compreendendo administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente, em que (a) o paciente foi tratado com um adaptador compreendendo (i) um primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na célula-alvo; e (b) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD no adaptador, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[061] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para tratar câncer hematológico compreendendo administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente, em que (a) um primeiro AD está

presente na célula-alvo; (b) o paciente foi tratado com um adaptador compreendendo (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na referida célula-alvo e (ii) um segundo AD; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[062] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona método para tratar câncer hematológico compreendendo administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente, em que (a) um primeiro AD está presente na célula-alvo; (b) o paciente foi tratado com um adaptador compreendendo (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao referido primeiro AD na referida célula-alvo e (ii) um segundo AD; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[063] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona uma célula efetora imune humana geneticamente modificada que compreende (a) um receptor de antígeno quimérico (CAR), que compreende (1) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga especificamente a um determinante antigênico (AD) de CD45 humano, (2) um domínio transmembranar, e (3) um domínio intracelular; e (b) uma modificação genética que elimina a expressão do AD de CD45 humano na célula geneticamente modificada, em que a célula geneticamente modificada é capaz de direcionar uma resposta imune a uma célula que expressa AD de CD45 num ensaio in vitro, e em que a célula geneticamente modificada não expressa o AD de CD45.

[064] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para matar uma célula-alvo que expressa CD45 humano compreendendo contatar a célula-alvo com uma célula efetora imune humana geneticamente modificada, em que a célula efetora imune humana geneticamente modificada compreende (a) um receptor de antígeno quimérico (CAR) compreendendo (1) um domínio de ligação de determinante antigênico

(ADBD) que se liga especificamente a um determinante antigênico (AD) de CD45 humano, (2) um domínio transmembranar, e (3) um domínio intracelular; e (b) uma modificação genética que elimina a expressão do AD de CD45 humano na célula geneticamente modificada.

[065] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para distribuir uma resposta imune a uma célula-alvo que expressa CD45 humano compreendendo contatar a células-alvo com uma célula efetora imune humana geneticamente modificada, em que a célula efetora imune humana geneticamente modificada compreende (a) um receptor de antígeno quimérico (CAR) compreendendo (1) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga especificamente a um determinante antigênico (AD) de CD45 humano, (2) um domínio transmembranar, e (3) um domínio intracelular; e (b) uma modificação genética que elimina a expressão do AD de CD45 humano na célula geneticamente modificada.

[066] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma célula efetora imune humana geneticamente modificada, em que a célula efetora imune humana geneticamente modificada compreende (a) um receptor de antígeno quimérico (CAR) compreendendo (1) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga especificamente a um determinante antigênico (AD) de CD45 humano, (2) um domínio transmembranar, e (3) um domínio intracelular; e (b) uma modificação genética que elimina a expressão do AD de CD45 humano na célula geneticamente modificada.

[067] Em algumas modalidades, o divulgação proporciona uma célula efetora imune humana geneticamente modificada compreendendo (a) um receptor de antígeno quimérico (CAR) compreendendo (1) um primeiro domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga

especificamente a um primeiro determinante antigênico (AD), (2) um domínio transmembranar, e (3) um domínio intracelular; e (b) uma modificação genética que elimina a expressão de pelo menos one AD de CD45 humano na célula geneticamente modificada, em que o primeiro AD não é o pelo menos um AD de CD45 humano, em que a célula geneticamente modificada usada em combinação com um adaptador é capaz de direcionar uma resposta imune a uma célula que expressa CD45 num ensaio in vitro, em que o adaptador compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao pelo menos um AD de CD45 humano, e em que a célula geneticamente modificada não expressa o pelo menos um AD de CD45 humano.

[068] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para matar uma célula-alvo compreendendo contatar a célula-alvo com uma célula efetora imune humana geneticamente modificada e um adaptador, em que a célula-alvo expressam CD45, em que a célula efetora imune humana geneticamente modificada compreende (a) um receptor de antígeno quimérico (CAR) compreendendo (1) um primeiro domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga especificamente a um primeiro determinante antigênico (AD), (2) um domínio transmembranar, e (3) um domínio intracelular; e (b) uma modificação genética que elimina a expressão de pelo menos um AD de CD45 humano na célula geneticamente modificada, e em que o adaptador compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano.

[069] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para distribuir uma resposta imune a uma célula-alvo compreendendo contatar a célula-alvo com uma célula efetora imune humana geneticamente modificada e um adaptador, em que a célula-alvo expressa CD45, em que a célula efetora imune humana geneticamente modificada compreende (a) um receptor de antígeno quimérico (CAR) compreendendo (1) um primeiro domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga especificamente a um primeiro determinante antigênico (AD), (2) um domínio transmembranar, e

(3) um domínio intracelular; e (b) uma modificação genética que elimina a expressão de pelo menos um AD de CD45 humano na célula geneticamente modificada, e em que o adaptador compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano.

[070] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para direcionar uma resposta imune a uma célula-alvo que expressa CD45 num indivíduo compreendendo (a) administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma célula efetora imune humana geneticamente modificada compreendendo (i) um receptor de antígeno quimérico (CAR) compreendendo (1) um primeiro domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga especificamente a um primeiro determinante antigênico (AD), (2) um domínio transmembranar, e (3) um domínio intracelular; e (ii) uma modificação genética que elimina a expressão de pelo menos um AD de CD45 humano na célula geneticamente modificada; e (b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano.

[071] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para direcionar uma resposta imune a uma célula-alvo que expressa CD45 num indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma célula efetora imune humana geneticamente modificada compreendendo (i) um receptor de antígeno quimérico (CAR) compreendendo (1) um primeiro domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga especificamente a um primeiro determinante antigênico (AD), (2) um domínio transmembranar, e (3) um domínio intracelular; e (ii) uma modificação genética que elimina a expressão de pelo menos um AD de CD45 humano na célula geneticamente modificada, em que o indivíduo foi administrado com um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano.

[072] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para direcionar uma resposta imune a uma célula-alvo que expressa CD45 num indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano, em que o indivíduo foi administrado com uma célula efetora imune humana geneticamente modificada compreendendo (i) um receptor de antígeno quimérico (CAR) compreendendo (1) um primeiro domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga especificamente a um primeiro determinante antigênico (AD), (2) um domínio transmembranar, e (3) um domínio intracelular; e (ii) uma modificação genética que elimina a expressão de pelo menos um AD de CD45 humano na célula geneticamente modificada.

[073] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo compreendendo (a) administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma célula efetora imune humana geneticamente modificada compreendendo (i) um receptor de antígeno quimérico (CAR) compreendendo (1) um primeiro domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga especificamente a um primeiro determinante antigênico (AD), (2) um domínio transmembranar, e (3) um domínio intracelular; e (ii) uma modificação genética que elimina a expressão de pelo menos um AD de CD45 humano na célula geneticamente modificada; e (b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano.

[074] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo compreendendo administrar

ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um célula efetora imune humana geneticamente modificada compreendendo (i) um receptor de antígeno quimérico (CAR) compreendendo (1) um primeiro domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga especificamente a um primeiro determinante antigênico (AD), (2) um domínio transmembranar, e (3) um domínio intracelular; e (ii) uma modificação genética que elimina a expressão de pelo menos um AD de CD45 humano na célula geneticamente modificada, em que o indivíduo foi administrado com um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano.

[075] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano, em que o indivíduo foi administrado com uma célula efetora imune humana geneticamente modificada compreendendo (i) um receptor de antígeno quimérico (CAR) compreendendo (1) um primeiro domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga especificamente a um primeiro determinante antigênico (AD), (2) um domínio transmembranar, e (3) um domínio intracelular; e (ii) um modificação genética que elimina a expressão de pelo menos um AD de CD45 humano na célula geneticamente modificada.

[076] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona uma célula efetora imune humana geneticamente modificada compreendendo (a) um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) two ou mais domínios de ligação de determinante antigênico (ADBD) compreendendo a primeiro ADBD que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) uma modificação genética que elimina a expressão do primeiro AD na

célula geneticamente modificada, em que a célula geneticamente modificada não expressa o primeiro AD.

[077] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para matar uma célula-alvo compreendendo contatar a célula-alvo com uma célula geneticamente modificada célula efetora imune humana geneticamente modificada compreendendo (a) um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) dois ou mais domínios de ligação de determinante antigênico (ADBD) compreendendo um primeiro ADBD que se liga a um primeiro determinantes antigênicos (AD), (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) uma modificação genética que elimina a expressão do primeiro AD na célula geneticamente modificada.

[078] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para direcionar uma resposta imune a uma célula-alvo num indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo, que precisa do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma célula geneticamente modificada célula efetora imune humana geneticamente modificada compreendendo (a) um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) dois ou mais domínios de ligação de determinante antigênico (ADBD) compreendendo um primeiro ADBD que se liga a um primeiro determinante antigênicos (AD), (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) uma modificação genética que elimina a expressão do primeiro AD na célula geneticamente modificada.

[079] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um célula efetora imune humana geneticamente modificada compreendendo (a) um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) dois ou mais domínios de ligação de determinante antigênico (ADBD) compreendendo um primeiro ADBD que se liga a um primeiro

determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) uma modificação genética que elimina a expressão do primeiro AD na célula geneticamente modificada.

[080] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para direcionar uma resposta imune a uma célula-alvo num indivíduo compreendendo (a) administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma célula efetora imune humana geneticamente modificada compreendendo (i) um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (1) dois ou mais domínios de ligação de determinante antigênico (ADBD) compreendendo um primeiro ADBD que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (2) um domínio transmembranar, e (3) um domínio intracelular; e (ii) uma modificação genética que elimina a expressão do primeiro AD na célula geneticamente modificada; e (b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de se ligar a um segundo AD na célula-alvo.

[081] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona uma célula efetora imune humana geneticamente modificada compreendendo (a) um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um primeiro domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga especificamente a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) uma modificação genética que elimina a expressão de um segundo AD na célula geneticamente modificada, em que a célula geneticamente modificada usada em combinação com um adaptador é capaz de direcionar uma resposta imune a uma célula que expressa o segundo AD num ensaio in vitro, em que o adaptador compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, e em que a célula geneticamente modificada não expressa o segundo AD.

[082] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método para direcionar uma resposta imune a uma célula-alvo num indivíduo

compreendendo (a) administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma célula efetora imune humana geneticamente modificada compreendendo (i) um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (1) um primeiro domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga especificamente a um primeiro determinante antigênico (AD), (2) um domínio transmembranar, e (3) um domínio intracelular; e (ii) uma modificação genética que elimina a expressão de um segundo AD na célula geneticamente modificada; e (b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo o primeiro AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de ligar o segundo AD, em que o segundo AD é expresso na célula-alvo.

[083] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona uma célula efetora imune humana geneticamente modificada compreendendo (a) um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) dois ou mais domínios de ligação de determinante antigênico (ADBD) compreendendo um primeiro ADBD que se liga especificamente a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) uma modificação genética que elimina a expressão de um segundo AD na célula geneticamente modificada, em que a célula geneticamente modificada usada em combinação com um adaptador é capaz de direcionar uma resposta imune para uma célula que expressa o segundo AD num ensaio in vitro, em que o adaptador compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, e em que a célula geneticamente modificada não expressa o segundo AD.

[084] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um método de direcionar uma resposta imune a uma célula-alvo num indivíduo compreendendo (a) administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma célula efetora imune humana geneticamente modificada compreendendo (i) um receptor de antígeno

quimérico (CAR), em que o CAR compreende (1) dois ou mais domínios de ligação de determinante antigênico (ADBD) compreendendo um primeiro ADBD que se liga especificamente a um primeiro determinante antigênico (AD), (2) um domínio transmembranar, e (3) um domínio intracelular; e (ii) uma modificação genética que elimina a expressão de um segundo AD na célula geneticamente modificada; e (b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo o primeiro AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de ligar o segundo AD, em que o segundo AD é expresso na célula-alvo.

[085] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona:

[1.] Uma composição compreendendo:

(a) uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) numa célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(B) um adaptador, que compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo;

[2.] uma composição compreendendo:

(a) uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) numa célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) um adaptador que compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa segunda célula-alvo;

[3.] uma composição compreendendo:

(a) uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um domínio de ligação de arcabouço alternativo

(ASBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) um adaptador que compreende (i) referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa célula-alvo;

[4.] uma composição compreendendo:

(a) uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) um adaptador que compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD compreendendo um ASBD que se liga a um segundo AD numa célula-alvo;

[5.] uma composição compreendendo:

(a) uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) um adaptador que compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um domínio D que se liga a um segundo AD numa célula-alvo;

[6.] uma composição compreendendo:

(a) uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio D que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) um adaptador que compreende (i) referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa célula-alvo;

[7.] uma composição compreendendo:

(a) uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um primeiro domínio D que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar, e (iii)

um domínio intracelular; e

(b) um adaptador que compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um segundo domínio D que se liga a um segundo AD numa célula-alvo;

[8.] uma composição de qualquer um dentre [1] a [7], em que compreende um ADBD (scFv) de fragmento variável de cadeia única de CAR;

[9.] uma composição de qualquer um dentre [1] a [7], em que o CAR compreende um ADBD de domínio de ligação de arcabouço (ASBD) alternativo;

[10.] a composição de [9], em que o CAR compreende um domínio D, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 17 a 26, e 27 ou SEQ ID NO: 44 a 1078, e 1079;

[11.] a composição de qualquer um dentre [1] a [10], em que o CAR compreende 2 ADBDs;

[12.] a composição de [11], em que o CAR compreende um ASBD e um scFv;

[13.] a composição de [11], em que o CAR compreende um domínio D e um scFv;

[14.] a composição de [11], em que o CAR compreende 2 ASBDs;

[15.] a composição de [11], em que o CAR compreende 2 domínios de D;

[16.] uma composição de qualquer um dentre [1] a [15], em que o domínio intracelular de CAR é um domínio de sinalização;

[17.] a composição de [16], em que domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização primário;

[18.] a composição de [16], em que o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização primário CD3ζ;

[19.] a composição de [17] ou [18], em que o domínio intracelular de CAR compreende adicionalmente um domínio de sinalização coestimulante;

[20.] a composição de [19], em que o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização coestimulante selecionado a partir de:

CD28, 41BB, CD27 e CD134;

[21.] a composição de [20], em que o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização coestimulante de 41BB;

[22.] a composição de qualquer um dentre [1] a [21], em que se liga o CAR para um antígeno selecionado a partir de: CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, HER2, TACI, BAFF-R e PDL1;

[23.] a composição de [22], em que o CAR se liga a BCMA, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 44 a 338 e 339;

[24.] a composição de [22], em que o CAR se liga a CD123, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 340-77 e 773;

[25.] a composição de [22], em que o CAR se liga a CD19, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 1.030 a 1.058 e 1059;

[26.] a composição de [22], em que o CAR se liga ao CD22, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 1.060 a 1.068 e 1.069;

[27.] a composição de [22], em que o CAR se liga a CS1, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 780 a 794 e 795;

[28.] a composição de [22], em que o CAR se liga a HER2, opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 800 a 839 e 840;

[29.] a composição de [22], em que o CAR se liga a PDL1, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 1.010 a 1.016, 1.074 a 1.078 e 1.079;

[30.] a composição de qualquer um dentre [1] a [21], em que o CAR se liga a AFP p26, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 841 a 983 e 984;

[31.] a composição de qualquer um dentre [1] a [30], em que o CAR compreende 2 ADBDs que se ligam a alvos separados;

[32.] a composição de [31], em que o CAR se liga a CD19 e CD123;

[33.] a composição de [31], em que o CAR se liga a BCMA e CS1;

[34.] a composição de [31], em que o CAR se liga a CD22 e CD123;

[35.] a composição de [31], em que o CAR se liga a PDL1 e CD123;

[36.] a composição de [32], em que o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a CD19 e um segundo ASBD que se liga a CD123;

[37.] a composição de [36] em que o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a CD19 e um segundo domínio D que se liga a CD123;

[38.] a composição de [32], em que o CAR compreende um domínio D que se liga ao CD19 e um scFv que se liga ao CD123;

[39.] a composição de [33], em que o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a BCMA e um segundo ASBD que se liga a CS1;

[40.] a composição de [39] em que o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a BCMA e um segundo domínio D que se liga a CS1;

[41.] a composição de [33], em que o CAR compreende um domínio D que se liga a CS1 e um scFv que se liga a BCMA;

[42.] a composição de [39], em que o CAR compreende um domínio D que se liga a BCMA e um scFv que se liga a CS1;

[43.] a composição de [34], em que o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a CD22 e um segundo ASBD que se liga a CD123;

[44.] a composição de [43], em que o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a CD22 e um segundo domínio D que se liga a CD123;

[45.] a composição de [34], em que o CAR compreende um domínio D que se liga a CD22 e um scFv que se liga ao CD123;

[46.] a composição de [35], em que o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a PDL1 e um segundo ASBD que se liga a CD123;

[47.] a composição de [46], em que o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a PDL1 e um segundo domínio D que se liga a CD123;

[48.] a composição de [35], em que o CAR compreende um domínio D que se liga a PDL1 e um scFv que se liga ao CD123;

[49.] a composição de [32], em que o CAR compreende um ASBD que se liga a CD19 e um scFv que se liga ao CD123;

[50.] a composição de qualquer um dentre [1] a [49], em que o adaptador compreende uma AD de um antígeno de tumor, opcionalmente, em que o antígeno de tumor é selecionado a partir do grupo: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFF-R e PDL1;

[51.] a composição de [1] a [50], em que o adaptador compreende um AD que é um epítopo de AFP p26 ou AFP e, opcionalmente, compreende os resíduos de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 ou 1.117 a 1.123-;

[52.] a composição de qualquer um dentre [1] a [51] em que o adaptador compreende um ADBD que é um scFv;

[53.] a composição de qualquer um dentre [1] a [51], em que o adaptador compreende um ADBD que é um ASBD;

[54.] a composição de [53], em que o adaptador compreende um domínio D, e opcionalmente em que o adaptador compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 17 a 26, e 27 ou SEQ ID NO: 44 a 1.078 e 1.079;

[55.] a composição de qualquer um dentre [1] a [54], em que o adaptador compreende dois ADBDs;

[56.] a composição de [55], em que os dois ADBDs (a) são os mesmos, (b) se ligam ao mesmo determinante antigênico, (c) se ligam a ADs diferentes do mesmo antígeno ou (d) se ligam a antígenos diferentes na mesma célula, ou (e) se ligam a diferentes antígenos em células diferentes;

[57.] a composição de [55] ou [56], em que o adaptador compreende dois ASBDs;

[58.] a composição de qualquer um dentre [55] a [57], em que o adaptador compreende dois domínios de D, e opcionalmente em que o adaptador compreende uma sequência de aminoácidos selecionado a partir do

grupo: SEQ ID NO: 44 a 1.079;

[59.] s composição de qualquer um dentre [55] ou [56], em que o adaptador compreende um ADBD que é um scFv e um ADBD que é um ASBD;

[60.] a composição de [59], em que o adaptador compreende um ADBD que é um scFv e um ADBD que é um domínio D;

[61.] a composição de qualquer um dentre [1] a [60], em que o adaptador compreende um ADBD que se liga a um membro selecionado a partir de: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR e PDL1;

[62.] a composição de [61], em que o adaptador compreende um ADBD que se liga a BCMA, e opcionalmente em que o ADBD compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 44 a 338 e 339;

[63.] a composição de [61], em que o adaptador compreende um ADBD que se liga a CS1, e opcionalmente em que o ADBD compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 780 a 794 e 795;

[64.] a composição de [61], em que o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD123, e opcionalmente em que o ADBD compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 340 a 772 e 773;

[65.] a composição de [61], em que o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD19, e opcionalmente em que o ADBD compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 1.030 a 1.058 e 1.059;

[66.] a composição de [61], em que o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD22, e opcionalmente em que o ADBD compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 1.060 a 1.068 e 1.069;

[67.] a composição de [61], em que o adaptador compreende um ADBD que se liga a HER2, e opcionalmente em que o ADBD compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 800 a 839 e 840;

[68.] a composição de [61], em que o adaptador compreende um ADBD que se liga a TACI ou BAFF-R;

[69.] a composição de [61], em que o adaptador compreende um ADBD que se liga a PDL1, e opcionalmente em que o ADBD compreende uma

sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 1.010 a 1.016, 1.074 a 1.078 e 1.079;

[70.] a composição de qualquer um dentre [1] a [69], em que o adaptador é biespecífico;

[71.] a composição de [70], em que o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD19 e um ADBD que se liga a CD123;

[72.] a composição de [70], em que o adaptador compreende um ADBD que se liga a BCMA e um ADBD que se liga a CS1;

[73.] a composição de [70], em que o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD22 e um ADBD que se liga a CD123;

[74.] a composição de [70], em que o adaptador compreende um ADBD que se liga a PDL1 e um ADBD que se liga a CD123;

[75.] a composição de qualquer um dentre [1] a [74], em que uma célula-alvo é uma célula tumoral;

[76.] a composição de [75], em que a célula tumoral é selecionada a partir de: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença da cadeia pesada, síndrome mielodisplásica, leucemia de célula capilar, mielodisplasia, câncer da mama e câncer do ovário;

[77.] a composição de [75], em que a célula tumoral é mieloma múltiplo;

[78.] a composição de [75], em que pelo menos uma célula-alvo é uma célula tumoral;

[79.] a composição de [75], em que as primeiras e segundas células-alvo são células de tumor;

[80.] a composição de [79], em que a primeira e a segunda células tumorais são do mesmo tipo;

[81.] a composição de [79], em que a primeira e segunda células tumorais são de um tipo diferente;

[82.] a composição de [80] ou [81], em que as células tumorais são

selecionadas a partir de: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença da cadeia pesada, síndrome mielodisplásica, leucemia de célula capilar, mielodisplasia, câncer da mama e câncer do ovário;

[83.] a composição de [82], em que as células tumorais são mieloma múltiplo;

[84.] a composição de qualquer um dentre [1] a [83], em que a célula que expressa o CAR é uma célula efetora imune;

[85.] a composição de [84], em que a célula efetora imune é uma célula T;

[86.] a composição de [84], em que a célula efetora imune é uma célula NK;

[87.] a composição de qualquer um dentre [1] a [86], em que a célula que expressa o CAR mata as células-alvo;

[88.] a composição de qualquer um dentre [1] a [87], em que a ligação do adaptador para um determinante antigênico bloqueia a atividade do antígeno que compreende o AD;

[89.] um método de matar uma célula-alvo que compreende o contato da célula alvo com a composição de qualquer um dentre [1] a [88];

[90.] um método de matar uma célula-alvo compreendendo o contato de uma composição compreendendo uma célula-alvo com um adaptador, no qual

(a) a composição compreendendo a célula-alvo compreende adicionalmente uma célula que expressa um CAR], em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro AD na referida célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo;

[91.] um método para matar uma ou mais células-alvo compreendendo contatar a composição compreendendo a primeira célula-alvo com um adaptador, em que

(a) a composição compreendendo as células-alvo compreende adicionalmente uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro AD na referida primeira célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) o adaptador compreende (i) referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa segunda célula-alvo;

[92.] um método para matar uma célula-alvo compreendendo contatar uma composição compreendendo uma célula-alvo com um adaptador, em que

(a) a composição compreendendo as células-alvo compreende adicionalmente uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga a um primeiro AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo;

[93.] um método para matar uma célula-alvo compreendendo contatar a composição compreendendo uma célula-alvo com um adaptador, em que

(a) a composição compreendendo as células-alvo compreende adicionalmente uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que é um ASBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo;

[94.] um método para matar uma célula-alvo compreendendo contatar uma composição compreendendo uma célula-alvo com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que

(a) um primeiro determinante antigênico (AD) está presente na célula-alvo;

(b) a composição compreendendo a primeira célula-alvo compreende adicionalmente um adaptador compreendendo (i) o referido primeiro AD e (ii) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um segundo AD na célula-alvo; e

(C) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na célula-alvo ou o adaptador, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular;

[95.] um método para matar uma ou mais células-alvo compreendendo contatar uma composição compreendendo uma célula-alvo com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que

(a) um primeiro AD está presente na primeira célula-alvo;

(b) a composição compreendendo a primeira célula-alvo compreende adicionalmente uma segunda célula-alvo e um adaptador compreendendo (i) o referido primeiro AD e (ii) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um segundo AD numa segunda célula-alvo; e

(c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na primeira célula-alvo ou o adaptador, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular;

[96.] um método para matar uma célula-alvo compreendendo contatar uma composição compreendendo uma célula-alvo com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que

(a) um primeiro determinante antigênico (AD) está presente na célula-alvo;

(b) a composição compreendendo as células-alvo compreende adicionalmente um adaptador compreendendo (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga ao referido primeiro AD na referida célula-alvo e (ii) um segundo AD; e

(c) o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular;

[97.] um método para matar uma célula-alvo compreendendo contatar uma composição compreendendo uma célula-alvo com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que

(a) um primeiro determinante antigênico (AD) está presente na célula-alvo;

(b) a composição compreendendo a célula-alvo compreende adicionalmente um adaptador compreendendo (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga ao referido primeiro AD na referida célula-alvo e (ii) um segundo AD; e

(c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular;

[98.] um método para distribuir uma resposta imune a uma célula-alvo compreendendo contatar uma composição compreendendo uma célula-alvo com um adaptador, em que

(a) a composição compreendendo a célula-alvo compreende adicionalmente uma célula que expressa um CAR], em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro AD na referida célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo;

[99.] um método para distribuir uma resposta imune a uma ou mais células-alvo compreendendo contatar uma composição compreendendo uma

primeira célula-alvo com um adaptador, em que

(a) a composição compreendendo as células-alvo compreende adicionalmente uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro AD na referida primeira célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa segunda célula-alvo;

[100.] um método para distribuir uma resposta imune a uma célula-alvo compreendendo contatar uma composição compreendendo uma célula-alvo com um adaptador, em que

(a) a composição compreendendo as células-alvo compreende adicionalmente uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga a um primeiro AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo;

[101.] um método para distribuir uma resposta imune a uma célula-alvo compreendendo contatar uma composição compreendendo uma célula-alvo com um adaptador, em que

(a) a composição compreendendo as células-alvo compreende adicionalmente uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que é um ASBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo;

[102.] um método para distribuir uma resposta imune to uma célula-alvo compreendendo contatar a composição compreendendo uma célula-alvo

com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que

(a) um primeiro determinante antigênico (AD) está presente na célula-alvo;

(b) a composição compreendendo a primeira célula-alvo compreende adicionalmente um adaptador compreendendo (i) o referido primeiro AD e (ii) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um segundo AD na célula-alvo; e

(c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na célula-alvo ou o adaptador, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[103.] um método para distribuir uma resposta imune a uma ou mais células-alvo compreendendo contatar uma composição compreendendo uma célula-alvo com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que

(a) um primeiro AD está presente na primeira célula-alvo;

(b) a composição compreendendo a primeira célula-alvo compreende adicionalmente uma segunda célula-alvo e um adaptador compreendendo (i) o referido primeiro AD e (ii) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um segundo AD numa segunda célula-alvo; e

(c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na primeira célula-alvo ou o adaptador, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular;

[104.] um método para distribuir uma resposta imune to uma célula-alvo compreendendo contatar a composição compreendendo uma célula-alvo com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que

(a) um primeiro determinante antigênico (AD) está presente na célula-alvo;

(b) a composição compreendendo as células-alvo compreende adicionalmente um adaptador compreendendo (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga ao referido primeiro AD na referida célula-alvo e (ii) um segundo AD; e

(c) o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular;

[105.] um método para distribuir uma resposta imune para uma célula-alvo compreendendo contatar uma composição compreendendo uma célula-alvo com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que

(a) um primeiro determinante antigênico (AD) está presente na célula-alvo;

(b) a composição compreendendo a célula-alvo compreende adicionalmente um adaptador compreendendo (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga ao referido primeiro AD na referida célula-alvo e (ii) um segundo AD; e

(c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular;

[106.] um método de matar uma célula-alvo num paciente, compreendendo uma administração de um adaptador para o paciente, em que

(a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) na referida célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo;

[107.] um método para redirecionar a morte de célula-alvo num paciente compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que

(a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) numa primeira célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa segunda célula-alvo;

[108.] um método para matar uma célula-alvo num paciente compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que

(a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo;

[109.] um método para matar uma célula-alvo num paciente compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que

(a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que é um ASBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo;

[110.] um método para matar uma célula-alvo num paciente compreendendo administrar uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR) ao paciente, em que

(a) um primeiro determinante antigênico (AD) e um segundo AD está presente na célula-alvo;

(b) o paciente foi tratado com um adaptador compreendendo (i) o referido primeiro AD e (ii) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga ao referido segundo AD na referida célula-alvo; e

(C) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na célula-alvo ou o adaptador, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular;

[111.] um método para direcionar uma morte de célula-alvo num paciente compreendendo administrar uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR) ao paciente, em que

(a) o paciente foi tratado com um adaptador que compreende (i) um primeiro determinante antigênico (AD) e (ii) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um segundo AD na célula-alvo; e

(b) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao dito primeiro AD no adaptador, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular;

[112.] um método para matar uma célula-alvo num paciente compreendendo administrar uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR) ao paciente, em que

(a) um primeiro determinante antigênico (AD) está presente na célula-alvo;

(b) o paciente foi tratado com um adaptador que compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga ao dito primeiro AD na dita célula-alvo e (ii) um segundo AD; e

(c) o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular;

[113.] um método para matar uma célula-alvo num paciente compreendendo administrar uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR) ao paciente, em que

(a) um primeiro determinante antigênico (AD) está presente na célula-alvo;

(b) o paciente foi tratado com um adaptador que compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga ao dito primeiro AD na dita célula-alvo e (ii) um segundo AD; e

(c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular;

[114.] um método para distribuir uma resposta imune para uma célula-alvo num paciente compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que

(a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) na referida célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo;

[115.] um método para redirecionar uma resposta imune to uma célula-alvo num paciente compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que

(a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) numa primeira célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa segunda célula-alvo;

[116.] um método para distribuir uma resposta imune para uma célula-alvo num paciente compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que

(a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de

ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo;

[117.] um método para distribuir uma resposta imune para uma célula-alvo num paciente compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que

(a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que é um ASBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo;

[118.] um método para distribuir uma resposta imune para uma célula-alvo num paciente compreendendo administrar uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR) ao paciente, em que

(a) um primeiro determinante antigênico (AD) e um segundo AD está presente na célula-alvo;

(b) o paciente foi tratado com um adaptador compreendendo (i) o referido primeiro AD e (ii) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga ao referido segundo AD na referida célula-alvo; e

(C) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na célula-alvo ou o adaptador, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular;

[119.] um método para direcionar uma resposta imune para uma célula-alvo num paciente compreendendo administrar uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR) ao paciente, em que

(a) o paciente foi tratado com um adaptador que compreende (i) um

primeiro determinante antigênico (AD) e (ii) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um segundo AD na célula-alvo; e

(b) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao dito primeiro AD no adaptador, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular;

[120.] um método para distribuir uma resposta imune para uma célula-alvo num paciente compreendendo administrar uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR) ao paciente, em que

(a) um primeiro determinante antigênico (AD) está presente na célula-alvo;

(b) o paciente foi tratado com um adaptador que compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga ao dito primeiro AD na dita célula-alvo e (ii) um segundo AD; e

(c) o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular;

[121.] um método para distribuir uma resposta imune para uma célula-alvo num paciente compreendendo administrar uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR) ao paciente, em que

(a) um primeiro determinante antigênico (AD) está presente na célula-alvo;

(b) o paciente foi tratado com um adaptador que compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga ao dito primeiro AD na dita célula-alvo e (ii) um segundo AD; e

(c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular;

[122.] um método de tratamento de distúrbio proliferativa, câncer, doença autoimune, infecção ou aloenxerto rejeição compreendendo o contato de uma composição compreendendo uma célula-alvo com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que

(a) um primeiro determinante antigênico (AD) está presente na

célula-alvo;

(b) a composição compreendendo a célula-alvo compreende adicionalmente um adaptador compreendendo (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga ao referido primeiro AD na referida célula-alvo e (ii) um segundo AD; e

(c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular;

[123.] um método de tratamento de distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto compreendendo administração de um adaptador ao paciente, em que

(a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) na referida célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo;

[124.] um método para redirecionar tratamento de um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que

(a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) numa primeira célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa segunda célula-alvo;

[125.] um método de tratamento de distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto compreendendo administração de um adaptador ao paciente, em que

(a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo;

[126.] um método para tratar distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que

(a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que é um ASBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo;

[127.] um método para tratar distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto compreendendo administrar a célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR) ao paciente, em que

(a) um primeiro determinante antigênico (AD) e um segundo AD está presente na célula-alvo;

(b) o paciente foi tratado com um adaptador compreendendo (i) o referido primeiro AD e (ii) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga ao referido segundo AD na referida célula-alvo; e

(C) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na célula-alvo ou o adaptador, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular;

[128.] um método para direcionar o tratamento de um distúrbio

proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto compreendendo administrar uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR) ao paciente, em que

(a) o paciente foi tratado com um adaptador que compreende (i) um primeiro determinante antigênico (AD) e (ii) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um segundo AD na célula-alvo; e

(b) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao dito primeiro AD no adaptador, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular;

[129.] um método para tratar distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto compreendendo administrar uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR) ao paciente, em que

(a) um primeiro determinante antigênico (AD) está presente na célula-alvo;

(b) o paciente foi tratado com um adaptador que compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga ao dito primeiro AD na dita célula-alvo e (ii) um segundo AD; e

(c) o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular;

[130.] um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto compreendendo administrar uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR) ao paciente, em que

(a) um primeiro determinante antigênico (AD) está presente na célula-alvo;

(b) o paciente foi tratado com um adaptador que compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga ao dito primeiro AD na dita célula-alvo e (ii) um segundo AD; e

(c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido segundo

AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular;

[131.] o método de qualquer um dentre [122] a [130], em que o distúrbio proliferativo ou câncer é selecionado a partir de: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplástica, leucemia de célula capilar, mielodisplasia, câncer de mama e câncer ovariano;

[132.] o método de qualquer um dentre [122] a [130], em que o distúrbio proliferativo ou câncer é mieloma múltiplo;

[133.] um método para tratar câncer hematológico compreendendo contatar a composição compreendendo uma célula-alvo com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que

(a) um primeiro determinante antigênico (AD) está presente na célula-alvo;

(b) a composição compreendendo a célula-alvo compreende adicionalmente um adaptador compreendendo (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga ao referido primeiro AD na referida célula-alvo e (ii) um segundo AD; e

(c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular;

[134.] um método de tratamento de câncer hematológico compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que

(a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) na referida célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo;

[135.] um método para redirecionar o tratamento de um câncer

hematológico compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que

(a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) numa primeira célula-alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa segunda célula-alvo;

[136.] um método para tratar câncer hematológico compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que

(a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo;

[137.] um método para tratar câncer hematológico compreendendo administrar um adaptador ao paciente, em que

(a) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que é um ASBD que se liga a um segundo AD na referida célula-alvo;

[138.] um método para tratar câncer hematológico compreendendo administrar uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR) ao paciente, em que

(a) um primeiro determinante antigênico (AD) e um segundo AD está

presente na célula-alvo;

(b) o paciente foi tratado com um adaptador compreendendo (i) o referido primeiro AD e (ii) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga ao referido segundo AD na referida célula-alvo; e

(C) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na célula-alvo ou o adaptador, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular;

[139.] um método para direcionar o tratamento de um câncer hematológico compreendendo administrar uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR) ao paciente, em que

(a) o paciente foi tratado com um adaptador que compreende (i) um primeiro determinante antigênico (AD) e (ii) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um segundo AD na célula-alvo; e

(b) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao dito primeiro AD no adaptador, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular;

[140.] um método para tratar câncer hematológico compreendendo administrar uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR) ao paciente, em que

(a) um primeiro determinante antigênico (AD) está presente na célula-alvo;

(b) o paciente foi tratado com um adaptador que compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga ao dito primeiro AD na dita célula-alvo e (ii) um segundo AD; e

(c) o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular;

[141.] um método para tratar câncer hematológico compreendendo administrar uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR) ao paciente, em que

(a) um primeiro determinante antigênico (AD) está presente na

célula-alvo;

(b) o paciente foi tratado com um adaptador que compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga ao dito primeiro AD na dita célula-alvo e (ii) um segundo AD; e

(c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular;

[142.] o método de qualquer um dentre [133] a [141], em que o câncer hematológico é selecionado a partir de: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplástica, leucemia de célula capilar e mielodisplasia;

[143.] o método de qualquer uma das [133] a [141], em que o câncer hematológico é mieloma múltiplo;

[144.] o método de qualquer um dentre [90] a [131], em que CAR compreende um ADBD de fragmento variável de cadeia única (scFv);

[145.] o método de qualquer um dentre [90] a [143], em que o CAR compreende um ADBD de domínio de ligação de arcabouço alternativo (ASBD);

[146.] o método de [145], em que o CAR compreende um domínio D, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 17 a 26, e 27 ou SEQ ID NO: 44 a 1078 e 1079;

[147.] o método de qualquer um dentre [90] a [146], em que o CAR compreende 2 ADBDs;

[148.] o método de [147], em que o CAR compreende um ASBD e um scFv;

[149.] o método de [147], em que o CAR compreende um domínio D e um scFv;

[150.] o método de [147], em que o CAR compreende 2 ASBDs;

[151.] o método de [147], em que o CAR compreende 2 domínios de D;

[152.] o método de qualquer um dentre [90] a [151], em que o domínio intracelular de CAR é um domínio de sinalização;

[153.] o método de [152], em que o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização primário;

[154.] o método de [152], em que o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização primário CD3ζ;

[155.] o método de [153] ou [154], em que o domínio intracelular de CAR compreende adicionalmente um domínio de sinalização coestimulante;

[156.] o método de [155], em que o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização coestimulante selecionado a partir de: CD28, 41BB, CD27 e CD134;

[157.] o método de [156], em que o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização coestimulante de 41BB;

[158.] o método de qualquer um dentre [90] a [157], em que o CAR se liga a um antígeno selecionado a partir de: CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, HER2, TACI, BAFFR e PDL1;

[159.] o método de [158], em que o CAR se liga a BCMA, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: SEQ ID NO: 44 a 338 e 339;

[160.] o método de [158], em que o CAR se liga a CS1, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 780 a 794 e 795;

[161.] o método de [158], em que o CAR se liga a CD123, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 340 a 772 e 773;

[162.] o método de [158], em que o CAR se liga a CD19, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 1.030 a 1.058 e 1.059;

[163.] o método de [158], em que o CAR se liga a CD22, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada a partir

do grupo: SEQ ID NO: 1.060 a 1.068 e 1069;

[164.] o método de [158], em que o CAR se liga a HER2, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 800 a 839 e 840;

[165.] o método de [158], em que o CAR se liga a PDL1, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 1.010 a 1.016, 1.074 a 1.078 e 1.079;

[166.] o método de qualquer um dentre [90] a [157], em que o CAR se liga a AFP p26, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 841 a 983 e 984;

[167.] o método de qualquer um dentre [90] a [166], em que o CAR compreende 2 ADBDs que se ligam a alvos separados;

[168.] o método de [167], em que o CAR se liga a CD19 e CD123;

[169.] o método de [167], em que o CAR se liga a CD22 e CD123;

[170.] o método de [167], em que o CAR se liga a PDL1 e CD123;

[171.] o método de [167], em que o CAR se liga a CS1 e BCMA;

[172.] o método de [168], em que o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a CD19 e um segundo ASBD que se liga a C123;

[173.] o método de [172], em que o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a CD19 e um segundo domínio D que se liga a CD123;

[174.] o método de [168], em que o CAR compreende um domínio D que se liga a CD19 e um scFv que se liga ao CD123;

[175.] o método de [169], em que o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a CD22 e um segundo ASBD que se liga a CD123;

[176.] o método de [175], em que o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a CD22 e um segundo domínio D que se liga a CD123;

[177.] o método de [169], em que o CAR compreende um domínio D que se liga a CD22 e um scFv que se liga ao CD123;

[178.] o método de [170], em que o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a PDL1 e um segundo ASBD que se liga a CD123;

[179.] o método de [178], em que o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a PDL1 e um segundo domínio D que se liga a CD123;

[180.] o método de [170], em que o CAR compreende um domínio D que se liga a PDL1 e um scFv que se liga ao CD123;

[181.] o método de [168], em que o CAR compreende um ASBD que se liga a CD19 e um scFv que se liga ao CD123;

[182.] o método de [171], em que o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a BCMA e um segundo ASBD que se liga a CS1;

[183.] o método de [182], em que o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a BCMA e um segundo domínio D que se liga a CS1;

[184.] o método de [171], em que o CAR compreende um domínio D que se liga a BCMA e um scFv que se liga a CS1;

[185.] o método de [171], em que o CAR compreende um domínio D que se liga a CS1 e um scFv que se liga a BCMA;

[186.] o método de qualquer um dentre [90] a [185], em que o adaptador compreende um AD de um antígeno de tumor, opcionalmente em que o antígeno de tumor é selecionado a partir do grupo: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR e PDL1;

[187.] o método de [90] a [186], em que o adaptador compreende um AD que é um epítopo de AFP p26 ou AFP, e opcionalmente compreende os resíduos de aminoácido de SEQ ID NO: 16 ou 1.117 a 1.123;

[188.] o método de qualquer um dentre [90] a [187], em que o adaptador compreende um ADBD que é um scFv;

[189.] o método de qualquer um dentre [90] a [187], em que o adaptador compreende um ADBD que é um ASBD;

[190.] o método de [189], em que o adaptador compreende um domínio D, e opcionalmente em que o adaptador compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 17 a 26 e 27, ou SEQ ID NO: 44 a 1.078 e 1.079;

[191.] o método de qualquer um dentre [90] a [190], em que o

adaptador compreende dois ADBDs;

[192.] o método de [191], em que os dois ADBDs (a) são iguais, (b) se ligam ao mesmo determinante antigênico, (c) se ligam a diferentes ADs do mesmo antígeno, ou (d) se ligam a antígenos diferentes na mesma célula, ou (e) se ligam a antígenos diferentes em diferentes células;

[193.] o método de [191] ou [192], em que o adaptador compreende dois ASBDs;

[194.] o método de qualquer um dentre [191], [192] ou [193], em que o adaptador compreende dois domínios de D, e opcionalmente em que o adaptador compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 44 a 1.079;

[195.] o método de [191] ou [192], em que o adaptador compreende um ADBD que é um scFv e um ADBD que é um ASBD;

[196.] o método de [195], em que o adaptador compreende um ADBD que é um scFv e um ADBD que é um domínio D;

[197.] o método de qualquer um dentre [90] a [196], em que o adaptador compreende um ADBD que se liga a um membro selecionado a partir de: BCMA, CS1, HER2, CD123, CD19, CD22, TACI, BAFFR e PDL1;

[198.] o método de [197], em que o adaptador compreende um ADBD que se liga a BCMA, e opcionalmente em que o ADBD compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 44 a 338 e 339;

[199.] o método de [197], em que o adaptador compreende um ADBD que se liga a CS1, e opcionalmente em que o ADBD compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 780 a 794 e 795;

[200.] o método de [197], em que o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD123, e opcionalmente em que o ADBD compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 340 a 772 e 773;

[201.] o método de [197], em que o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD19, e opcionalmente em que o ADBD compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 1.030 a 1.058 e 1059;

[202.] o método de [197], em que o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD22, e opcionalmente em que o ADBD compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 1.060 a 1.068 e 1.069;

[203.] o método de [197], em que o adaptador compreende um ADBD que se liga a HER2, e opcionalmente em que o ADBD compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 800 a 839 e 840;

[204.] o método de [197], em que o adaptador compreende um ADBD que se liga a TACI ou BAFFR;

[205.] o método de [197], em que o adaptador compreende um ADBD que se liga a PDL1, e opcionalmente em que o ADBD compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 1.010 a 1.016, 1.074 a 1.078 e 1.079;

[206.] o método de qualquer um dentre [90] a [205], em que o adaptador é biespecífico;

[207.] o método de [206], em que o adaptador compreende um ADBD que se liga a BCMA e um ADBD que se liga a CS1;

[208.] o método de [206], em que o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD19 e um ADBD que se liga a CD123;

[209.] o método de [206], em que o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD22 e um ADBD que se liga a CD123;

[210.] o método de [206], em que o adaptador compreende um ADBD que se liga a PDL1 e um ADBD que se liga a CD123;

[211.] o método de qualquer um dentre [90] a [210], em que a célula-alvo é uma célula tumoral;

[212.] o método de [211], em que a célula tumoral é selecionada a partir de: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplástica, leucemia de célula capilar, mielodisplasia, câncer de mama e câncer ovariano;

[213.] o método de [211], em que a célula tumoral é mieloma

múltiplo;

[214.] o método de [211], em que pelo menos uma célula-alvo é uma célula tumoral;

[215.] o método de [211], em que a primeira e segunda células-alvo são células tumorais;

[216.] o método de [215], em que a primeira e segunda células tumorais são do mesmo tipo;

[217.] o método de [215], em que a primeira e segunda células tumorais são de um tipo diferente;

[218.] o método de [214] ou [215], em que as células tumorais são selecionadas a partir de: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplástica, leucemia de célula capilar, mielodisplasia, câncer de mama e câncer ovariano;

[219.] o método de [214] ou [215], em que as células tumorais são mieloma múltiplo;

[220.] o método de qualquer um dentre [90] a [219], em que a célula que expressa o CAR é uma célula efetora imune;

[221.] o método de [220], em que a célula efetora imune é uma célula T;

[222.] o método de [220], em que a célula efetora imune é uma célula NK;

[223.] o método de qualquer um dentre [90] a [222], em que a célula que expressa o CAR mata as células-alvo;

[224.] Uma célula efetora imune humana geneticamente modificada que compreende

(a) um receptor de antígeno quimérico (CAR) compreendendo (1) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga especificamente a um determinante antigênico (AD) de CD45 humano, (2) um

domínio transmembranar, e (3) um domínio intracelular; e

(B) uma modificação genética que elimina a expressão do AD de CD45 humano na célula geneticamente modificada,

em que a célula geneticamente modificada é capaz de direcionar uma resposta imune a uma célula que expressa AD de CD45 num ensaio in vitro, e em que a célula geneticamente modificada não expressa o AD de CD45;

[225.] um método de matar uma célula-alvo compreendendo o contato da célula geneticamente modificada [224] com a célula-alvo, em que a célula-alvo expressa CD45 humano;

[226.] um método para distribuir uma resposta imune a uma célula-alvo compreendendo o contato da célula geneticamente modificada de acordo com [224] com as células-alvo, em que a célula-alvo expressa CD45 humano;

[227.] um método para direcionar uma resposta imune a uma célula-alvo num indivíduo que compreende a administração ao indivíduo, que precisa da mesma, de uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [224];

[228.] um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [224];

[229.] um método de depletar linfócitos compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma uma quantidade eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [224];

[230.] um método de depletar a célula T de memória compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [224];

[231.] um método para tratar uma doença ou distúrbio autoimune compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma

quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [224];

[232.] um método de condicionar um indivíduo para transplante compreendendo administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [224];

[233.] um método para tratar um câncer hematológico compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [224];

[234.] Uma célula efetora imune humana geneticamente modificada compreendendo

(a) um receptor de antígeno quimérico (CAR) compreendendo (1) um primeiro domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga especificamente a um primeiro determinante antigênico (AD), (2) um domínio transmembranar, e (3) um domínio intracelular; e

(b) uma modificação genética que elimina a expressão de pelo menos um AD de CD45 humano na célula geneticamente modificada,

em que o primeiro AD não é pelo menos um AD] de CD45 humano, em que a célula geneticamente modificada usada em combinação com um adaptador é capaz de direcionar uma resposta imune a uma célula que expressa AD de CD45 num ensaio in vitro, em que o adaptador compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a pelo menos um AD de CD45 humano, e em que a célula geneticamente modificada não expressa o pelo menos um AD de CD45 humano;

[235.] um método de matar uma célula-alvo, compreendendo o contato da célula geneticamente modificada de acordo com [234] com um adaptador e a célula-alvo, em que a célula-alvo expressa CD45, e em que o adaptador compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[236.] um método para distribuir uma resposta imune para uma

célula-alvo compreendendo contatar a célula geneticamente modificada de acordo com [234] com um adaptador e a células-alvo, em que a célula-alvo expressa CD45, e em que o adaptador compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[237.] um método para tratar câncer hematológico compreendendo contatar a célula geneticamente modificada de acordo com [234] com um adaptador e uma célula de câncer, em que a célula de câncer expressa CD45, e em que o adaptador compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[238.] um método para direcionar uma resposta imune a uma célula-alvo num indivíduo que compreende

(a) administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [234]; e

(B) a administração ao indivíduo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[239.] um método de direcionar uma resposta imune a uma célula-alvo num indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [234], em que o indivíduo foi administrado com um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[240.] um método de direcionar uma resposta imune a uma célula-alvo num indivíduo compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD] de CD45 humano, em que o indivíduo foi administrado à célula geneticamente modificada de acordo com [234];

[241.] um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer,

doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo compreendendo

(a) administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [234]; e

(B) a administração ao indivíduo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[242.] um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [234], em que o indivíduo foi administrado com um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[243.] um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD] de CD45 humano, em que o indivíduo foi administrado com a célula geneticamente modificada de acordo com [234];

[244.] um método de depletar linfócitos compreendendo

(a) administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [234]; e

(B) administrar ao indivíduo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[245.] um método de depletar linfócitos compreendendo administrar

a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [234], em que o indivíduo foi administrado com um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[246.] um método de depletar linfócitos compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD] de CD45 humano, em que o indivíduo foi administrado com a célula geneticamente modificada de acordo com [234];

[247.] um método de depletar de células T de memória compreendendo

(a) administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [234]; e

(B) administrar ao indivíduo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[248.] um método de depletar célula T de memória compreendendo administrar to a indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD] de CD45 humano, em que o indivíduo foi administrado com a célula geneticamente modificada de acordo com [234];

[249.] um método de depletar célula T de memória compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD] de CD45 humano, em que o indivíduo foi administrado com a célula geneticamente modificada de acordo com [234];

[250.] um método para tratar uma doença ou distúrbio autoimune

compreendendo

(a) administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [234]; e

(B) administrar ao indivíduo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[251.] um método para tratar uma doença ou distúrbio autoimune compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD] de CD45 humano, em que o indivíduo foi administrado com a célula geneticamente modificada de acordo com [234];

[252.] um método para tratar uma doença ou distúrbio autoimune compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD] de CD45 humano, em que o indivíduo foi administrado com a célula geneticamente modificada de acordo com [234];

[253.] um método de condicionamento de um indivíduo para transplante compreendendo

(a) administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [234]; e

(B) administrar ao indivíduo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[254.] um método de condicionamento de um indivíduo para transplante compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente

modificada de acordo com [234], em que o indivíduo foi administrado com um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[255.] um método de condicionamento de um indivíduo para transplante compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD] de CD45 humano, em que o indivíduo foi administrado com a célula geneticamente modificada de acordo com [234];

[256.] um método de tratamento de um câncer hematológico compreendendo

(a) administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [234]; e

(B) administrar ao indivíduo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[257.] um método para tratar um câncer hematológico compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [234], em que o indivíduo foi administrado com um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[258.] um método para tratar um câncer hematológico compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD] de CD45 humano, em que o indivíduo foi administrado com a célula geneticamente modificada de acordo com [234];

[259.] Uma célula efetora imune humana geneticamente modificada

compreendendo:

(a) um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) dois ou mais domínios de ligação de determinante antigênico (ADBD) compreendendo um primeiro ADBD que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) uma modificação genética que elimina a expressão do primeiro AD na célula geneticamente modificada,

em que a célula geneticamente modificada não expressa o primeiro AD;

[260.] um método para matar uma célula-alvo compreendendo contatar a célula geneticamente modificada de acordo com [259] com a célula-alvo;

[261.] um método para distribuir uma resposta imune a uma célula-alvo compreendendo contatar a célula geneticamente modificada de acordo com [259] com a célula-alvo;

[262.] um método de direcionar uma resposta imune a uma célula-alvo num indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [259];

[263.] um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [259];

[264.] um método de depletar linfócitos compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [259];

[265.] um método de condicionamento de um indivíduo para transplante compreendendo administrar ao indivíduo, que necessita da mesma,

uma quantidade eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [259];

[266.] um método para tratar um câncer hematológico compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [259];

[267.] um método para matar uma célula-alvo compreendendo contatar a célula geneticamente modificada de acordo com [259] com um adaptador e a célula-alvo, em que o adaptador compreende um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD;

[268.] um método para distribuir uma resposta imune para uma célula-alvo compreendendo contatar a célula geneticamente modificada de acordo com [259] com um adaptador e a célula-alvo, e em que o adaptador compreende um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de se ligar a um segundo AD na célula-alvo;

[269.] um método para tratar câncer hematológico compreendendo contatar a célula geneticamente modificada de acordo com [259] com um adaptador e uma célula de câncer, em que o adaptador compreende um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de ligar um segundo AD na célula de câncer;

[270.] um método de direcionar uma resposta imune a uma célula-alvo num indivíduo compreendendo

(a) administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [259]; e

(B) a administração ao indivíduo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo uma AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de se ligar a um segundo AD na célula-alvo;

[271.] um método de direcionar uma resposta imune a uma célula-

alvo um indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [259], em que o indivíduo foi administrado um adaptador compreendendo um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de se ligar e um segundo AD na célula-alvo;

[272.] um método de direcionar uma resposta imune a uma célula-alvo num indivíduo compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de se ligar a um segundo AD na célula-alvo, em que o indivíduo foi administrado com a célula geneticamente modificada de acordo com [259];

[273.] um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo compreendendo

(a) administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [259]; e

(b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de ligar um segundo AD numa célula-alvo;

[274.] um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [259], em que o indivíduo foi administrado com um adaptador compreendendo um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de se ligar a um segundo AD numa célula-alvo;

[275.] um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma

quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de ligar um segundo AD numa célula-alvo, em que o indivíduo foi administrado com a célula geneticamente modificada de acordo com [259];

[276.] um método de depletar linfócitos compreendendo

(a) administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [259]; e

(b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de ligar um segundo AD numa célula-alvo;

[277.] um método de depletar linfócitos compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [259], em que o indivíduo foi administrado um adaptador compreendendo um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de ligar um segundo AD numa célula-alvo;

[278.] um método de depletar linfócitos compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de ligar um segundo AD numa célula-alvo, em que o indivíduo foi administrado com a célula geneticamente modificada de acordo com [259];

[279.] um método de condicionamento de um indivíduo para transplante compreendendo

(a) administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [259]; e

(b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo um AD reconhecido pelo CAR e um segundo

ADBD que é capaz de ligar um segundo AD numa célula-alvo;

[280.] um método de condicionamento de um indivíduo para transplante compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [259], em que o indivíduo foi administrado com um adaptador compreendendo um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de se ligar um segundo AD numa célula-alvo;

[281.] um método de condicionamento de um indivíduo para transplante compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de ligar um segundo AD numa célula-alvo, em que o indivíduo foi administrado com a célula geneticamente modificada de acordo com [259];

[282.] um método para tratar um câncer hematológico compreendendo

(a) administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [259]; e

(b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de ligar um segundo AD numa célula-alvo;

[283.] um método para tratar um câncer hematológico compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [259], em que o indivíduo foi administrado com um adaptador compreendendo um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de ligar um segundo AD numa célula-alvo;

[284.] um método para tratar um câncer hematológico compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo um AD

reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de ligar um segundo AD numa célula-alvo, em que o indivíduo foi administrado com a célula geneticamente modificada de acordo com [259];

[285.] Uma célula efetora imune humana geneticamente modificada compreendendo:

(a) um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um primeiro domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga especificamente a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) uma modificação genética que elimina a expressão de um segundo AD na célula geneticamente modificada,

em que a célula geneticamente modificada usada em combinação com um adaptador tem capacidade para direcionar uma resposta imune a uma célula que expressa o segundo AD num ensaio in vitro, em que o adaptador compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, e em que a célula geneticamente modificada não expressa o segundo AD;

[286.] Uma célula efetora imune humana geneticamente modificada compreendendo:

(a) um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) dois ou mais domínios de ligação de determinante antigênico (ADBD) compreendendo um primeiro ADBD que se liga especificamente a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e

(b) uma modificação genética que elimina a expressão de um segundo AD na célula geneticamente modificada,

em que a célula geneticamente modificada usada em combinação com um adaptador tem capacidade para direcionar uma resposta imune a uma célula que expressa o segundo AD num ensaio in vitro, em que o adaptador compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente

ao segundo AD, e em que a célula geneticamente modificada não expressa o segundo AD;

[287.] um método de direcionar uma resposta imune a uma célula-alvo num indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [285] ou [286];

[288.] um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [285] ou [286];

[289.] um método de depletar linfócitos compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [285] ou [286];

[290.] um método de condicionamento de um indivíduo para transplante compreendendo administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [285] ou [286];

[291.] um método para tratar um câncer hematológico compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [285] ou [286];

[292.] um método para matar uma célula-alvo compreendendo contatar a célula geneticamente modificada de acordo com [285] ou [286] com um adaptador e a célula-alvo, em que o adaptador compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, e em que o segundo AD é expresso na célula-alvo;

[293.] um método para distribuir uma resposta imune a uma célula-alvo compreendendo contatar a célula geneticamente modificada de acordo com [285] ou [286] com um adaptador e as células-alvo, em que o adaptador

compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, e em que o segundo AD é expresso na célula-alvo;

[294.] um método para tratar câncer hematológico compreendendo contatar a célula geneticamente modificada de acordo com [285] ou [286] com um adaptador e uma célula de câncer, em que o adaptador compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, e em que o segundo AD é expresso na célula de câncer;

[295.] um método de direcionar uma resposta imune a uma célula-alvo num indivíduo compreendendo

(a) administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [285] ou [286]; e

(b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, em que o segundo AD é expresso na célula-alvo;

[296.] um método de direcionar uma resposta imune a uma célula-alvo num indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [285] ou [286], em que o indivíduo foi administrado com um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD], e em que o segundo AD é expresso na célula-alvo;

[297.] um método de direcionar uma resposta imune a uma célula-alvo num indivíduo compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD], em que o indivíduo foi administrado com a célula geneticamente modificada de acordo com [285] ou [286], e em que o segundo AD é expresso na célula-alvo;

[298.] um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo compreendendo

(a) administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [285] ou [286]; e

(b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD], em que o segundo AD é expresso numa célula-alvo associado ao distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto;

[299.] um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [285] ou [286], em que o indivíduo foi administrado com um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, e em que o segundo AD é expresso numa célula-alvo associada ao distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto;

[300.] um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD], em que o indivíduo foi administrado com a célula geneticamente modificada de acordo com [285] ou [286], e em que o segundo AD é expresso numa célula-alvo associada ao distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto;

[301.] um método de depletar linfócitos compreendendo

(a) administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [285] ou [286]; e

(b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD], em que o segundo AD é expresso numa célula-alvo de linfócito;

[302.] um método de depletar linfócitos compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [285] ou [286], em que o indivíduo foi administrado com um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, e em que o segundo AD é expresso numa célula-alvo de linfócito;

[303.] um método de depletar linfócitos compreendendo administrar to a indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD], em quefoi administrado ao indivíduo a célula geneticamente modificada de acordo com [285] ou [286], e em que o segundo AD é expresso numa célula-alvo de linfócito;

[304.] um método de condicionamento de um indivíduo para transplante compreendendo

(a) administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [285] ou [286]; e

(b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD], em que o segundo AD é expresso numa célula-alvo associado ao transplante;

[305.] um método de condicionamento de um indivíduo para transplante compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da

mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [285] ou [286], em que o indivíduo foi administrado com um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, e em que o segundo AD é expresso numa célula-alvo associado ao transplante;

[306.] um método de condicionamento de um indivíduo para transplante compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD], em que o indivíduo foi administrado com a célula geneticamente modificada de acordo com [285] ou [286], e em que o segundo AD é expresso numa célula-alvo associada ao transplante;

[307.] um método para tratar um câncer hematológico compreendendo

(a) administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [285] ou [286]; e

(b) administrar ao indivíduo a quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD], em que o segundo AD é expresso numa célula-alvo associada ao câncer hematológico;

[308.] um método para tratar um câncer hematológico compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula geneticamente modificada de acordo com [285] ou [286], em que o indivíduo foi administrado com um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, e em que o segundo AD é expresso numa célula-alvo associada ao câncer hematológico;

[309.] um método para tratar um câncer hematológico compreendendo administrar a um indivíduo, que necessita da mesma, uma

quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador compreendendo o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD], em que o indivíduo foi administrado com a célula geneticamente modificada de acordo com [285] ou [286], e em que o segundo AD é expresso numa célula-alvo associado ao câncer hematológico;

[310.] um polipeptídeo isolado compreendendo Adaptador (1) de um determinante antigênico (AD) e (b) um ou mais de ligação de domínio determinante antigênico (ADBD),

em que pelo menos um ADBD se liga especificamente a um AD de CD45 humano, e em que o contato do adaptador com uma AD CD45 que expressa célula-alvo, na presença de uma célula geneticamente modificada [234] é capaz de direcionar uma resposta imune pela célula geneticamente modificada para a célula-alvo num ensaio in vitro.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS/FIGURAS

[086] **A Figura 1A a 1D** : A atividade citolítica de CARs específicos de CD123 (Cg06) e específicos de BCMA (bc-40) foram comparados a um CAR sem especificidade-alvo conhecida (α 3D) num painel de tumores utilizando razões de célula efetora para células-alvo que variam de 1:4 a 1:64. Resumidamente, 20.000 células T que expressam o CAR de bc40, cg06 ou α 3D foram incubadas com números crescentes de um alvo de tumor de CD123 $^{+}$/BCMA^{-} (MOLM13) (**Figura 1A**); um alvo de tumor de CD123^{-} /BCMA^{+} (H929) (**Figura 1B**); um alvo de tumor de CD123^{-} (RAJI) (**Figura 1C**); ou um alvo de tumor de CD123^{+}/BCMA^{-} (MOLM13) (**Figura 1D**). Após 16 horas, as células foram lavadas e a atividade da luciferase foi avaliada.

[087] **A Figura 2A a 2B:** Adaptador de ligação associado ao adaptador e especificidade de ligação do CAR. Células-repórter Jurkat NFAT-Luciferase foram transduzidas com um CAR de controle negativo (α3D), um CAR de ligação de AFP (p26) (AF03), ou um CAR de ligação de BCMA (bc40). Na **Figura 2A,** as células Jurkat transduzidas de CAR foram incubadas com 0,5 µg de proteína do adaptador (4 °C durante 20 minutos), lavadas e depois

manchadas com PE anti-HIS (clone J095G46, 4 °C durante 20 minutos). **A Figura 2B** mostra a expressão de CAR baseada no manchamento FLAG (clone L5) versus células Jurkat pseudotransduzidas.

[088] **As Figuras 3A a 3C** mostram que a ligação do adaptador da CAR correspondente: Adaptador e Alvo: As especificidade do adaptador aciona a lise de células-alvo. Na **Figura 3A**, 40.000 células de $CD123^{+}$ $BCMA^{-}$ MOLM13-GFP/Luciferase foram incubadas com vários adaptadores na presença ou ausência de 20.000 células T (razão de E:T de 1:2, doador D14-053017, Dia 7) transduzida com CAR de ligação de BCMA (bc40) durante 16 horas. Após 16 horas, as células foram lavadas e a atividade da luciferase foi avaliada. O percentual de lise foi avaliado com base em poços de MOLM13-GFP/Luciferase cultivadas na ausência de células T ou proteína de adaptador. Um controle de células T de CAR específicas de CD123 (cg06) cultivadas na mesma razão foi utilizado como um controle positivo para a lise. Na **Figura 3B**, 40.000 células de $CD123^{+}BCMA^{-}$ MOLM13-GFP/Luciferase foram incubadas com adaptador de CD123 (cg06)-AFP (p26) na presença ou ausência de 20.000 células T (razão de E:T de 1:2, doador D16-061317, Dia 7) transduzidas com CARs de ligação de AFP (Af03 ou Af05) durante 16 horas. Após 16 horas, as células foram lavadas e a atividade da luciferase foi avaliada. O percentual de lise foi avaliado com base em poços de MOLM13-GFP/Luciferase cultivadas na ausência de células T ou proteína de adaptador. Um controle de células T de CAR específicas de CD123 (cg06) cultivadas na mesma razão foi utilizado como um controle positivo para a lise. Na **Figura 3C**, 40.000 células de $BCMA^{+}$ NCI H929-GFP/Luciferase foram incubadas com adaptador de bc40-AFP (p26) na presença ou ausência de 10.000 células T (razão de E:T de 1:4, doador D15-062017, Dia 8) pseudotransduzidas ou transduzidas com CARs de ligação de AFP (Af03 ou Af05) durante 16 horas. Após 16 horas, as células foram lavadas e a atividade da luciferase foi avaliada. O percentual de lise foi avaliado com base em poços de NCI-H929-GFP/Luciferase cultivadas na ausência de células T ou proteína de adaptador.

[089] **As Figuras 4A** a **4D** mostram que a ligação de adaptador de CAR correspondente: Adaptador e Alvo: a especificidade de adaptador aciona a produção de citocina por células T de CAR. Nas **Figuras 4A** e **4B**, as células T de dador D14-053017 transduzidas com CAR de ligação de BCMA (bc40) foram cultivadas de um dia para outro com vários adaptadores na presença ou ausência de células de $CD123^+$ $BCMA^-$ MOLM13 (25.000 células T e células-alvo). Os sobrenadantes de cultura foram coletados e avaliados quanto à produção de IL-2 (**Figura 4A**) e IFN-γ (**Figura 4B**). Nas **Figuras 4C** e **4D**, as células T de doador D15-062017 transduzidas com CARs de ligação de AFP (Af03 e Af05) foram cultivadas de um dia para outro com adaptador de cg06-AFP (p26) na presença ou ausência de células de $CD123^+BCMA^-$ MOLM13 (25.000 células T e células-alvo). Os sobrenadantes cultivados foram coletados e avaliados quanto à produção de IL-2 (**Figura 4C**) e IFN-γ (**Figura 4D**).

[090] **A Figura 5**: ligação de adaptador de CAR correspondente: Adaptador e Alvo: especificidade de adaptador aciona a proliferação de células T de CAR. As células transduzidas de doador D16-062717 com CAR de ligação de AFP (AF03) foram identificadas com CFSE (10 minutos a 0,5 μM), em seguida, cultivadas (25.000) na presença de adaptador específico de CD123- ou adaptador específico de BCMA na presença ou ausência de células (25.000) de $CD123^-$ $BCMA^+$ NCI-H929 tratadas com mitomicina-C durante 72 horas. Às 72 horas, as células foram manchadas quanto a CD3, em seguida, analisadas quanto a números absolutos de células de $CD3^+$ através de citometria de fluxo.

[091] **As Figuras 6A** e **6B** mostram que a ligação de adaptador de CAR correspondente: Adaptador e Alvo: o adaptador aciona a sinalização por células-repórter Jurkat NFAT-Luciferase que expressam CAR. Na **Figura 6A**, 50.000 células-repórter anteriormente transduzidas com um CAR de ligação de BCMA (bc40) foram cultivadas durante 5 horas na presença de várias proteínas de adaptador, na presença ou ausência de 50.000 células de

$CD123^+$ $BCMA^-$ MOLM14, em seguida, avaliadas quanto à atividade da luciferase. Na **Figura 6B**, 50.000 células-repórter transduzidas anteriormente com um CAR de ligação de AFP (p26) (af03) foram cultivadas por 5 horas na presença da adaptador não específico de α3D ou proteína de adaptador de Bc40 específica de BCMA na presença ou ausência de 50.000 células de $BCMA^+$ NCI-H929, então, avaliada quanto à atividade de luciferase.

[092] As **Figuras 7A e 7B** mostram que um adaptador específico de CD123 com um determinante antigênico de BCMA pode funcionar com um CAR de domínio D específico de BCMA (bc40) ou um CAR de scFv específico de BCMA (c11D5-3). Na **Figura 7A**, 40.000 células de $CD123^+BCMA^-$ MOLM13-GFP/Luciferase foram incubadas com o adaptador de Cg06-BCMA na presença ou ausência de 20.000 células T (razão de E:T de 1:2, doador D14-062717, Dia 9) transduzidas com um CAR não específico (α3D), o CAR de domínio D de ligação de BCMA (bc40), ou o CAR de scFv de ligação de BCMA (c11D5-3) durante 16 horas. Após 16 horas, as células foram lavadas e a atividade da luciferase foi avaliada. O percentual de lise foi avaliado com base em poços de MOLM13-GFP/Luciferase cultivadas na ausência de células T ou proteína de adaptador. As linhas sólidas indicam curvas não lineares de 3 parâmetros calculados, enquanto a linha tracejada para c11D5-3 está presente apenas para fins ilustrativos. Na **Figura 7B**, células de $CD123^+$ $BCMA^-$ MOLM13-GFP/Luciferase células foram cultivadas no mesmo experimento que na **Figura 7A** com células T transduzidas na ausência de proteína de adaptador.

[093] **As Figuras 8A e 8B** mostram que CARs específicos de AFP podem ter simultaneamente capacidade de ligação de CD123 e BCMA através de incubação com várias proteínas de adaptador. 10^5 Jurkat NFAT-Luciferase transduzidas com um CAR de ligação de AFP (p26) (af03) foram incubadas com um total de 0,5 µg de proteínas de adaptador em várias razões dos adaptadores específicos de BCMA para os específicos de CD123 (4 °C durante 20 minutos), lavadas e, em seguida, incubadas com CD123-Fc e

BCMA biotinilado (0,5 µg de cada) (4 °C durante 20 minutos), lavadas, em seguida, tiveram a ligação detectada com A488 anti-Fc e Estreptavidina-PE. **A Figura 8A** apresenta uma análise de fluxo de citometria de ligação de CD123 e ligação de BCMA para as suas respectivas proteínas alvo, a **Figura 8B** fornece uma comparação da intensidade média da fluorescência (MFI) de dados de fluxo de citometria de MFIde A488 (ligação de CD123, eixo geométrico esquerdo) e MFI de PE (ligação de BCMA, eixo geométrico direito) apresentados em **Figura 8A**.

[094] As **Figuras 9A e 9B** mostram que proteínas de adaptador de domínio de ligação dupla acionam a sinalização intensificada por células-repórter Jurkat NFAT-Luciferase que expressam CAR em relação às proteínas de adaptador de domínio de ligação única. Na **Figura 9A**, 50.000 células-repórter transduzidas anteriormente com um CAR de ligação de AFP (domínio de p26) (af03) foram cultivadas por 5 horas na presença do adaptador de Cg06 específico de CD123 (Cg06-p26) ou da proteína de adaptador duplo de Cg06 (Cg06-p26-Cg06 na presença de 50.000 células de $CD123^+$ MOLM13 ou células com deficiência de CD123 MOLM13, então, avaliadas quanto à atividade de luciferase. As células com deficiência de CD123 foram geradas usando tecnologia de modificação genética de CRISPR/Cas9. Na **Figura 9B**, 50.000 células-repórter transduzidas anteriormente com um CAR de ligação de AFP (domínio de p26) (af03) foram cultivadas por 5 horas na presença do adaptador de Bc40 específico de BCMA (Bc40-p26) ou a proteína de adaptador duplo de Bc40 (Bc40-p26-Bc40) na presença ou ausência de 50.000 células de $BCMA^+$ U266, então, avaliadas quanto à atividade de luciferase.

[095] **A Figura 10** mostra que a ligação de p26 de comprimento completo e truncado ao FcRn humano é dependente do pH.

[096] **As Figuras 11A a 11D** mostram que os adaptadores compreendendo ADBD específico de CS1 (SLAMF7, CRACC, CD319) modulam a sinalização intracelular e a morte de tumores CS1 positivos. Na **Figura** 11A, o ADBD de cc02 e cc08 exibiu a sinalização de NFAT mais

potente quando cultivado na presença de células JNL10 que expressam af59-CAR (**Figura 11A**) e a linhagem celular de tumor CS1 positivo, MM.1S.**A Figura 11B** mostra que o adaptador de bc98-p26-cc02 biespecífico capaz de se ligar tanto a CS1 quanto a BCMA foi mais potente na sua capacidade para sinalizar do que o adaptador de bc98-p26- α 3DQ19E de ligação de BCMA monoespecífico e o adaptador de α 3DQ19E-p26-cc02 de ligação de CS1 monoespecífico.**As Figuras 11C e 11D** indicam o que o bc98-p26-cc02 biespecífico é um adaptador eficaz em matar HT929 (alta expressão de ambos BCMA e CS1; **Figura 11C**) e MM.1S (alto teor de BCMA, baixo teor de CS1; **Figura 11D**).

[097] **As Figuras 12A a 12C** mostram que os adaptadores compreendendo ADBD de ligação de HER2 induzem sinalização em células JNL10 que expressam Af59-CAR cultivadas com tumor de SKBR3 HER2 positivo. **A Figura 12A** mostra que o adaptador compreendendo ABDB de ligação de eb08 HER2 foi o estimulador mais potente neste ensaio. **A Figura 12B** mostra que a sinalização de NFAT em células JNL10 mediada pelo adaptador compreendo eb08 é maior do que aquela mediada pelo adaptador compreendendo zHERs:4, comparável à mediada pelo adaptador compreendendo 9,29, e menos do que a de G3 e zHER2:342. **A Figura 12C** demonstra que os adaptadores compreendendo eb08 ou eb04 de ligação de HER2 modulam a lise de tumor numa maneira dependente de dose.

DESCRIÇÃO DETALHADA

I. DEFINIÇÕES

[098] Exceto se definido de outro modo, todos os termos técnicos e científicos usados no presente documento têm o mesmo significado que é comumente entendido por alguém de habilidade comum na técnica à qual a divulgação se refere.

[099] Deve ser entendido que sempre que modalidades forem descritas no presente documento com a linguagem “compreendendo”, modalidades, de outro modo, análogas descritas em termos de “consistindo

em” e/ou “consistindo essencialmente em” também são fornecidas. No entanto, quando utilizados nas reivindicações como frases de transição, cada uma deve ser interpretado separadamente e no contexto legal e factual apropriado (por exemplo, “compreendendo” é considerado mais como uma frase aberta enquanto “consistindo em” é mais exclusivo e “consistindo essencialmente em” alcança um meio termo).

[0100] Como usado no presente documento, a forma singular “um”, “uma” e “o/a” inclui referências no plural, exceto se indicado de outro modo.

[0101] O termo “e/ou” como usado numa frase como “A e/ou B” no presente documento se destina a incluir tanto A quanto B; A ou B; A (apenas); e B (apenas). Da mesma forma, o termo “e/ou” como usado numa frase como “A, B e/ou C” se destina a abranger cada uma das seguintes modalidades: A, B e C; A, B ou C; A ou C; A ou B; B ou C; A e C; A e B; B e C; A (apenas); B (apenas); e C (apenas).

[0102] “Cerca de”, como o termo é usado no presente documento, quando em referência a um valor mensurável como uma quantidade, uma duração temporal e outros valores mensuráveis conhecidos na técnica, se destina a abranger variações de ± 20% ou em algumas modalidades ± 10%, ou em algumas modalidades ± 5%, ou em algumas modalidades ± 1% ou em algumas modalidades ± 0,1% do valor especificado, visto que tais variações são apropriadas para realizar os métodos divulgados.

[0103] Os termos “proteína” e “polipeptídeo” são utilizados indiferentemente no presente documento para se referir a um polímero biológico que compreende unidades derivadas de aminoácidos ligados através de ligações peptídicas; uma proteína pode ser composta por duas ou mais cadeias polipeptídicas.

[0104] “Receptor de superfície celular” se refere a moléculas e complexos de moléculas capazes de receber um sinal e a transmissão de tal sinal através da membrana plasmática de uma célula. Um exemplo de um

receptor de superfície celular fornecido no presente documento é um receptor de integrina ativada, por exemplo, um receptor de integrina αvβ3 ativada numa célula metastática. Tal como aqui utilizado, “receptor de superfície celular” também inclui uma molécula expressa numa superfície de célula que contém um CAR capaz de se ligar a um alvo de interesse de determinante antigênico. O termo “receptor” denota uma proteína associada à célula que se liga a, ou interage com uma molécula (por exemplo, um aglutinante) e media o efeito do aglutinante na célula. Em várias modalidades, a molécula que interage com um receptor é uma molécula bioativa. Os receptores de superfície celular ligados à membrana são caracterizados por uma estrutura de múltiplos domínios compreendendo um domínio de ligação a aglutinante extracelular, uma domínio que abrange a membrana e um domínio efetor intracelular que é tipicamente envolvido em transdução de sinal.

[0105] O termo “receptor do antígeno quimérico” ou “CAR” ou “CARs”, como aqui utilizado, se refere a um polipeptídeo quimérico geneticamente modificado que enxerta uma especifidade de antígeno ou alvo numa célula, como uma célula imune (por exemplo, uma célula T, como uma célula T pura, célula T de memória central, célula T de memória efetora, célula NK, célula NKT ou uma pluralidade ou combinação das mesmas). Os CARs também podem ser aqui referidos como receptores de célula T artificial, receptores de célula T quimérica ou imunorreceptores quiméricos. Os CARs partilham propriedades estruturais ou funcionais com um célula receptor ou molécula de adaptador de função de célula imune. Mediante a ligação ao antígeno cognato, um CAR pode ativar ou desativar a célula citotóxica em que está disposto, ou modular a atividade antitumoral da célula ou, de outra forma, modular a resposta imune da célula. Em algumas modalidades, os CARs compreendem um ou mais elementos (por exemplo, domínio) a partir de um receptor de célula T (TCR, por exemplo, a cadeia zeta associada ao complexo de receptor de célula T) ou um receptor de célula assassina natural (NKR). Em algumas modalidades, os CARs compreendem (1) um domínio de ligação de

determinante antigênico (ADBD) que se liga especificamente ao determinante antigênico (AD), (2) um domínio transmembranar e (3) um domínio intracelular. Em algumas modalidades, os CARs compreender mais de um domínios de ligação determinante antigênico. Em algumas modalidades, os CARs compreender mais de um domínios de ligação do determinante antigênico que se ligam a diferentes determinantes antigênicos do mesmo antígeno, diferentes determinantes antigênicos sobre diferentes antígenos ou determinantes antigênicos expressos por células-alvo diferentes.

[0106] O termo “célula imune”, como aqui utilizado, se refere às células do sistema imunológico dos mamíferos incluindo, mas não limitado a células que apresentam antígeno, células B, basófilos, células T citotóxicas, células dendríticas, eosinófilos, granulócitos, células T auxiliares, leucócitos, linfócitos, macrófagos, mastócitos, células de memória, monócitos, células assassinas naturais, neutrófilos, fagócitos, células plasmáticas e células T.

[0107] Os termos “células T” e “infócito T” são intercambiáveis e utilizados aqui como sinônimos. Exemplos incluem, mas sem limitações, células T puras, células T de memória central, células T de memória efetora ou combinações das mesmas.

[0108] “Autólogo”, como o termo é usado no presente documento, se refere a qualquer material derivado do mesmo indivíduo ao qual posteriormente deve ser reintroduzido.

[0109] “Alogênico”, como o termo é aqui utilizado, se refere a qualquer material derivado de um animal diferente da mesma espécie que o indivíduo ao qual o material é introduzido. É dito que dois ou mais indivíduos são alogênicos um ao outro quando os genes num ou mais loci não são idênticos. Em alguns aspectos, o material alogênico de indivíduos das mesmas espécies pode ser suficientemente diferente geneticamente para interagir de modo antigênico.

[0110] O termo “células efetoras” consiste em leucócitos que expressam um ou mais FcRs e realizam funções efetoras. Preferencialmente,

as células expressam pelo menos FcRIII e realizam função efetora de ADCC. Os exemplos de leucócitos humanos que mediam ADCC incluem células mononucleares de sangue periférico (PBMC), células assassinas naturais (NK), monócitos, células T citotóxicas e neutrófilos; com PBMCs e células NK sendo preferenciais em certas modalidades. As células efetoras podem ser isoladas a partir de sua fonte nativa, por exemplo, a partir de sangue ou PBMCs como aqui descrito ou, de outra forma, conhecidos na técnica. Numa modalidade específica, as células efetoras são células efetoras humanas.

[0111] O termo “função efetora” se refere à função imune especializada de um célula diferenciada. A função efetora de uma célula T, por exemplo, pode ser atividade citolítica ou atividade auxiliar incluindo a secreção de citocinas.

[0112] O termo “resposta imune”, como aqui utilizado, se refere a imunidades incluindo, mas, sem limitação, imunidade inata, a imunidade humoral, imunidade celular, imunidade, resposta inflamatória, imunidade adquirida (adaptativa), autoimunidade e/ou imunidade hiperativa. Indicadores de uma resposta imunológica podem incluir a secreção de citocinas por células imunes, expansão das populações de células imunes, produção de anticorpos, desgranulação das células citotóxicas e morte de células-alvo. Tais indicadores podem ser rotineiramente medidos utilizando ensaios prontamente disponíveis, por exemplo, ELISA ou ELISpot, conhecidos na técnica.

[0113] O termo “adaptador”, como aqui utilizado, se refere a uma proteína solúvel de múltiplos domínios que compreende um determinante antigênico (AD) e um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD), em que o ADBD se liga a um segundo AD. Além do AD e do ADBD, um adaptador pode compreender AD adicional, ADBD adicional e/ou outros domínios adicionais.

[0114] Os termos “anticorpo” ou “imunoglobulina”, como usado intercambiável no presente documento, inclui anticorpos integrais. Um anticorpo integral compreende pelo menos duas cadeias pesadas (H) e duas

cadeias leves (L) interconectadas por ligações de dissulfeto. Cada cadeia pesada é compreendida de uma região variável de cadeia pesada (abreviada no presente documento como VH) e uma região constante de cadeia pesada. A região constante de cadeia pesada é compreendida de três domínios, CH1, CH2 e CH3. Cada cadeia leve é compreendida de uma região variável de cadeia leve (abreviada no presente documento como VL) e uma região constante de cadeia leve. Uma região constante de cadeia leve é compreendido de um domínio, Cl. As regiões de VH e VL podem ser adicionalmente subdivididas em regiões de hipervariabilidade, denominadas Regiões Determinantes de Complementaridade (CDRs), intercaladas com regiões que são mais conservadas, denominadas regiões de framework (FW). Cada VH e VL é composto de três CDRs e quatro FWs, dispostos a partir de terminações amino para terminação carbóxi da seguinte ordem: FW1, CDR1, FW2, CDR2, FW3, CDR3, FW4. As regiões variáveis das cadeias pesada e leve contêm um domínio de ligação que interage com um antígeno. As regiões constantes dos anticorpos podem mediar a ligação da imunoglobulina para hospedar tecidos ou fatores, incluindo várias células do sistema imunológico (por exemplo,, células efetoras) e o primeiro componente (C1q) do sistema complementar clássico.

[0115] Os termos “fragmentos de anticorpos” e similares, como aqui utilizados, incluem qualquer domínio funcional de um anticorpo como um fragmento de ligação de antígeno ou cadeias únicas do mesmo, um domínio efetor, epítopo de ligação ao receptor de resgate ou porção dos mesmos. Os fragmentos de anticorpos aqui descritos podem existir numa variedade de formas. Exemplos de fragmentos de anticorpos incluem, porém, sem limitação, fragmentos Fab, Fab’, F(ab’)2 e Fv, um Fv ligado a dissulfeto (sdFv), um fragmento Fd consistindo nos domínios VH e CH1, um scFv, um minicorpo, um BiTE, um Tandab, um diacorpo ($(VL\text{-}VH)_2$ ou $(VH\text{-}VL)_2$), um anticorpo de domínio único (por exemplo, um sdAb como um nanocorpo (tanto VL quanto VH)), e um domínio VHH de camelídeo) e anticorpos multiespecíficos formados

a partir de fragmentos de anticorpo. Em algumas modalidades, um “fragmento de anticorpo” corresponde a um sítio de ligação de antígeno ou epítopo local de um anticorpo de ligação. Em outras modalidades, um “fragmento de anticorpo” corresponde a outras regiões funcionais de um anticorpo, como, um domínio efetor ou sua porção, ou um epítopo de ligação de receptor de resgate, ou porção do mesmo.

[0116] Os termos “fragmento (ou fragmentos) variável de cadeia única” ou anticorpos de “scFv”, como aqui utilizados, se referem a formas de anticorpos (por exemplo, fragmentos de anticorpo) que compreendem as regiões variáveis apenas das cadeias pesadas e leves, conectados por um peptídeo de ligante. O scFv pode compreender VL-ligante-VH ou pode compreender VH-ligante-VL. Os anticorpos de scFv são geralmente 220 a 250 aminoácidos em comprimento e contêm 10 a 25 aminoácidos de ligante em comprimento.

[0117] Como aqui utilizado, o termo “região de Fc” ou simplesmente “Fc” é entendido de modo a significar a porção de terminal de carboxila de uma região constante de cadeia de imunoglobulina, de preferência, uma região constante de cadeia pesada de imunoglobulina, ou uma porção da mesma. Por exemplo, uma região de Fc de imunoglobulina pode compreender (1) um domínio CH1, um domínio CH2 e um domínio CH3, (2) um domínio CH1 e um domínio CH2, (3) um domínio CH1 e um domínio CH3, (4) um domínio CH2 e um domínio CH3, ou (5) uma combinação de dois ou mais domínios e uma região de articulação de imunoglobulina. Numa modalidade preferida, a região de Fc de imunoglobulina compreende pelo menos uma região de articulação de imunoglobulina, um domínio CH2 e um domínio CH3, e preferivelmente é desprovida do domínio CH1. Numa modalidade, a classe de imunoglobulina a partir da qual a região constante da cadeia pesada é derivada é IgG (Igγ) (subclasses de γ 1, 2, 3 ou 4). Outras classes de imunoglobulinas, IgA (Igα), IgD (Igδ), IgE (Igε) e IgM (Igμ) podem ser utilizadas. A escolha de uma região constante de cadeia pesada de

imunoglobulina apropriada é discutida em detalhes nas Patentes nº U.S. 5.541.087 e nº U.S. 5.726.044, cada uma das quais é aqui incorporada a título de referência, em sua totalidade. A escolha de sequências de região constante da cadeia pesada de imunoglobulina particulares a partir de certas classes e subclasses de imunoglobulina para conseguir um resultado particular é considerada como estando dentro do nível de perícia na técnica. A porção do construto de DNA que codifica a região de Fc de imunoglobulina compreende preferivelmente pelo menos uma porção de um domínio de articulação e, de preferência, pelo menos uma porção de um domínio CH3 de Fc gama ou os domínios homólogos em qualquer um dentre IgA, IgD, IgE ou IgM. Além disso, é contemplado que a substituição ou deleção de aminoácidos no nas regiões constantes de cadeia pesada de imunoglobulina pode ser útil na prática dos métodos e composições aqui divulgados. Um exemplo consistiria em introduzir substituintes de aminoidos na região CH2 superior para criar uma variante de Fc com afinidade reduzida para receptores de Fc (Cole, J. Immunol 159:. 3613 (1997)).

[0118] “Citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo” ou “ADCC” se refere a uma reação mediada por célula, em que células citotóxicas não específicas que expressam receptores de Fc (FcRs)(por exemplo, células Assassinas Naturais (NK), neutrófilos e macrófagos) reconhecem anticorpo ligado numa célula-alvo e subsequentemente causam lise (ou outros efeitos citotóxicos) das células-alvo. Para avaliar a atividade de ADCC de uma molécula de interesse, qualquer ensaio de ADCC in vitro conhecido na técnica pode ser usado, como aquele descrito nas Patentes nº U.S. 5.500.362 ou nº U.S. 5.821.337. As células efetoras úteis para tais ensaios incluem, porém, sem limitação, células mononucleares de sangue periférico (PBMC) e células Assassinas Naturais (NK). Alternativa ou adicionalmente, a atividade de ADCC da molécula de interesse pode ser avaliada in vivo, por exemplo, num modelo animal como aquele divulgado em Clynes et al., PNAS 95: 652-656 (1998).

[0119] O termo “domínio de ligação de determinante antigênico” ou “ADBD” como o termo é aqui utilizado, se refere a uma sequência de um polipeptídeo (por exemplo, um adaptador ou CAR) que é suficiente para conferir reconhecimento e ligação especifica a um determinante antigênico-alvo (AD). Em algumas modalidades, o ADBD é um fragmento de anticorpo de ligação de antígeno, um scFv ou um peptídeo de ligação de antígeno que não se baseia num anticorpo ou uma sequência de fragmento de anticorpo (por exemplo, um domínio D ou um aficorpo). Em algumas modalidades, o ADBD compreende um arcabouço de ligação sem base em anticorpo (por exemplo, um domínio D, aficorpo, domínio de fibronectina, nanocorpo, domínio de anquirina de domínio de lipocalina, maxicorpo, domínio da proteína A ou domínio de afilina). Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio D. Em algumas modalidades, o ADBD é uma sequência de ligação à base de anticorpo. Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv ou um anticorpo de domínio (dAb). Em algumas modalidades, o ADBD tem a capacidade de se ligar a um antígeno-alvo na superfície de uma célula. Em algumas modalidades, o ADBD tem a capacidade de se ligar a um antígeno-alvo na superfície de uma célula efetora imune. Em algumas modalidades, o ADBD tem a capacidade de se ligar a um receptor de fator de crescimento ou um receptor de hormônio.

[0120] Em modalidades particulares, o ADBD é uma sequência de polipeptídeos de arcabouço não anticorpo com base que é suficiente para conferir o reconhecimento e a ligação específica a um determinante antigênico-alvo. Em algumas modalidades, um ADBD sem base em anticorpo é um polipeptídeo que tem a capacidade de se ligar a um antígeno-alvo na superfície de uma célula. Em algumas modalidades, o ADBD sem base em anticorpo tem a capacidade de se ligar a um receptor de fator de crescimento ou um receptor de hormônio. Em algumas modalidades, o ADBD é um polipeptídeo à base de domínio D. Em modalidades particulares, o ADBD é um polipeptídeo à base de domínio D que é suficiente para conferir o reconhecimento e ligação específica

a um determinante antigênico-alvo. Em algumas modalidades, o ADBD é um polipeptídeo à base de domínio D que tem a capacidade de se ligar ao antígeno-alvo na superfície de uma célula. Em algumas modalidades, o ADBD é um polipeptídeo à base de domínio D que tem a capacidade de se ligar a um receptor de fator de crescimento ou um receptor de hormônio. Em algumas modalidades, o ADBD é um polipeptídeo à base de domínio D que tem a capacidade de se ligar a um antígeno-alvo numa proteína de soro.

[0121] Os termos “se liga especificamente” ou “que tem afinidade seletiva para” significam que um agente de ligação, como um adaptador ou CAR, reage ou se associa mais frequentemente, mais rapidamente, com duração maior, com maior afinidade ou com alguma combinação dos supracitados ao epítopo, proteína ou molécula-alvo do que com substâncias alternativas, incluindo as proteínas não relacionadas ao epítopo-alvo. Por causa da identidade de sequência entre as proteínas homólogas em espécies diferentes, a ligação específica pode, em várias modalidades, incluir um agente de ligação que reconhece uma proteína ou alvo em mais de uma espécie. Da mesma forma, devido à homologia dentro de certas regiões de sequências polipeptídicas de proteínas diferentes, a ligação específica pode incluir um agente de ligação que reconhece mais do que uma proteína ou alvo. É entendido que, em certas modalidades, um agente de ligação que liga especificamente um primeiro alvo pode ou não ligar especificamente um segundo alvo. Como tal, “ligação específica” não requer necessariamente (embora possa incluir) ligação exclusiva, por exemplo, a ligação a um único alvo. Assim, um agente de ligação pode, em certas modalidades, ligar especificamente mais do que um alvo. Em certas modalidades, vários alvos podem ser ligados pelo mesmo sítio de ligação de antígeno no agente de ligação.

[0122] Os termos “ligante”, “espaçador” e “articulação” são aqui utilizados indiferentemente para se referir a um peptídeo ou outra ligação química localizada entre dois ou mais domínios funcionais de outra forma

independentes de um adaptador ou CAR. Por exemplo, um ligante pode ser localizado entre um domínio determinante antigênico e um domínio de ligação de determinante antigênico de um adaptador. De modo semelhante, um ligante pode ser localizado entre dois domínios de ligação de determinante antigênico ou um domínio de ligação de antigênico e um domínio transmembranar de um CAR. Os ligantes adequados para acoplar os dois ou mais domínios de um adaptador são aqui descritos e/ou, caso contrário, será claro para uma pessoa versada na técnica.

[0123] O termo “operacionalmente ligado”, como aqui utilizado, indica que duas moléculas são afixadas de modo a reter, cada uma, pelo menos, algum nível de atividade funcional que cada molécula tinha sozinha (assumindo que cada molécula tinha uma atividade funcional). Em modalidades em que uma molécula não tinha atividade funcional, a mesma é operacionalmente ligada a outra molécula se a outra molécula retiver pelo menos algum nível da sua atividade funcional. Operacionalmente ligada também pode se referir à ligação de duas moléculas não funcionais. Duas moléculas podem ser “operacionalmente ligadas” se eles forem afixadas direta ou indiretamente (por exemplo, através de um ligante).

[0124] “Alvo” se refere a qualquer molécula ou combinação de moléculas que podem ser ligadas por um adaptador ou de CAR, ou um componente do adaptador ou do CAR, como domínio de ligação de determinante antigênico.

[0125] O termo “célula-alvo” como aqui utilizado se refere a células que estão envolvidas numa doença e podem ser alvejadas por um CAR, um adaptador e/ou composição de CAR/adaptador fornecida aqui. As células-alvo incluem qualquer célula num indivíduo (por exemplo, um ser humano ou animal) que pode ser alvejada por um CAR, um adaptador, e/ou composição de CAR/adaptador. A célula-alvo pode ser uma célula expressando ou sobre-expressando um alvo ligado especificamente por um CAR, adaptador e/ou composição de CAR/adaptador.

[0126] Expressões como “afinidade de ligação para um alvo”, “ligação a um alvo” e expressões análogas conhecidas na técnica se referem a uma propriedade de um polipeptídeo que pode ser diretamente medida através da determinação das constantes de afinidade, por exemplo, a quantidade de adaptador que se associa e se dissocia a uma dada concentração de antígeno. Diferentes métodos podem ser utilizados para caracterizar a interação molecular, como, porém, sem limitações, análise de competição, análise de equilíbrio e análise microcalorimétrica, e análise de interação em tempo real com base em interação de ressonância plasmônica de superfície (por exemplo, utilizando um instrumento Biacore®). Estes métodos são bem conhecidos pela pessoa versada na técnica e são descritos, por exemplo, em Neri et al., Tibtech 14: 465-470 (1996), e Jansson et al., J. Biol. Chem. 272: 8189-8197 (1997).

[0127] “Os termos “determinante antigênico” e “epítopo” são usados de modo intercambiável no presente documento e se referem àquela porção de qualquer molécula (por exemplo, um alvo de interesse, ou um adaptador) capaz de ser reconhecida e ligada especificamente por um agente de ligação particular (por exemplo, um adaptador ou CAR). Quando a molécula reconhecida é um polipeptídeo, os epítopos podem ser formados a partir de aminoácidos contíguos e aminoácidos não contíguos e/ou outros grupos de moléculas de superfície quimicamente ativos (como carboidratos) justapostos por dobramento terciário de uma proteína. Epítopos formados a partir de aminoácidos contíguos normalmente são retidos após a desnaturação de proteína, considerando que os epítopos formados por dobramento terciário são normalmente perdidos mediante a desnaturação de proteína. Um epítopo tipicamente inclui pelo menos 3 aminoácidos, e mais geralmente, pelo menos 5 ou 8 a 10 aminoácidos numa conformação espacial exclusiva.

[0128] “Derivado de”, como esse termo é aqui utilizado, indica uma relação entre uma primeira e uma segunda molécula. De modo geral, se refere à similaridade estrutural entre a primeira molécula e uma segunda molécula e não conota ou inclui uma limitação de processo ou de fonte numa

primeira molécula que é derivada a partir de uma segunda molécula. Por exemplo, no caso de um domínio de sinalização intracelular que é derivado de uma molécula de CD3zeta, o domínio de sinalização intracelular retém estrutura de CD3zeta suficiente, de tal modo que tenha a função necessária, a saber, a capacidade de gerar um sinal sob as condições apropriadas. Este não conota ou inclui uma limitação para um processo particular de produzir o domínio de sinalização intracelular, por exemplo, isto não significa que, para se obter o domínio de sinalização intracelular, se deve começar com uma sequência de CD3zeta e deletar a sequência indesejada, ou impor mutações, para chegar ao domínio de sinalização intracelular.

[0129] O termo “de ocorrência natural”, quando usado em conexão com materiais biológicos como moléculas de ácido nucleico, polipeptídeos, determinantes antigênicos e células hospedeiras, se refere àqueles que são encontrados na natureza e não modificados por um ser humano. Por outro lado, “não natural” ou “sintético”, quando utilizado em conexão com materiais biológicos, se refere àqueles que não são encontrados na natureza e foram modificados por um ser humano.

[0130] Tal como aqui utilizado o termo “modificações”, no que diz respeito a uma sequência de referência, inclui substituições, deleções, inserções e/ou adições de uma sequência quando comparada com a posição (ou posições) de aminoácido correspondente da sequência de referência.

[0131] Uma “substituição”, no que diz respeito a uma sequência de referência, se refere a uma substituição de um resíduo de aminoácido particular, por um resíduo de aminoácido diferente numa posição de aminoácido correspondente da sequência de referência.

[0132] Uma substituição de aminoácido “conservadora” é uma em que um resíduo de aminoácido é substituído por outro resíduo de aminoácido que tem uma cadeia lateral similar. Famílias de resíduos de aminoácido que têm cadeias laterais similares fora definidas na técnica, incluindo cadeias laterais básicas (por exemplo, lisina (K), arginina (R), histidina (H)), cadeias

laterais ácidas (por exemplo, ácido aspártico (D), ácido glutâmico (E)), cadeias laterais polares não carregadas (por exemplo, glicina (G), asparagina (N), glutamina (Q), serina (S), treonina (T), tirosina (Y), cisteína (C)), cadeias laterais não polares (por exemplo, alanina (A), valina (V), leucina (L), isoleucina (I), prolina (P), fenilalanina (F), metionina (M), triptofano (W), cadeias laterais beta-ramificadas (por exemplo, treonina (T), valina (V), isoleucina (I)) e cadeias laterais aromáticas (por exemplo, tirosina (Y), fenilalanina (F), triptofano (W), histidina (H)). Por exemplo, a substituição de uma fenilalanina por uma tirosina é uma substituição conservadora. Numa modalidade, as substituições conservadoras nas sequências do adaptador ou CAR resultam numa ligação específica retida do adaptador ou CAR contendo a substituição para o alvo de interesse ao qual se liga. Os métodos de identificação de substituições conservadoras e substituições não conservadoras de nucleótidos e aminoácido que conferem, alteram ou mantêm uma afinidade de ligação seletiva são conhecidos na técnica (consultar, por exemplo, Brummel, Biochem. 32: 1180-1187 (1993); Kobayashi, Protein Eng. 12 (10): 879-884 (1999); e Burks, PNAS 94: 412-417 (1997)).

[0133] Uma substituição de aminoácido “não conservadora” é uma em que um resíduo de aminoácido é substituído por outro resíduo de aminoácido que tem uma cadeia lateral dissimilar. Numa modalidade, as substituições não conservadoras nas sequências do adaptador ou CAR resultam numa ligação específica retida do adaptador ou CAR contendo a substituição para o alvo de interesse ao qual se liga.

[0134] Os “aminoácidos não naturais”, “análogos de aminoácido” e “resíduos de aminoácidos não padrão” são aqui utilizados indiferentemente. Os aminoácidos não naturais que podem ser substituídos num adaptador, como proporcionado no presente documento, são conhecidos na técnica. Numa modalidade, o aminoácido não natural é 4-hidroxiprolina, que pode ser substituída por prolina; 5-hidroxilisina que pode ser substituída por lisina; 3-metil-histidina que pode ser substituída por histidina; homosserina, que pode

ser substituída por serina; e ornitina, que pode ser substituída por lisina. Os exemplos adicionais de aminoácidos não naturais que podem ser substituídos num adaptador incluem, porém, sem limitação moléculas como: D-isômeros dos aminoácidos comuns, ácido 2,4-diaminobutírico, ácido alfa-amino isobutírico, ácido A-aminobutírico, Abu, ácido 2-amino butírico, gama-Abu, épsilon-Ahx, ácido 6-amino hexanoico, Aib, ácido 2-amino isobutírico, ácido 3-amino propiônico, ornitina, norleucina, norvalina, hidroxiprolina, sarcosina, citrulina, homocitrulina, ácido cisteico, t-butilglicina, t-butilalanina, fenilglicina, ciclo-hexilalanina, beta-alanina, lantionina, desidroalanina, ácido γ-aminobutírico, selenocisteína e pirrolisina fluoro-aminoácidos, aminoácidos de projeto como beta-metil aminoácidos, C alfa-metil aminoácidos e N alfa-metil aminoácidos, ou combinações de aminoácidos não naturais. Aminoácidos não naturais ainda adicionais podem incluir ácido 4-amino butírico, ácido 4-amino-3-hidroxi-5-fenilpentanoico, ácido 4-amino-3-hidroxi-6-metil-heptanoico, 2-tienil alanina e/ou D-isômeros de aminoácidos. Como discutido aqui, em várias modalidades, aminoácidos não naturais ou análogos de aminoácidos podem incluir deleção de um ou mais aminoácidos de uma sequência.

[0135] Os termos “polinucleotídeo” e “ácido nucleico”, usados de modo intercambiável no presente documento, se referem a uma forma polimérica de nucleotídeos de qualquer comprimento, ribonucleotídeos ou desoxirribonucleotídeos. Estes termos incluem, porém, sem limitação, DNA, RNA, cDNA (DNA complementar), RNAm (RNA mensageiro), RNAr (RNA ribossômico), shRNA (RNA pequeno em formato de grampo), RNAnp (RNA nuclear pequeno), snoRNA (RNA curto nucleolar), miRNA (microRNA), DNA genômico, DNA sintético, RNA sintético e/ou tRNA. Em algumas modalidades, um polinucleido isolado é um RNAm modificado compreendendo nucleosídeos ou nucleótidos de ocorrência não natural. Em algumas modalidades, um RNAm modificado compreende 2-tiouridina, pseudouridina ou 1-metilpseudouridina.

[0136] O termo “DNA nu”, como aqui utilizado, se refere a DNA (por exemplo, DNA livre de histona) que codifica uma proteína, como um

adaptador ou um CAR, que é clonado num vetor de expressão adequado na orientação apropriada para a expressão (por exemplo, um plasmídeo). Os vetores virais que podem ser utilizados incluem, porém, sem limitação vetores lentivirais SIN, vetores retrovirais, vetores de vírus de espuma, vetores de adenovírus, vetores de vírus adenoassociado (AAV), vetores híbridos e/ou transposons de plasmídeo (por exemplo, sistema transposon Bela Adormecida) ou sistemas de vetores baseados em integrase. Outros vetores que podem ser utilizados em conexão com a produção e utilização de adaptadores e CARs são aqui descritos ou, caso contrário, conhecidos na técnica.

[0137] Os termos “vetor”, “vetor de clonagem” e “vetor de expressão”, como aqui utilizados, se referem ao veículo, através do qual uma sequência de ácidos nucleicos (por exemplo, uma sequência de codificação de adaptador ou de CAR) pode ser mantida ou amplificada numa célula hospedeira (por exemplo, vetor de clonagem) ou introduzida numa célula hospedeira, de modo a transformar o hospedeiro e promover a expressão (por exemplo, transcrição e tradução) da sequência introduzida. Vetores incluem plasmídeos, fagos, vírus, etc.

[0138] Uma “célula hospedeira” inclui uma célula individual ou cultura de células que pode ser ou foi um recipiente de ácidos nucleicos codificando um adaptador ou CAR. As células hospedeiras incluem, porém, sem limitação, partículas virais, fagomídeos, bactérias, leveduras, plantas, animais e células de mamíferos. As células hospedeiras incluem progênie de uma única célula hospedeira, e a progênie pode não ser necessariamente idêntica de modo completo (na morfologia ou no complemento de DNA total) à célula parental original devido à mutação e/ou alteração natural, acidental ou deliberada. Uma célula hospedeira inclui células transfectadas ou infectadas in vivo, in vitro ou ex vivo com ácidos nucleicos que codificam para um adaptador ou CAR. Em alguns exemplos, a célula hospedeira é capaz de expressar um adaptador. Em alguns exemplos, a célula hospedeira é capaz de expressar e secretar um adaptador. Em alguns exemplos, a célula hospedeira é capaz de

expressar um CAR. Em alguns exemplos, a célula hospedeira é capaz de expressar e exibir um CAR em sua superfície. “Expressão” inclui transcrição e/ou tradução.

[0139] Tal como aqui utilizado, os termos “farmaceuticamente aceitáveis” ou “fisiologicamente toleráveis” e suas variações gramaticais, dado que se referem a composições, transportadores, diluentes e reagentes, são utilizados indistintamente e significam que os materiais são capazes de administração a ou sobre um humano sem a produção de efeitos fisiológicos indesejáveis terapeuticamente proibitivos tais como náuseas, tontura, perturbação gástrica e outros efeitos fisiológicos indesejáveis terapeuticamente proibitivos conhecidos na técnica.

[0140] Administração “parenteral” de uma composição imunogência inclui, por exemplo, técnicas de injeção ou infusão subcutânea (s.c.), intravenosa (i.v.), intramuscular (i.m.) ou intrasternal.

[0141] O termo “estimular” ou “estimulação” se refere a uma resposta primária induzida por ligação de uma molécula estimulante com seu aglutinante cognato, mediando, assim, um evento de transdução de sinal, como, porém, sem limitações, transdução de sinal por meio do receptor apropriado, por exemplo, receptor T ou NK.

[0142] “Modular” ou “modulação” significa o ajuste ou regulação de amplitude, frequência, grau ou atividade. Noutro aspecto relacionado, tal modulação pode ser modulada de forma positiva (por exemplo, um aumento na frequência, no grau ou atividade) ou modulada negativamente (por exemplo, uma diminuição na frequência, no grau ou atividade). Em várias modalidades, a modulação numa direção positiva ou negativa é referenciada como em comparação com a função de célula, tecido, órgão antes da administração de um agente terapêutico. Em modalidades adicionais, a modulação numa direção positiva ou negativa é referenciada em relação a uma célula, tecido ou órgão saudável normal.

[0143] Uma “quantidade eficaz” de uma célula de CAR, adaptador,

e/ou composição de célula de CAR/adaptador, como aqui proporcionada, é uma quantidade suficiente para realizar um propósito especificamente afirmado, de modo a provocar uma alteração observável no nível de uma ou mais atividades biológicas relacionadas com o alvo ao qual a célula de CAR e/ou adaptador se liga. Em certas modalidades, a alteração aumenta o nível de atividade-alvo. Em outras modalidades, a alteração diminui o nível de atividade-alvo. Uma “quantidade eficaz” pode ser determinada empiricamente e de forma rotineira em relação ao propósito indicado. O termo “quantidade terapeuticamente eficaz” se refere a uma quantidade de uma célula de CAR e/ou adaptador, ou outro agente terapêutico eficaz para “tratar” (por exemplo, reduzir os sintomas de) uma doença ou distúrbio num indivíduo (mamífero). Uma “quantidade profilaticamente eficaz” se refere a uma quantidade eficaz, em doses e por períodos de tempo necessários, para atingir o resultado profilático desejado.

[0144] “Paciente”, “indivíduo”, “animal” e “mamífero” são usados de modo intercambiável e se referem a mamíferos como pacientes humanos e primatas não humanos, assim como animais experimentais como coelhos, ratos e camundongos e outros animais. Os animais incluem todos os vertebrados, por exemplo, mamíferos e não mamíferos, tais como galinhas, anfíbios e répteis. “Mamífero”, como usado no presente documento, se refere a qualquer membro da classe Mammalia, incluindo, sem limitações, seres humanos e primatas não humanos como chmpanzés e outras espécies de símios e de macaco; animais agrícolas como gado, ovelhas, porcos, cabras e cavalos; mamíferos domésticos como cachorros e gatos; animais de laboratório incluindo roedores como camundongos, ratos e cobaias, e outros membros da classe Mammalia conhecidos na técnica. Numa modalidade particular, o paciente é um ser humano O termo não denota uma idade ou sexo particular. Assim, indivíduos adultos e recém-nascidos, assim como embriões e fetos, independentemente de ser macho ou fêmea, são destinados a serem abrangidos no escopo deste termo.

[0145] Os termos “tratar”, “tratamento” e “tratar”, como aqui utilizados, se referem tanto a um tratamento terapêutico quato medidas profiláticas ou preventivas, em que o objetivo é prevenir ou desacelerar (diminuir ou atrasar) os sintomas, complicações ou indícios bioquímicos de uma doença, afecção ou distúrbio, aliviando os sintomas ou parando ou inibindo o desenvolvimento adicional da doença, afecção ou distúrbio. O tratamento pode ser profilático (para prevenir ou retardar o início da doença ou para prevenir a manifestação de sintomas clínicos ou subclínicos do mesmo) ou supressão terapêutica ou alívio dos sintomas após a manifestação da doença, afecção ou afecção patológica de distúrbio alvejado, prevenir a condição patológica ou buscar obter resultados benéficos, ou reduzir a probabilidade de o indivíduo desenvolver a afecção, mesmo se o tratamento for, por fim, malsucedido. Aqueles que precisam de tratamento incluem aqueles já com a afecção, bem como aqueles propensos a ter a afecção ou aqueles em quem a afecção deve ser evitada. O tratamento pode ser com uma célula de CAR, adaptador e/ou composição de célula de CAR/adaptador, por si só ou em combinação com um agente terapêutico adicional. Em algumas modalidades, os termos “tratar”, “tratamento” e “tratando”, são usados no presente documento para fazer referência ao tratamento terapêutico e medidas profiláticas ou preventivas, em que o objetivo é prevenir ou retardar (diminuir ou atrasar) os sintomas, complicações ou indícios bioquímicos de um distúrbio proliferativo, ou a melhora de um ou mais sintomas (preferencialmente, um ou mais sintomas discerníveis) de um distúrbio proliferativo. Em modalidades específicas, os termos “tratar”, “tratamento” e “tratando” se referem à melhoria de pelo menos um parâmetro físico mensurável de um distúrbio proliferativo, como o crescimento de um tumor, não necessariamente discernível pelo paciente. Em outras modalidades, os termos “tratar”, “tratamento” e “tratando” se referem à inibição da progressão de um distúrbio proliferativo, fisicamente, por exemplo, por estabilização de um sintoma discernível, fisiologicamente, por exemplo, pela estabilização de um parâmetro físico, ou ambos. Em outras

modalidades, os termos “tratar”, “tratamento” e “tratando” se referem à redução ou estabilização do tamanho do tumor, proliferação de células tumorais ou sobrevivência ou contagem de células cancerosas.

[0146] “Câncer”, “tumor” ou “tumor maligno” são usados como termos sinônimos e se referem a qualquer um de uma série de doenças que se caracterizam por proliferação descontrolada anormal de células, a capacidade de células afetadas se espalharem localmente ou através da corrente sanguínea e sistema linfático para outras partes do corpo (metástase), bem como qualquer uma de inúmeras de característica estruturais e/ou características moleculares. “Tumor”, tal como aqui utilizado, se refere a todo crescimento e proliferação de células neoplásicas, malignas ou benignas, e a todas as células e tecidos pré-cancerígenos e cancerígenos. Um “tumor canceroso” ou “célula maligna” é entendida como uma célula que tem propriedades estruturais específicas, falta de diferenciação e capaz de invasão e metástase. Os cânceres que podem ser tratados utilizando uma célula de CAR, adaptador, e/ou composição de célula de CAR/Adaptador fornecida na presente invenção incluem, sem limitação, câncer e linfoma de mama, pulmão, cérebro, útero, pele, osso, fígado, pancreático, colorretal, renal, da cabeça e pescoço, ovário, hematopoiético (por exemplo, leucemia) e de próstata. Outros tipos de câncer e tumores que podem ser tratados utilizando uma célula de CAR, adaptador e/ou composição de célula de CAR/adaptador são aqui descritos ou, caso contrário, conhecidos na técnica. Uma referência a cânceres, tumores ou células de tumor de um “tipo” particular são entendidas como câncer, tumores ou células de tumor caracterizadas por uma doença específica. Por exemplo, em algumas modalidades, um primeiro e segundo cânceres do mesmo tipo consistem em linfoma de Hodgkin de celularidade mista e linfoma de Hodgkin de enriquecido com linfócitos. Em outras modalidades, um primeiro e segundo cânceres do mesmo tipo consistem em leucemia linfoblástica aguda (ALL) de célula B precursora e ALL de célula B madura. Exemplos de um primeiro e segundo cânceres de um tipo diferente

incluem, por exemplo, linfoma de Hodgkin e ALL.

[0147] O termo “antígeno tumoral” se refere a um antígeno que é comum a um distúrbio hiperproliferativo específico, como câncer. Os termos “antígeno tumoral” ou “antígeno de câncer” são aqui utilizados indiferentemente. Em certos aspectos, os antígenos são derivados de cânceres, incluindo mas, sem limitação melanoma primário ou metastático, timoma, linfoma, sarcoma, câncer do pulmão (por exemplo, NSCLC ou SCLC), câncer do fígado, linfoma não Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemias, mieloma múltiplo, glioblastoma, neuroblastoma, câncer uterino, câncer do colo do útero, câncer renal, câncer da tiroide, câncer da bexiga, câncer renal, mesotelioma e os adenocarcinomas, como câncer da mama, câncer da próstata, câncer do ovário, câncer do pâncreas, câncer do cólon e outros cânceres conhecidos na técnica. Em algumas modalidades, o câncer é leucemia linfoide aguda de célula B (“BALL”), leucemia linfoide aguda de célula T (“TALL”), leucemia infoide aguda (ALL), leucemia mielogênica aguda (AML); uma ou mais leucemias crônicas incluindo, mas, sem limitação leucemia mielogênica crônica (LMC), leucemia linfocítica crônica (CLL); cânceres hematológicas adicionais ou afecções hematológicas incluindo, mas, sem limitação, leucemia prolinfocítica de células B, neoplasma blástico de células dendríticas plasmocitoides, linfoma de Burkitt, linfoma de células B grandes difusas, linfoma folicular, leucemia de célula capilar, linfoma folicular de célula pequena ou célula grande, afecções malignas linfoproliferativas, linfoma de MALT, linfoma das células do manto, linfoma de zona marginal, mieloma múltiplo, mielodisplasia e síndrome mielodisplásica, linfoma não Hodgkin, linfoma plasmablástico, neoplasma de célula dendrítica plasmocitoide, macroglobulinemia de Waldenstrom.

[0148] Os antígenos tumorais e de câncer podem ser ainda definidos como “antígenos específicos de tumor (TSA)”, “antígenos específicos de câncer (CSA)”, “antígenos associados ao tumor (TAA)” ou “antígenos associados ao câncer (CAA)”. Uma TSA é um antígeno que é exclusivo às

células tumorais e não ocorre em outras células no corpo. Um TAA um antígeno que se encontra em células tanto de tumor quanto algumas normais. Um TAA pode ser expresso em células normais sob condições que falham em induzir um estado de tolerância imunológica ao antígeno. A expressão dos TAAs no tumor pode ocorrer sob condições que possibilitam o sistema imunológico a responder ao antígeno. Os TAAs podem ser expressos em células normais durante o desenvolvimento fetal quando o sistema imunológico é imaturo e incapaz de responder ou pode estar normalmente presente em níveis extremamente baixos em células normais, porém, que são expressos em níveis muito superiores em células tumorais. Por causa da natureza dinâmica dos tumores, em alguns casos, as células tumorais podem expressar os antígenos exclusivos em certos estágios e, em outros, também expressam antígenos que também são expressos em células não tumorais. Assim, a inclusão de um determinado marcador como um TAA não exclui que seja considerado um TSA. Em algumas modalidades, o TAA e/ou TSA que contém um determinante antigênico ligado especificamente por uma célula de CAR, adaptador, e/ou composição de célula de CAR/adaptador aqui proporcionado, é selecionado a partir de: BCMA, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33/IL3Ra, CD70, CD123, CD171 (L1-CAM), CS1, EGFRvIII, GD2, Lewis ^{Y}, ROR 1, mesotelina, IL13Ra2, cMet, PSMA, folato receptor alfa (FR-alfa), CEA, ErbB2 (HER-2/neu); EGFR (HER), PSCA, PSA, MUC1, MUC16, CD44v6, CD44v6/7, CD44v7/8, CD55, IL11Ra, EphA2, EGP40, TAG 72, CAIX, HMW-MAA (CSPG4), MAGEA4, aglutinantes de NKG2D, beta-HCG, Glicolipídio F77, HLA-A2 (NY-ESO- 1), HMW-MAA, GD3, TCR, MAGE A3, MARTI, WT1, tiroglobulina, gp100 (PMEL 17), tirosinase, TRP1, TRP2, HLA-A1, MAGE1, MAGE3, BAGE, GAGE1, GAGE2, PI5, p53, Ras, BCR-ABL, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYI-RAR; VEGFR2, FAP, FAR, EBVA, antígeno de HPV E6, antígeno de HPV E7, TSP-180, MAGE4, MAGE5, MAGE6, RAGE, pl85erbB2, pl80erbB3, nm-23Hl, CA 19-9, CA72-4, CAM 17,1, NuMa, K-ras, beta-Catenina, CDK4, Mum-1, p15, p16, 43-9F, alfa-fetoproteína, BCA225, BTAA, CA125, CA 15-3, CA 27,29

(BCAA), CA195, CA242, CA50, CAM43, CD68, CO-029, FGF5, G250, HTgp-175, M344, MA50, MG7-Ag, NB/70K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, M2BP, TAAL6, TLP e TPS.

[0149] O termo “CS1”, como aqui utilizado se refere a um receptor de célula NK de regulação das funções imunes que também é expresso em células B, células T, células dendríticas, células NK-T e monócitos. CS1 é superexpresso no mieloma múltiplo e foi alvejado com sucesso para o mieloma múltiplo de imunoterapia. Malaer & Mathew, Am J Cancer Res. 7 (8): 1.637-1.641 (2017). CS1 é também conhecido como SLAM7, proteína 19A, CRACC e CD319. O termo “CS1” inclui variantes, isoformas, homólogos, ortólogos e parólogos. CS1 é uma proteína transmembranar com várias isoformas diferencialmente divididas. Em algumas modalidades, a sequência de aminoácidos de CS1 humano, compreendendo uma sequência de sinal N-terminal de resíduo de 22 aminoácidos (MAGSPTCLTLIYILWQLTGSAA, SEQ ID NO: 1119) e um domínio extracelular que compreende os 226 resíduos N-terminais (SEQ ID NO: 1.120), tem de nº de Acesso Genbank NP_067004 (SEQ ID NO: 1121).. Em algumas modalidades, a sequência de aminoácidos de CS1 humano tem nºs de Acesso Genbank NP_001269517, NP_001269518, NP_001269519, NP_001269520, NP_001269521, NP_001269522, NP_001269523, NP_001269524, ou NP_001269525.

[0150] O termo “doença autoimune”, como aqui utilizado, é definido como uma doença que resulta de uma resposta autoimune. Uma doença autoimune é o resultado de uma resposta inapropriada e excessiva para uma autoantígeno. Exemplos de doenças autoimunes incluem, porém, sem limitação, doença de Addison, alopecia areata, espondilite anquilosante, hepatite autoimune, parotidite autoimune, doença de Crohn, diabetes (tipo I), a epidermólise bolhosa distrófica, epididimite, glomerulonefrite, doença de Graves, síndrome Guillain-Barr, doença de Hashimoto, anemia hemolítica, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, miastenia gravis, pemphigus vulgaris, psoríase, febre reumática, artrite reumatoide, sarcoidose,

esclerodermia, síndrome de Sjogren, espondiloartropatias, tiroidite, vasculite, vitiligo, mixedema, anemia perniciosa, colite ulcerativa, entre outros.

[0151] O termo “transdução”, como aqui utilizado, se refere à introdução de um ácido nucleico estranho numa célula utilizando um vetor viral. “Transfecção” como usado no presente documento, se refere à introduction de um ácido nucleico estranho numa célula usando tecnologia de DNA recombinante. O termo “transformação” significa a introdução de uma sequência de ácidos nucleicos (DNA ou RNA) “estranhos” (por exemplo, extrínseco, extracelular ou, de outra maneira, não endógeno) a uma célula hospedeira, de modo que a célula hospedeira expresse o ácido nucleico introduzido para produzir uma substância desejada, como uma proteína ou uma enzima codificada pela sequência de codificação introduzida. A sequência de ácidos nucleicos introduzida também pode ser chamada de gene ou sequência “clonada” ou “externa”, pode incluir sequências reguladoras ou de controle, tais como sequências de partida, de paragem, promotoras, de sinal, de secreção ou outras sequências utilizadas pelo maquinário genético de uma célula. A sequência de ácidos nucleicos pode incluir sequências não funcionais ou sequências sem função conhecida. Uma célula hospedeira que recebe e expressa ácido nucleico introduzido (por exemplo, DNA ou RNA) foi “transformada” e é um “transformante” ou um “clone”. O DNA ou RNA introduzido numa célula hospedeira pode vir de qualquer fonte, incluindo células do mesmo gênero ou espécie que a célula hospedeira, ou células de um gênero ou espécie diferente ou podem ser de ocorrência não natural.

[0152] O termo “domínio D” se refere a um polipeptídeo de ligação-alvo que compartilha certas sequências e recursos estruturais da sequência de arcabouço de referência: MGSWAEFKQRLAAIK TRLQALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRK EAAAIRDELQAYRHN (SEQ ID NO: 1) (consultar WO 2016/164305 e WO 2016/164308, cada um dos quais é aqui incorporado, a título de referência, na sua totalidade). O arcabouço de referência é uma variante de um polipeptídeo

de referência de pacote de três hélices antiparalelo sem alvo e de ocorrência não originalmente modificado geneticamente como um exercício de dobramento de proteínas (consultar, Walsh et al., PNAS 96: 5486-5491 (1999) aqui incorporado por referência na sua totalidade). Foi constatado que os polipeptídeos que contêm modificações do arcabouço de referência sem alvo tendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 são capazes de ligarem especificamente alvos de interesse. Assim, um domínio D, ou uma molécula compreendendo um domínio D, pode se ligar especificamente (não aleatoriamente) a uma molécula-alvo. Embora não desejando ser limitado pela teoria, acredita-se que, no projeto do domínio D, as restrições estruturais de resíduos expostos à superfície (que podem ser modificadas) conferem a capacidade dos resíduos expostos à superfície para se ligarem especificamente a um alvo de interesse.

[0153] "Coexpressa", como aqui utilizado, se refere à expressão de duas ou mais sequências codificadoras de proteínas pela mesma célula ou população de células. As sequências de codificação podem ser, por exemplo, ácidos nucleicos que codificam, cada um, uma única proteína ou uma proteína quimérica como uma única cadeia de polipeptídeo.

[0154] "Variantes de escape de perda de antígeno", como aqui utilizado, se refere a células que exibem expressão reduzida ou perda de expressão do antígeno-alvo, os determinantes antigênicos os quais são alvejados por um adaptador ou CAR aqui proporcionado.

II. DETERMINANTES ANTIGÊNICOS (ADs)

[0155] Os determinantes antigênicos (ADS) são epitopos que são capazes de ser reconhecidos e ligados especificamente por regiões de ligação de determinante antigênico (ADBDs) (por exemplo, fragmentos de ligação de antígeno de um anticorpo ou domínios de ligação de arcabouço alternativo (ASBDs) (por exemplo, domínios D)). Os ADs nos adaptadores e nas células-alvo aqui proporcionados podem ser ligados pelos CARs discutidos abaixo.

[0156] Em algumas modalidades, o AD (por exemplo, num

adaptador e/ou numa célula-alvo) é um AD que está presente numa proteína de ocorrência natural ou outra molécula. Em algumas modalidades, o AD é um AD que é endógeno aos seres humanos.

[0157] Em algumas modalidades, o AD no adaptador é um AD que está presente numa célula-alvo.

[0158] Em algumas modalidades, o AD (por exemplo, num adaptador e/ou numa célula-alvo) é um AD que está presente numa proteína transmembranar, por exemplo, um AD que está presente na porção extracelular de uma proteína transmembranar. Em algumas modalidades, o AD é um antígeno de tumor. Em algumas modalidades, a AD é um antígeno associado ao tumor. Em algumas modalidades, o AD é um antígeno específico de tumor.

[0159] Em algumas modalidades, o AD (por exemplo, num adaptador e/ou numa célula-alvo) é um antígeno de câncer. Em algumas modalidades, o AD é um antígeno associado ao câncer. Em algumas modalidades, o AD é um antígeno específico de câncer.

[0160] Em algumas modalidades, o AD (por exemplo, num adaptador e/ou numa célula-alvo) é um epítopo de BCMA. De acordo com outras modalidades, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácidos, mais do que 150 resíduos de aminoácidos ou de todos os resíduos de aminoácidos de SEQ ID NO: 5.

[0161] Em algumas modalidades, um AD é um epítopo de CD19. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 3.

[0162] Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de CD20. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 6 a 9 ou 10.

[0163] Em algumas modalidades, um AD é um epítopo de CD22.

Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 41.

[0164] Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de CD123. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 11.

[0165] Em algumas modalidades, um AD é um epítopo de CD37. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 12 ou 13.

[0166] Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de CS1. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1.139. De acordo com outras modalidades, o AD é um epítopo de CS1 que é ligado por elotuzumab.

[0167] Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de HER2. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 42.

[0168] Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de AFP. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 15.

[0169] Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de AFP p26. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 16. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido

ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1.117. Em modalidades adicionais, o AD compreende os resíduos de aminoácido de SEQ ID NO: 16, 1.117, 1.118, 1.119, 1.120, 1.121, 1.122 ou 1.123.

[0170] Em algumas modalidades, o AD (por exemplo, num adaptador e/ou numa célula-alvo) é expresso na superfície de uma célula efetora imune.

[0171] Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de do domínio extracelular (ECD) de CD45 humano. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido dos resíduos 29 a 766 da SEQ ID NO: 1.106.

[0172] Em algumas modalidades, o AD é um epítopo do CD45 humano que está ligado pelo anticorpo de UCHL-1, A6 ou ODP4. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de CD45 humano que é ligado pelo anticorpo de 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 ou MT2.

[0173] Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de CD26. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido dos resíduos 29 a 766 da SEQ ID NO: 1.113.

[0174] Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de CD30. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido dos resíduos 19 a 379 da SEQ ID NO: 1.114.

[0175] Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de CD33. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125, ou 5-150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido, ou todos os resíduos de aminoácido de resíduos 18-259 da SEQ ID NO: 1115.

[0176] Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de CD123.

Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido dos resíduos 43 a 300 da SEQ ID NO: 1.116.

[0177] Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de uma proteína intracelular humana. De acordo com outras modalidades, o AD é um epítopo de uma porção intracelular de uma proteína de receptor associado à membrana selecionada a partir do grupo: receptor de citocina, o receptor quimioquina, receptor de célula T, receptor de célula B, receptor de célula NK, receptor de célula mielóide, receptor de célula endotelial e receptor de célula epitelial. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo da porção intracelular de CD3, CD137, CD279, CD223, CD152, CD28 e VEGFR-2. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de uma proteína nuclear humana.

[0178] Em algumas modalidades, o AD (por exemplo, num adaptador e/ou numa célula-alvo) é um epítopo de um antígeno de tumor associado a um tumor maligno. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de um antígeno específico de tecido de um melanoma. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de um antígeno de melanoma específico de tecido selecionado a partir de: MART-1, tirosinase e GP 100. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de um antígeno específico de tecido de um câncer de próstata. Em algumas modalidades, o antígeno específico de tecido de câncer da próstata é selecionado a partir de: fosfatase ácida prostática (PAP) e antígeno específico de próstata (PSA). Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de uma molécula relacionada à transformação. Em modalidades adicionais, o AD é um epítopo de ErbB2 (HER2). Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de um antígeno oncofetal. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de antígeno carcinoembrionário (CEA). Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de uma imunoglobulina idiotípica específica de linforma de célula B. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de um antígeno de diferenciação de célula B. Em algumas

modalidades, o AD é um epítopo de um antígeno de diferenciação de célula B selecionado a partir de: CD19, CD20 e CD37. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de um antígeno em células mieloides. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de um antígeno de célula mieloide selecionado a partir de: TSLPR e IL-7R. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de um antígeno de testículo canceroso (CT). Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de um testículo canceroso (CT) selecionado a partir de: NY-ESO-1 e LAGE-1a. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de um antígeno selecionado a partir de: CS1, CD38, CD138, MUC1, HM1.24, CYP1B1, SP17, PRAME, tumor de Wilms 1 (WT1), e proteína de choque térmico gp96 em células de mieloma múltiplo.

[0179] Em algumas modalidades, o AD (por exemplo, num adaptador e/ou numa célula-alvo) é um epítopo de um TSA ou TAA. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de um antígeno de diferenciação de tumor. Em algumas modalidades, um AD é um epítopo de um antígeno de diferenciação tumoral selecionado a partir de: MART1/MelanA, gp100 (Pmel 17), tirosinase, TRP1 e TRP2. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de um antígeno de multilinhagem específica de tumor. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de um antígeno de multilinhagem específica de tumor selecionado a partir de: MAGE1, MAGE3, BAGE, GAGE1, GAGE2 e p15. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de um antígeno embrionário superexpresso. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de CEA. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de um produto do gene supressor de tumor oncogene superexpresso ou mutado. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de um produto de gene supressor de tumor oncogene superexpresso ou mutado selecionado a partir de: p53, Ras e HER2/neu. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de um antígeno tumoral exclusivo resultante de translocações cromossômicas. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de um antígeno de tumor exclusivo resultante de uma translocação cromossômica selecionada a partir de: BCR-ABL, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK

e Mil-RAR. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de um antígeno viral. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo do antígeno de vírus Epstein Barr EBVA. Em outras modalidades, o AD é um epítopo do antígeno do vírus do papiloma humano (HPV) E6 ou E7. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de um antígeno à base de proteína grande.

[0180] Em algumas modalidades, o AD (por exemplo, num adaptador e/ou numa célula-alvo) é um epítopo de um antígeno de tumor hematológico. Em algumas modalidades, um AD é um epítopo de um antígeno selecionado a partir de: BCMA, CD19, CD20, CD22, CD30, CD138, CD33, CD38, CD123, CS1, ROR1, Lewis^{Y}, Ig kapa de cadeia leve, de TCR, BCMA, TACI, BAFF-R (CD268), e um aglutinante de NKG2DL.

[0181] Em algumas modalidades, o AD (por exemplo, num adaptador e/ou numa célula-alvo) é um epítopo de um antígeno de tumor sólido. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de um antígeno selecionado a partir de: disialogangliosídeo (GD2), o-acetila GD2, EGFRvIII, HER2 (ErbB2), VEGFR2, FAP, mesotelina, IL13Ra2 (glioma), cMET, PSMA, alfa do receptor de folato, L1CAM, antígeno carcinoembrionário (CEA) e EGFR.

[0182] Em algumas modalidades, o AD (por exemplo, num adaptador e/ou numa célula-alvo) é um epítopo de um antígeno selecionado a partir do grupo: CD137, PDL1, CTLA4, CD47, KIR, TNFRSF10B (DR5), TIM3, PD1, cMet, Glicolipídeo F77, EGFRvIII, HLAA2 (NY-ESO-1), LAG3, CD134 (OX40), HVEM, BTLA, TNFRSF25 (DR3), CD133, MAGE A3, PSCA, MUC1, CD44v6, CD44v6/7, CD44v7/8, IL11Ra, ephA2, CAIX, MNCAIX, CSPG4, MUC16, EPCAM (EGP2), TAG72, EGP40, família de receptor de ErbB, ErbB2 (HER2), ErbB3/4, RAGE1, GD3, FAR, Lewis^{Y}, NCAM, HLAA1/MAGE1, MAGEA1, MAGEA3, MAGE-A4, B7H3, WT1, MelanA (MART1), HPV E6, HPV E7, turoglobulina, tirosinase, PSA, CLL1GD3, Tn Ag, FLT3, KIT, PRSS21, CD24, PDGFR-beta, SSEA4, prostase, PAP, ELF2M, ephB2, IGF1, IGFII, receptor de IGFI, LMP2, gp100, bcr-ab1, Fucosil GM1, sLe, GM3, TGS5, receptor beta de folato, TEM1 (CD248), TEM7R, CLDN6, TSHR, GPRC5D,

CXORF61, CD97, CD7a, HLE, CD179a, ALK, ácido plisiálico, PLAC1, GloboH, NY—BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, LAGE1a, legumaína, E7, ETV6-AML, proteína de espermatozoide 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT1, MAD-CT2, antígeno 1 relacionado a Fos, p53, p53 mutante, prosteína, survivina, telomerase, PCTA1 (Galectina 8), Ras mutante, hTERT, pontos de ruptura de translocação de sarcoma, ML-IAP, ERG (gene de fusão de ETS de TMPRSS2), NA17, PAX3, receptor de andrógeno, ciclina B1, MYCN, RhoC, TRP2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP4, SSX2, transcriptase reversa, RU1, RU2, esterase de carboxila intestinal, elastase de neutrófilo, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRLS, IGLL1, TSP-180, MAGE4, MAGE5, MAGE6, VEGFR1, IGF1R, receptor de fator de crescimento de hepatócito, p185ErbB2, p180ErbB-3, nm-23H1, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, beta-Catenína, CDK4, Mum1, p15, p16, 43-9F, 5T4, 791Tgp72, ganadotropina croiônica β-humana, BCA225, BTAA, CA125, CA15-3, CA 27.29 (BCAA), CA195, CA242, CA-50, CAM43, CD68, CO-029, FGF5, G250, HTgp-175, M344, MA50, MG7-Ag, MOV18, NB/70K, NY-CO1, RCAS1, SDCCAG16, M2BP, TAAL6, TLP, e TPS, antígeno associado ao glioma, alfa-fetoproteína (AFP), um fragmento de p26 de AFP ou variantes do mesmo, AFP reativo à lectina e TLR4.

[0183] Em algumas modalidades, o AD (por exemplo, num adaptador e/ou numa célula-alvo) é um epítopo de um TSA ou TAA. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de um antígeno selecionado a partir de: PTGER4, ITGA4, CD37, CD52, CD62L (L-selectina), CXCR4, CD69, EVI2B (CD361), SLC39A8, MICB, LRRC70, CLELC2B, HMHA1, LST1 e CMTM6 (CKLFSF6). Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de BCMA. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de CS1.

[0184] Em algumas modalidades, o AD (por exemplo, num adaptador e/ou numa célula-alvo) é um epítopo de um antígeno selecionado a partir de: PDGFRA, VEGFR1, VEGFR3, neuropilina 1 (NRP1), neuropilina 2

(NRP2), betacelulina, PLGF, RET (redisposto durante a transfecção), TIE1, TIE2 (TEK), CA125, CD3, CD4, CD7, CD10, CD13, CD25 CD32, CD32b, CD44 (por exemplo, CD44v6), CD47, CD49e (integrina alfa 5), CD54 (ICAM), CD55, CD64, CD74, CD80, CD90, CD200, CD147, CD166, CD200, ESA, SHH, DHH, IHH, corrigido 1 (PTCH1), suavisado (SMO), WNT1, WNT2B, WNT3A, WNT4, WNT4A, WNT5A, WNT5B, WNT7B, WNT8A, WNT10A, WNT10B, WNT16B, LKP5, LRP5, LRP6, FZD1, FZD2, FZD4, FZD5, FZD6, FZD7, FZD8, Notch, Notch1, Notch3, Notch4, DLL4, Jagged, Jagged1, Jagged2, Jagged3, TNFRSF1A (TNFR1, p55, p60), TNFRSF1B (TNFR2), TNFRSF6 (Fas, CD95), TNFRSF6B (DcR3), TNFRSF7 (CD27), TNFSF9 (Aglutinante de 41BB), TNFRSF8 (CD30), TNFRSF10A (TRAILRI, DR4), TNFRSF11A (RANK), TNFRSF12 (TWEAKR), TNFRSF19L (KELT), TNFRSF19 (TROY), TNFRSF21 (DR6), ILIRI, 1L1R2, IL2R, IL5R, IL6R, 1L8R, IL10R, IL12R, IL13R, IL15R, IL18R, IL19R, IL21R, IL23R, XAG1, XAG3, REGIV, FGFR1, FGFR2, FGFR3, ALK, ALK1, ALK7, ALCAM, Axl, TGFb, TGFb2, TGFb3, TGFBR1, IGFIIR, BMPRI, N-caderína, E-caderína, VE-caderína, gangliosídeo GM2, gangliosídeo GD3, PSGR, DCC, CDCP1, CXCR2, CXCR7, CCR3, CCR4, CCR5, CCR7, CCR10, Claudin1, Claudin2, Claudin3, Claudin4, TMEFF2, neuregulina, MCSF, CSF, CSFR (fms), GCSF, GCSFR, BCAM, BRCA1, BRCA2, HLA-DR, ABCC3, ABCB5, HM 1.24, LFA1, LYNX, S100A8, S100A9, SCF, fator Von Willebrand, receptor de Lewis Y6, CA G250 (CA9), CRYPTO, VLA5, HLADR, MUCl8, mucina CanAg, EGFL7, integrina avb3, integrina α5β ativina BI alfa, receptor de B4 leucotrieno (LTB4R), receptor de NT neurotensina (NTR), antígeno oncofetal 5T4, Tenascina C, MMP, MMP2, MMP7, MMP9, MMP12, MMP14, MMP26, catepsina G, SULF1, SULF2, MET, CA9, TM4SF1, sindecano (SDCl), Efrina B4, TEM1, TGFbeta 1 e TGFBRII.

[0185] Em algumas modalidades, o AD (por exemplo, num adaptador e/ou numa célula-alvo) é um epítopo de um antígeno associado a uma doença autoimune, associado a um distúrbio inflamatório ou outro distúrbio do sistema imunológico, ou é associado à regulação de uma resposta

imune.

[0186] Em algumas modalidades, o AD (por exemplo, num adaptador e/ou numa célula-alvo) é um epítopo de um alvo imunoinibidor. Em outra modalidade, um AD é um epítopo de um alvo imunoinibidor selecionado a partir de: IL1Ra, IL6R, CD26L, CD28, CD80, FcGama RIIB. Em outra modalidade, um AD no adaptador é um epítopo de um alvo imunoestimulador selecionado a partir de: CD25, CD28, CTLA-4, PD1, B7H1 (PDL1), B7H4 TGF-beta, TNFRSF4 (OX40), TNFRSF5 (CD40), TNFRSF9 (41BB, CD137), TNFRSF14 (HVEM), TNFRSF25 (DR3), e TNFRSF18 (GITR).

[0187] Em algumas modalidades, a AD (por exemplo, num adaptador e/ou numa célula-alvo) é um epítopo de um alvo selecionado de: IL1Rb, C3AR, C5aR, CXCR1, CXCR2, CCR1, CCR3, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, ChemR23, MPL, GP130, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR7, TLR8, TLR9, TREM1, trem2, CD49a (integrina alfa 1), integrina a5b3, subunidade de integrina alfa 4, integrina A4B7, catepsina G, TNFRSF3 (LTBR), TNFRSF6 (Fas, CD95), TNFRSF6B (DcR3), TNFRSF8 (CD30), TNFRSF11A (RANK), TNFRSF16 (NGFR), TNFRSF19L (RELT), TNFRSF19 (Troy), TNFRSF21 (DR6), CD14, CD23, CD36, CD36L, CD39, CD91, CD153, CD164, CD200, CD200R, B71 (CD80), B72 (CD86), B7h, B7DC (PDL2), ICOS, ICOSL, MHC, CD, B7H2, B7H3, B7x, SLAM, de KIM-1, SLAMF2, SLAMF3, SLAMF4, SLAMF5, SLAMF6, SLAMF7, TNFRSF1A (TNFR1, p55, p60), TNFRSF1B (TNF-R2), TNFRSF7 (CD27), TNFRSF12 (TWEAKR), TNFRSF5 (CD40), IL1R, IL2R, IL4RA, IL5R, IL6RIL15R, IL17R, IL17Rb, IL17RC, IL22RA, IL23R, TSLPR, B7RP1, c-kit, GMCSF, GMCSFR, CD2, CD4, CD11a, CD18, CD30, CD40, CD86, CXCR3, CCR2, CCR4, CCR5, CCR8, RhD, IgE e Rh.

[0188] Em algumas modalidades, o AD (por exemplo, num adaptador e/ou numa célula-alvo) é um epítopo de um antígeno associado a um distúrbio neurológico.

[0189] Em algumas modalidades, o AD (por exemplo, num adaptador e/ou numa célula-alvo) é um epítopo de um alvo selecionado de:

beta amilóide (Abeta), beta-amilóide, PLP, Robo4, robo, LINGO, GPIIb, GPIIIa, integrina a2bB3, AOC3, TNFRSF19L (RELT), TNFRSF19 (Troy) e esclerostina.

[0190] Os alvos acima e aqueles, de outro modo, aqui descritos, se destinam a ser ilustrativos e não limitativos.

[0191] Em algumas modalidades, o AD (por exemplo, num adaptador e/ou numa célula-alvo) é ligado por um receptor de antígeno quimérico (CAR). Em algumas modalidades, o AD é ligado por uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico. Em algumas modalidades, o AD é ligado por um scFv. Em algumas modalidades, o AD é ligado por um domínio de ligação de arcabouço alternativo (ASBD). Em algumas modalidades, o AD é ligado por um domínio D. Em algumas modalidades, o AD é ligado por um anticorpo ou um fragmento de ligação de antígeno do mesmo.

III. DOMÍNIOS DE LIGAÇÃO DE DETERMINANTE ANTIGÊNICO (ADBDs)

[0192] Um domínio de proteína que se liga a um determinante antigênico (AD) (por exemplo, como descrito na seção II e seção XI) é aqui referido como um “domínio de ligação de determinante antigênico” ou “ADBD”. Em algumas modalidades, o ADBD é suficiente para conferir o reconhecimento e a ligação específica a um alvo de interesse. O ADBD aqui descrito pode estar presente num adaptador (por exemplo, como descrito na Seção V e Seção XI) e/ou num receptor de antígeno quimérico (CAR) (por exemplo, como descrito na Seção VI e Seção XI).

[0193] O alvo de interesse ligado especificamente pelo ADBD (por exemplo, de um adaptador e/ou CAR) pode ser qualquer molécula para a qual é desejável que um adaptador e/ou CAR se ligue, por exemplo, qualquer um dos ADs descritos aqui (por exemplo, como descrito na Seção II e Seção XI). Em algumas modalidades, o alvo (ou alvos) especificamente ligado pelo ADBD pode ser qualquer alvo de relevância ou valor de purificação, fabricação, formulação, terapêutico, diagnóstico ou prognóstico. Em algumas modalidades, o alvo do ADBD pode ser de ocorrência natural ou sintético. Em algumas

modalidades, o alvo do ADBD pode ser um componente extracelular, um componente intracelular, um fator solúvel (por exemplo, uma enzima, hormônio, citocina, fator de crescimento, toxina, veneno, poluentes, etc.), ou uma proteína transmembranar (por exemplo, um receptor da superfície da célula).

[0194] Em algumas modalidades, o ADBD (por exemplo, de um adaptador e/ou CAR) se liga especificamente a um alvo de interesse na superfície de uma célula-alvo. Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente a um receptor da superfície celular. Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente a um alvo de interesse que é um membro de uma família selecionado a partir de: um receptor de fosfatase, receptor do fator de crescimento, um receptor tirosina quinase, um receptor da família de TNF, um receptor acoplado à G-proteína e um receptor de quimiocina. Em algumas modalidades, o ADBD limúltiplos membros da mesma família (por exemplo, os receptores de TNF TRAILR1 e TRAILR2). Em algumas modalidades, o ADBD liga membros de famílias diferentes. Assim, por exemplo, em algumas modalidades, o ADBD pode se ligar a um receptor do fator de crescimento e um receptor de TNF ou um receptor acoplado à G-proteína e um receptor de quimiocina.

[0195] Em algumas modalidades, o ADBD (por exemplo, de um adaptador e/ou CAR) se liga a um antígeno de tumor. Em algumas modalidades, o ADBD se liga a um antígeno associado ao tumor. Em algumas modalidades, o ADBD se liga a um antígeno específico de tumor.

[0196] Em algumas modalidades, o ADBD (por exemplo, de um adaptador e/ou CAR) se liga a um antígeno de câncer. Em algumas modalidades, o ADBD se liga a um antígeno associado ao câncer. Em algumas modalidades, o ADBD se liga a um antígeno específico de câncer.

[0197] Em algumas modalidades, o ADBD (por exemplo, de um adaptador e/ou CAR) liga um antígeno expresso na superfície de uma célula efetora imune.

[0198] Em algumas modalidades, um alvo de interesse ligado pelo

ADBD (por exemplo, de um adaptador e/ou CAR) é uma proteína humana. Numa modalidade, o ADBD se liga a um alvo de proteína humana de interesse e o seu ortólogo de macaco (por exemplo, macaco cinomólgo), rato, coelho, hamster e/ou um coelho.

[0199] Noutra modalidade, o ADBD (por exemplo, de um adaptador e/ou CAR) liga uma etiqueta de peptídeo presente num alvo de interesse. Tais etiquetas peptídicas fornecem um meio útil pelo qual se detectar, monitorar e/ou afixar uma ou mais porções químicas adicionais ao adaptador. Numa modalidade, o ADBD liga especificamente uma etiqueta de peptídeo selecionada a partir de: uma etiqueta hexahistidila (His6), uma etiqueta myc e uma etiqueta FLAG. Outras etiquetas peptídicas se encontram descritas no presente documento ou são, de outra forma, conhecidas na técnica.

[0200] Os requisitos de afinidade para um dado evento de ligação de ADBD são contingentes numa variedade de fatores incluindo, porém, sem limitações: a composição e a complexidade da matriz de ligação, a valência e a densidade de ambos o ADBD e as moléculas-alvo e a aplicação funcional do ADBD. Numa modalidade, o ADBD liga um alvo de interesse com uma constante de dissociação (KD) menor ou igual a 5×10^{-3} M, 10^{-3} M, 5×10^{-4} M, 10^{-4} M, 5×10^{-5} M, ou 10^{-5} M. Numa modalidade adicional, o ADBD liga um alvo de interesse com uma KD menor ou igual a 5×10^{-6} M, 10^{-6} M, 5×10^{-7} M, 10^{-7} M, 5×10^{-8} M ou 10^{-8} M. Em modalidades adicionais, o ADBD liga um alvo de interesse com uma KD menor ou igual a 5×10^{-9} M, 10^{-9} M, 5×10^{-10} M, 10^{-10} M, 5×10^{-11} M, 10^{-11} M, 5×10^{-12} M, 10^{-12} M, 5×10^{-13} M, 10^{-13} M, 5×10^{-14} M, 10^{-14} M, 5×10^{-15} M ou 10^{-15} M. Em várias modalidades, o ADBD gerado pelo método divulgado no presente documento tem uma constante de dissociação selecionada a partir do grupo: entre 10^{-4} M e 10^{-5} M, entre 10^{-5} M e 10^{-6} M, entre 10^{-6} M e 10^{-7} M, entre 10^{-7} M e 10^{-8} M, entre 10^{-8} M e 10^{-9} M, entre 10^{-9} M e 10^{-10} M, entre 10^{-10} M e 10^{-11} M e entre 10^{-11} M e 10^{-12} M.

[0201] Numa modalidade, o ADBD liga um alvo de interesse na

sua forma ativa. Numa modalidade, o ADBD liga reversivelmente um alvo de interesse na sua forma ativa e também libera o alvo ligado na forma ativa. Numa modalidade, o ADBD liga um alvo de interesse na forma nativa. Em modalidades específicas, o ADBD liga alvos de interesse com taxas de dissociação ou Koff maior ou igual a 10^{-10} s^{-1}, 5×10^{-9} s^{-1}, 10^{-9} s^{-1}, 5×10^{-8} s^{-1}, 10^{-8} s^{-1}, 5×10^{-7} s^{-1}, 10^{-7} s^{-1}, 5×10^{-6} s^{-1}, 10^{-6} s^{-1}, 5×10^{-5} s^{-1}, 10^{-5} s^{-1}, 5×10^{-4} s^{-1}, 10^{-4} s^{-1}, 5×10^{-3} s^{-1}, 10^{-3} s^{-1}, 5×10^{-2} s^{-1}, 10^{-2} s^{-1}, 5×10^{-1} s^{-1} ou 10^{-1} s^{-1}.

[0202] As experiências de ligação para determinar a KD e taxas de dissociação podem ser realizadas em inúmeras condições, incluindo, mas, sem limitação, [pH 6,0, 0,01% de Tween 20], [pH 6,0, 0,1% gelatina], [pH 5,0, 0,01% de Tween 20], [pH 9,0, 0,1% de Tween 20], [pH 6,0, 15% de etileno glicol, 0,01% de Tween 20], [pH 5,0, 15% de etileno glicol, 0,01% de Tween 20] e [pH 9,0, 15% de etileno glicol, 0,01% de Tween 20]. Os tampões nos quais produzir estas soluções podem ser facilmente determinados por um versado na técnica, e dependem amplamente do pH desejado da solução final. As soluções de pH baixo (< pH 5,5) podem ser produzidas, por exemplo, em tampão de citrato, tampão de glicina-HCl ou em tampão de ácido succínico. As soluções de pH elevado podem ser produzidas, por exemplo, em Tris-HCl, tampões de fosfato ou tampões de bicarbonato de sódio. Inúmeras condições podem ser usadas para determinar a KD e taxas de dissociação com o objetivo de determinar, por exemplo, pH ideal e/ou concentrações de sal.

[0203] Numa modalidade, o ADBD se liga especificamente a um alvo de interesse com uma Koff variando de 0,1 a 10^{-7} s^{-1}, 10^{-2} a 10^{-7} s^{-1} ou 0,5 x 10^{-2} a 10^{-7} s^{-1}. Numa modalidade específica, o ADBD se liga a um alvo de interesse com uma taxa de dissociação (Koff) menor do que 5 X 10^{-2} s^{-1}, 10^{-2} s^{-1}, 5 X 10^{-3} s^{-1} ou 10^{-3} s^{-1}. Numa modalidade adicional, o ADBD liga um alvo de interesse com uma taxa de dissociação (K_{Off}) menor que 5 X 10^{-4} s^{-1}, 10^{-4} s^{-1}, 5 X 10^{-5} s^{-1}, ou 10^{-5} s^{-1}, 5 X10^{-6} s^{-1}, 10^{-6} s^{-1}, 5 X 10^{-7} s^{-1} ou 10^{-7} s^{-1}.

[0204] Numa modalidade, o ADBD liga especificamente um alvo

de interesse com uma KOn que varia de 10^3 a 10^7 $M^{-1}s^{-1}$, 10^3 a 10^6 $M^{-1}s^{-1}$ ou 10^3 a 10^5 $M^{-1}s^{-1}$. Em outras modalidades específicas, o ADBD se liga o alvo de interesse o seu alvo de interesse com uma velocidade de associação (KOn) maior do que 10^3 M^{-1} s^{-1}, 5 X 10^3 M^{-1} s^{-1}, 10^4 M^{-1} s^{-1} ou 5 X 10^4 M^{-1} s^{-1}. Numa modalidade adicional, o ADBD se liga a um alvo de interesse com uma KOn maior do que 10^5 M^{-1} s^{-1}, 5 X 10^5 M^{-1} s^{-1}, 10^6 M^{-1} s^{-1} ou 5 X 10^6 M^{-1} s^{-1} ou 10^7 M^{-1} s^{-1}.

[0205] Em algumas modalidades, o ADBD (por exemplo, de um adaptador e/ou CAR) é um anticorpo ou um fragmento de ligação de antígeno do mesmo. Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv. Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio de ligação de arcabouço alternativo. Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio D.

IIIA. DOMÍNIOS DE LIGAÇÃO DE DETERMINANTE ANTIGÊNICO DERIVADOS DE ANTICORPO (ADBD)

[0206] Em algumas modalidades, um ou mais ADBDs (por exemplo, de um adaptador e/ou CAR) podem ser derivados a partir de uma molécula de anticorpo, por exemplo, um ou mais dos anticorpos monoclonais, anticorpos policlonais, anticorpos recombinantes, anticorpos humanos, anticorpos humanizados, anticorpo de domínio único, por exemplo, um domínio variável de cadeia pesada (VH), um domínio variável de cadeia leve (VL) e um domínio variável (VHH), por exemplo, de origem humana ou de camelídeo. Em algumas modalidades, o ADBD é derivado das mesmas espécies em que o adaptador ou CAR, por fim, serão utilizados, por exemplo, para uso em seres humanos. Pode ser benéfico que o adaptador e/ou CAR compreendam um ADBD humano ou humanizado. As composições e técnicas para a geração de rotina de tais ADBDs são conhecidas na técnica.

[0207] Em algumas modalidades, o ADBD (por exemplo, de um adaptador e/ou CAR) compreende um fragmento de um anticorpo que é suficiente para conferir o reconhecimento e a ligação específica ao antígeno alvo. Os exemplos de um fragmento de anticorpo incluem, porém, sem

limitação, um fragmento de Fab, Fab', $F(ab')_2$ ou Fv, um fragmento de anticorpo de scFv, um anticorpo linear, anticorpo de domínio único como um sdAb (VL ou VH), um domínio de VHH de camelídeo e anticorpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticorpo.

[0208] Em algumas modalidades, o ADBD (por exemplo, de um adaptador e/ou CAR) é um "scFv", que pode compreender uma proteína de fusão compreendendo uma cadeia VL e uma cadeia VH de um anticorpo, em que a VH e VL são, por exemplo, ligadas através de um ligante polipeptídico flexível curto, por exemplo, um ligante aqui descrito. Os scFvs podem ser rotineiramente preparados de acordo com métodos conhecidos na técnica (consultar, por exemplo, Bird et al., Science 242: 423-426 (1988) e Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 85: 5879-5883 (1988)).

[0209] Em algumas modalidades, o ADBD (por exemplo, de um adaptador e/ou CAR) é uma molécula de ligação de antígeno de domínio único (SDAB). Uma molécula SDAB inclui moléculas que contêm regiões determinantes complementares que fazem parte de um polipeptídeo de domínio único. Os exemplos incluem, porém, sem limitação, domínios variáveis de cadeia pesada, moléculas de ligação naturalmente desprovidas de cadeias leves, domínios únicos derivados de anticorpos de 4 cadeias convencionais, domínios geneticamente modificados e arcabouços de domínio único diferentes daqueles derivados de anticorpos. O moléculas de SDAB podem ser derivadas de quaisquer espécies incluindo, porém, sem limitações camundongo, ser humano, camelo, lhama, peixe, tubarão, cabra, coelho e bovino. Esse termo também inclui moléculas de anticorpo de domínio único de ocorrência natural de espécies diferentes de Camelidae e tubarões.

[0210] Em algumas modalidades, o ADBD (por exemplo, de um adaptador e/ou CAR) compreende um anticorpo humano ou um fragmento do mesmo. Em algumas modalidades, o ADBD (por exemplo, de um adaptador e/ou CAR) compreende um anticorpo humanizado ou um fragmento do mesmo.

[0211] A humanização de anticorpos é bem conhecida na técnica

e pode ser essencialmente realizada seguindo o método de Winter e colegas (Jones et al., Nature 321: 522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332: 323-327 (1988); Verhoeyen et al., Science 239: 1534-1536 (1988)), substituindo CDR de roedores ou sequências de CDR pelas sequências correspondentes de um anticorpo humano, ou seja., enxerto de CDR (EP 239400; Intl. Publicação de Pedido nº WO 91/09967; e Patentes nº U.S. 4.816.567.; nº U.S. 6.331.415; nº U.S. 5.225.539; nº U.S. 5.530.101; nº U.S. 5.585.089; e nº U.S. 6.548.640; cujos conteúdos são aqui incorporados, a título de referência na sua totalidade). A humanização de anticorpos também pode ser conseguida por recobrimento ou recomposição de superfície (EP 592.106; EP 519.596; Padlan, 1991, Molecular Immunology, 28(4/5): 489-498; Studnicka et al., Protein Engineering 7 (6): 805-814 (1994); e Roguska et al., PNAS 91: 969-973 (1994)) ou rearranjo de cadeias (Patente nº U.S. 5.565.332), cujos conteúdos estão aqui incorporados a título de referência na sua totalidade.

IIIB. DOMÍNIOS DE LIGAÇÃO DE ARCABOUÇO ALTERNATIVO

[0212] Em algumas modalidades, o ADBD (ou ADBDs) (por exemplo, de um adaptador e/ou CAR) é um domínio de ligação de arcabouço alternativo (ASBD). Um “domínio de ligação de arcabouço alternativo” ou “ASBD” como aqui utilizado, é um domínio de ligação de determinante de antígeno que é derivado de, ou corresponde a um arcabouço de ligação sem base em anticorpo.

[0213] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um CAR compreendendo um ADBD que é um ASBD. Em algumas modalidades, a divulgação proporciona uma célula compreendendo um CAR que compreende um ADBD que é um ASBD. De acordo com outras modalidades, uma célula efetora imune que compreende um CAR e compreendendo ASBD é fornecida. Em algumas modalidades, a divulgação proporciona um adaptador compreendendo um ADBD que é um ASBD.

[0214] Em modalidades adicionais, a divulgação proporciona uma composição compreendendo um adaptador e um CAR, cada um dos quais

compreende um ASBD.

[0215] Em algumas modalidades, a ligação do ASBD (por exemplo, de um adaptador e/ou CAR) para o AD alvo é mediada por estruturas secundárias do arcabouço de ligação, tais como hélices alfa ou folhas beta. Em algumas modalidades, o ASBD é um domínio de ligação com base em pacote de três hélices. Em algumas modalidades, o ASBD é um domínio de ligação à base do domínio D. Em outras modalidades, o ASBD é um domínio de ligação à base de domínio Z (Aficorpo).

[0216] Em algumas modalidades, o ASBD (por exemplo, de um Adaptador e/ou CAR) é um domínio de ligação de AD com base em domínio D (domínio de ligação de novo). O domínio de ligação com base em arcabouço de domínio D consiste geralmente em 70 a 75 resíduos de aminoácidos em que substituições de até 20 posições correspondendo a resíduos expostos à superfície estruturalmente restritos num arcabouço de referência de pacote de 3 hélices antiparalelo de ocorrência não natural (SEQ ID NO: 1) conferem reconhecimento de alvo e especificidade de ligação para o alvo (AD) de interesse. Os domínios de ligação com base em arcabouço de domínio D são adicionalmente descritos na Publicação de Pedido Internacional nº WO2016164308, cujo conteúdo está incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade. Numa modalidade, o domínio D compreende uma sequência de aminoácidos que se difere (por exemplo, devido a modificações de aminoácidos) desta de um arcabouço de referência que tem a sequência de SEQ ID NO: 1 em até 20 substituições. Em algumas modalidades, o domínio D compreende uma sequência seleccionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 17, 18 e 19. Em algumas modalidades, o domínio D compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 20 a 26 e 27. Em modalidades adicionais, o domínio D compreende uma sequência selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 44 a 1078 e 1079.

[0217] Em algumas modalidades, o ASBD (por exemplo, de um Adaptador e/ou CAR) é um domínio de ligação de AD com base em arcabouço

de domínio Z (Aficorpo). Os domínios de ligação com base em arcabouço de domínio Z geralmente consistem em 58 resíduos de aminoácidos, em que substituições de até 13 posições localizadas na primeira e na segunda dentre as três hélices alfa conferem reconhecimento de ligação de alvo (AD) e especificidade de ligação para o alvo (AD) de interesse. Em modalidades adicionais, o ASBD de domínio Z compreende uma sequência selecionada a partir de SEQ ID NO: 28 e 29. Os domínios de ligação com base em arcabouço de domínio Z (Aficorpo) são adicionalmente descritos na Patente nº U.S. 5831012, cujo conteúdo inteiro está incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade.

[0218] Exemplos adicionais de ASBDs que exibem ligação de alvo mediada por estrutura secundária incluem DARPins, afilinas e arcabouços de ligação com base em repetição de tatu.

[0219] Em algumas modalidades, o ASBD (por exemplo, de um Adaptador e/ou CAR) é um domínio de ligação de AD com base em DARPin. Os domínios de ligação com base em DARPin contêm geralmente 2 a 3 repetições da sequência de SEQ ID NO: 30 posicionadas entre as repetições de capping N- e C-terminais (por exemplo, a sequência MRGSHHHHHHGSDLGKKLLEAARAGQDDEVRILMANGADVNAX $_{33}$ (SEQ ID NO: 31) e a sequência QDKFGKTAFDISIDNGNEDLAEILQ (SEQ ID NO: 32), respectivamente, em que a primeira Gln corresponde à posição de repetição consenso X_{33}da repetição do anterior). Cada repetição interna consiste em 27 resíduos de framework e até 6 resíduos de não framework substituídos que formam uma volta β seguido por duas hélices antiparalelas e uma alça que se conecta à volta β da repetição seguinte. As substituições coletivas e estrutura da DARPin conferem reconhecimento de alvo (AD) e especificidade de ligação.

TABELA 1. SEQUÊNCIAS DE ASBD COM BASE EM ESTRUTURA SECUNDÁRIA EXEMPLIFICATIVAS

ADBD	Sequência
Domínio D F1	MGSWX $_5$ X $_6$ FKX $_9$ X $_{10}$ LAX $_{13}$ IKX $_{16}$ X $_{17}$ LEALGGSEAELAX $_{30}$ FEX $_{33}$ X $_{34}$ IAX $_{37}$ FEX $_{40}$ X $_{41}$ LQ X $_{44}$ YKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN **(SEQ ID NO: 17)**
Domínio D F2	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFX $_{32}$ X $_{33}$ EIX $_{36}$ AFX $_{39}$ X $_{40}$ ELX $_{43}$ AYKGKG NPEVEALX $_{57}$ X $_{58}$ EAX $_{61}$ AIX $_{64}$ X $_{65}$ ELX $_{68}$ AYRHN **(SEQ ID NO: 18)**
Domínio D F3	MGSWX $_5$ EFX $_8$ X $_9$ RLX $_{12}$ AIX $_{15}$ X $_{16}$ RLX $_{19}$ ALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNP EVEX $_{55}$ LRX $_{58}$ X $_{59}$ AAX $_{62}$ IRX $_{65}$ X $_{66}$ LQAYRHN **(SEQ ID NO: 19)**
Domínio D C1	MGSWX $_5$ X $_6$ FKX $_9$ X $_{10}$ LAX $_{13}$ IKX $_{16}$ X $_{17}$ LEALGGSEAELAAFX $_{32}$ X $_{33}$ EIX $_{36}$ AFX $_{39}$ X $_{40}$ ELX $_{43}$ A YKGKGNPEVEX $_{55}$ LRX $_{58}$ X $_{59}$ AAX $_{62}$ IRX $_{65}$ X $_{66}$ LQAYRHN **(SEQ ID NO: 20)**
Domínio D C2	MGSWX $_5$ EFX $_8$ X $_9$ RLX $_{12}$ AIX $_{15}$ X $_{16}$ RLX $_{19}$ ALGGSEAELAX $_{30}$ FEX $_{33}$ X $_{34}$ IAX $_{37}$ FEX $_{40}$ X $_{41}$ LQ X $_{44}$ YKGKGNPEVEALX $_{57}$ X $_{58}$ EAX $_{61}$ AIX $_{64}$ X $_{65}$ ELX $_{68}$ AYRHN **(SEQ ID NO: 21)**
Domínio D FILp x	MGSWX $_5$ X $_6$ FKX $_9$ X $_{10}$ LAX $_{13}$ IKX $_{16}$ X $_{17}$ LEALZ $_1$ EAELAX $_{28}$ FEX $_{31}$ X $_{32}$ IAX $_{35}$ FEX $_{38}$ X $_{39}$ LQ X $_{42}$ YZ $_2$ NPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN **(SEQ ID NO: 22)**
Domínio D F2Lpx	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALZ $_1$ EAELAAFX $_{30}$ X $_{31}$ EIX $_{34}$ AFX $_{37}$ X $_{38}$ ELX $_{41}$ AYZ $_2$ EVNP EALX $_{52}$ X $_{53}$ EAX $_{56}$ AIX $_{59}$ X $_{60}$ ELX $_{63}$ AYRHN **(SEQ ID NO: 23)**
Domínio D F3Lpx	MGSWX $_5$ EFX $_8$ X $_9$ RLX $_{12}$ AIX $_{15}$ X $_{16}$ RLX $_{19}$ ALZ $_1$ EAELAAFEKEIAAFESELQAY Z $_2$ NPEVE X $_{50}$ LRX $_{53}$ X $_{54}$ AAX $_{57}$

	IRX $_{60}$ X $_{61}$ LQAYRHN **(SEQ ID NO: 24)**
Domínio D C1Lpx	MGSWX $_{5}$ X $_{6}$ FKX $_{9}$ X $_{10}$ LAX $_{13}$ IKX $_{16}$ X $_{17}$ LEALZ $_{1}$ EAELAAFX $_{30}$ X $_{31}$ EIX $_{34}$ AFX $_{37}$ X $_{38}$ ELX $_{41}$ AYZ $_{2}$ NPEVEX $_{50}$ LRX $_{53}$ X $_{54}$ AAX $_{57}$ IRX $_{60}$ X $_{61}$ LQAYRHN **(SEQ ID NO: 25)**
Domínio D C2Lpx	MGSWX $_{5}$ EFX $_{8}$ X $_{9}$ RLX $_{12}$ AIX $_{15}$ X $_{16}$ RLX $_{19}$ ALZ $_{1}$ EAELAX $_{28}$ FEX $_{31}$ X $_{32}$ IAX $_{35}$ FEX $_{38}$ X $_{39}$ L QX $_{42}$ YZ $_{2}$ NPEVEALX $_{52}$ X $_{53}$ EAX $_{56}$ AIX $_{59}$ X $_{60}$ ELX $_{63}$ AYRHN **(SEQ ID NO: 26)**
Domínio D DD-WTF	MGSWX $_{5}$ EFX $_{8}$ X $_{9}$ RLX $_{12}$ X $_{13}$ IX $_{15}$ X $_{16}$ RLX $_{19}$ ALGGSEAELAAFEKEIX $_{36}$ AFX $_{39}$ X $_{40}$ ELX $_{43}$ AYKGKGNPEVEALRX $_{58}$ EAX $_{61}$ X $_{62}$ IRX $_{65}$ ELX $_{68}$ X $_{69}$ YRX $_{72}$ X $_{73}$**(SEQ ID NO: 27)**
Domínio Z AFFA	VDNKFNKEX $_{9}$ X $_{10}$ X $_{11}$ MACHADO $_{13}$ X $_{14}$ EIX $_{17}$ X $_{18}$ LPNLNX $_{24}$ X $_{25}$ QX $_{27}$ X $_{28}$ UM CONSERTO $_{32}$ SLX $_{35}$ DDPSQSANLLAEAKKLNDAQAPK (SEQ ID NO: 28)
Domínio Z AFFb	NKEX $_{4}$ X $_{5}$ X $_{6}$ MACHADO $_{8}$ X $_{9}$ EIX $_{12}$ X $_{13}$ LPNLNX $_{19}$ X $_{20}$ QX $_{22}$ X23AFIX27SLX30DDP (SEQ ID NO: 29)
DARPin	DX $_{2}$ X $_{3}$ GX $_{5}$ TPLHLAAX $_{13}$ X $_{14}$ GHLEIVEVLLKZ $_{26}$ GADVNAX $_{33}$ (SEQ ID NO: 30) em que X é qualquer aminoácido exceto C, R ou P, e Z é H, N ou Y.
X = todos os resíduos de aminoácidos, incluindo aminoácidos naturais e não naturais Z = sequência de aminoácidos que corresponde à alça1 (Z $_{1}$) ou alça2 (Z $_{2}$), conforme descrito no presente documento, compreendendo entre cerca de 2 a cerca de 30 aminoácidos naturais ou não naturais	

[0220] Em algumas modalidades, a especificidade de ligação do ASBD (por exemplo, de um Adaptador e/ou CAR) ao AD alvo é mediada por

aminoácidos em alças expostas no ASBD. Os exemplos de arcabouços que têm estas propriedades de ligação incluem adnectinas, lipocalinas, avímeros, notinas, finômeros, atrímeros, ligantes com base em domínio Kunitz e arcabouços de ligação com base em CTLA4.

[0221] Em algumas modalidades, o ASBD é um domínio de ligação de AD com base em adnectina. O domínio de ligação com base em adnectina é derivado do décimo domínio de fibronectina tipo III (10Fn3). Este ADBD é geralmente um domínio de ligação de 94 aminoidos que adota um enovelamento de sanduíche beta contendo sete fitas que são conectadas por seis alças. Substituições em três alças expostas à superfície num dos lados do domínio de adnectina geram porções químicas de ligação específica de alvo (AD).

[0222] Em algumas modalidades, o ASBD (por exemplo, de um Adaptador e/ou CAR) é um domínio de ligação de AD com base em lipocalina, afilina ou anticalina. O arcabouço de anticalina exibe uma estrutura de barril β conservada composta por oito fitas β antiparalelas e consiste geralmente em 160 a 180 aminoácidos. O bolso de ligação de aglutinante do arcabouço de ligação anticalina é composto por quatro alças, cada uma contendo até 24 substituições, que conferem coletivamente reconhecimento de alvo (AD) e especificidade de ligação.

[0223] Em algumas modalidades, o ASBD (por exemplo, de um Adaptador e/ou CAR) é um domínio de ligação de AD com base em arcabouço de Avímero. Os domínios de ligação com base em arcabouço de Avímero são derivados do domínio A de receptores de superfície celular e têm geralmente 35 aminoácidos de comprimento. A estrutura do domínio de ligação com base em Avímero é mantida por 12 aminoácidos conservados. As substituições de até todos os 23 resíduos restantes do domínio de ligação conferem reconhecimento de alvo (AD) e especificidade de ligação. Em algumas modalidades, o domínio de ligação com base em arcabouço de Avímero compreende a sequência $EFX_3CX_5NGX_8CIPX_{12}X_{13}WX_{15}CDGX_{19}$

DDCGDX $_{25}$ SDE, em que X é qualquer aminoácido (SEQ ID NO: 33). Os domínios de ligação com base em arcabouço de Avímero são adicionalmente descritos nas Publicações de Pedido nº U.S. 20040175756, 20050053973, 20050048512 e 20060008844, o conteúdo inteiro de cada uma das quais está incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade.

[0224] Em algumas modalidades, o ASBD (por exemplo, de um Adaptador e/ou CAR) é um domínio de ligação de AD com base em arcabouço de finômero. O domínio de ligação de finômero tem geralmente 60 a 75 aminoácidos de comprimento e é composto de um par de folhas beta antiparalelas unidas por duas alças flexíveis. Substituições/inserções nas alças conferem reconhecimento de alvo AD e especificidade de ligação. Em algumas modalidades, o domínio de ligação de AD com base em finômero compreende a sequência GVTLFV ALYDYX $_{12}$ X $_{13}$ X $_{14}$ X $_{15}$ X $_{16}$ X $_{17}$ X $_{18}$ X $_{19}$ X $_{20}$ X $_{21}$ X $_{22}$ LSFHKGEKFQILSTHEYEX $_{41}$ X $_{42}$ X $_{43}$ X $_{44}$ X $_{45}$ X $_{46}$ X $_{47}$ X $_{48}$ WEARSLTTGETGX $_{61}$ IPSNYVAPVDSIQ, em que X é qualquer resíduo de aminoácido, e X $_{13}$ -X $_{21}$ e X $_{42}$ -X $_{46}$ estão opcionalmente ausente (SEQ ID NO: 34). Em algumas modalidades, o domínio de ligação de AD com base em finômero compreende a sequência GVTLFVALYDYX$_{12}$X$_{13}$X$_{14}$X$_{15}$X$_{16}$ X$_{17}$X$_{18}$X$_{19}$X$_{20}$X$_{21}$X$_{22}$ LSFHKGEKFQILSTHEYEDWWEARSLTTGETGYIPSNYVAPVDSIQ, em que X é qualquer resíduo de aminoácido, e X$_{16}$-X$_{21}$ estão opcionalmente ausentes (SEQ ID NO: 35).

[0225] Em algumas modalidades, o ASBD (por exemplo, de um Adaptador e/ou CAR) é um domínio de ligação de AD com base em arcabouço de notina. Os domínios de ligação com base em arcabouço de notina correspondem a um enovelamento de proteína de 30 aminoácidos composto de três fitas β antiparalelas conectadas por alças de comprimento variável e múltiplas ligações de dissulfeto.

[0226] Em algumas modalidades, o ASBD (por exemplo, de um Adaptador e/ou CAR) é um domínio de ligação de AD com base em domínio

Kunitz. Os domínios de ligação com base em domínio Kunitz são derivados do motivo ativo de inibidores de protease do tipo Kunitz e têm geralmente cerca de 60 aminoácidos de comprimento. O núcleo hidrofóbico deste ADBD é composto de uma folha β antiparalela com duas fitas torcida e duas hélices α estabilizadas por três pares de pontes de dissulfeto. Substituições e inserções nas alças conferem reconhecimento de alvo AD e especificidade de ligação. Em algumas modalidades, o domínio de ligação de AD com base em domínio Kunitz compreende a sequência de MHSFCAFKADX $_{11}$ GX $_{13}$ CX $_{15}$ X $_{16}$ X $_{17}$ X $_{18}$ X $_{19}$ RFFFNIFTRQCEEFX $_{34}$ YGGCX $_{39}$ X $_{40}$ NQNRFESLEECKKMCTRDGA (SEQ ID NO: 36), sequência que pelo menos 85% idêntica em posições diferentes de X; X $_{11}$ é um dentre: A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X $_{13}$ é um dentre: A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X $_{15}$ é um dentre: A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X $_{16}$ é um dentre: A, G, E, D, H, T; X $_{17}$ é um dentre: A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X $_{18}$ é um dentre: A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X $_{19}$ é um dentre: A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X $_{34}$ é um dentre: A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X $_{39}$ é um dentre: A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y; e X $_{40}$ é um dentre: G e A. Os domínios de ligação com base em arcabouço Kunitz são adicionalmente descritos na Publicação de Pedido Internacional nº WO 2004063337, cujo conteúdo está incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade.

[0227] Em algumas modalidades, o ASBD (por exemplo, de um Adaptador e/ou CAR) é um domínio de ligação de AD com base em domínio WW. Os arcabouços de ligação com base em domínio WW têm geralmente 30 a 35 aminoácidos de comprimento. Em algumas modalidades, o arcabouço de ligação de AD com base em domínio WW compreende a sequência KLPPGWX $_{7}$ KX $_{9}$ WSX $_{12}$ X $_{13}$ X $_{14}$ GRVX $_{18}$ YX $_{20}$ NX $_{22}$ ITX $_{25}$ AX$_{27}$ QWERP (SEQ ID NO: 37), em que X $_{7}$, X $_{9}$, X $_{12}$, X $_{13}$, X $_{14}$, X $_{18}$, X $_{20}$, X $_{22}$, X $_{25}$ e X $_{27}$ representam qualquer aminoácido, e X $_{14}$ está opcionalmente ausente.

[0228] Em algumas modalidades, o arcabouço de ligação de ID com base em domínio WW compreende a sequência KLPPGWX$_7$KX$_9$WSX$_{12}$X$_{13}$GRVX$_{17}$ YX$_{19}$NX$_{21}$ITX$_{24}$AX$_{26}$QWERP (SEQ ID NO: 38), em que X$_7$,X$_9$,X$_{12}$, X$_{13}$, X$_{17}$, X$_{19}$, X$_{21}$, X$_{24}$ e X$_{26}$ representam qualquer aminoácido, e X$_{14}$ está opcionalmente ausente.

TABELA 2. EXEMPLOS ASBDS COM BASE EM ALÇA

ASBD	**Sequência**
Avímero1	EFX $_3$ CX $_5$ NGX $_8$ CIPX $_{12}$ X $_{13}$ WX $_{15}$ C DGX $_{19}$ DDCGDX $_{25}$ SDE (SEQ ID NO: 33)
Finômero1	GVTLFVALYDYX$_{12}$X$_{13}$X$_{14}$X$_{15}$X$_{16}$X$_{17}$X$_{18}$X$_{19}$X$_{20}$X$_{21}$X$_{22}$LSFHKGEK FQILSTHEYEX$_{41}$X$_{42}$ X$_{43}$X$_{44}$X$_{45}$X$_{46}$X$_{47}$ X$_{48}$WEARSLTTGETGX$_{61}$IPSNY VAPVDSIQ em que X= qualquer resíduo de aminoácido, e X$_{13}$-X$_{21}$ e X$_{42}$-X$_{46}$ estão opcionalmente ausentes (SEQ ID NO: 34)
Finômero2	GVTLFVALYDYX$_{12}$X$_{13}$X$_{14}$X$_{15}$X$_{16}$X$_{17}$X$_{18}$X$_{19}$X$_{20}$X$_{21}$X$_{22}$LSFHKGEKF QILSTHEYEDWWE ARSLTTGETGYIPSNYVAPVDSIQ, em que X$_{16}$-X$_{21}$ estão opcionalmente ausentes (SEQ ID NO: 35)
Kunitz1	MHSFCAFKADX $_{11}$ GXi3CX $_{15}$ X $_{16}$ X $_{17}$ X $_{18}$ X $_{19}$ RFFFNIFTRQCEEFX $_{34}$ YGGCX $_{39}$ X $_{40}$NQNR FES LEECKK MCTRDGA (SEQ ID NO: 36)
WW1	KLPPGWX $_7$ KX $_9$ WSX $_{12}$ X $_{13}$ X $_{14}$ GRVX $_{18}$ YX $_{20}$ NX $_{22}$ ITX $_{25}$ AX$_{27}$QWERP (SEQ ID NO: 37)
WW2	KLPPGWX $_7$ KX $_9$ WSX $_{12}$ X $_{13}$ GRVX $_{17}$ YX $_{19}$ NX $_{21}$ ITX $_{24}$AX$_{26}$QWERP (SEQ ID NO: 38)
X = todos os resíduos de aminoácidos	

IV. LIGANTES

[0229] Os ligantes são peptídeo ou outras ligações químicas localizadas entre dois ou mais domínios funcionais independentes de outro modo do Adaptador ou CAR.

[0230] Os ligantes adequados para ligação operacional de dois ou mais domínios funcionais do adaptador numa sequência de aminoácidos de cadeia única incluem, porém sem limitação, ligantes polipeptídicos, tais como ligantes de glicina, ligantes de serina, ligantes mistos de glicina/serina e ligantes ricos em glicina e serina ou ligantes compostos de fragmentos de polipeptídeo em grande parte polares.

[0231] Numa modalidade, o ligante é constituído por uma maioria de aminoácidos selecionados dentre glicina, alanina, prolina, asparagina, glutamina e lisina. Numa modalidade, um ou mais ligantes no Adaptador ou CAR são constituídos por uma maioria de aminoácidos selecionados a partir de glicina, alanina, prolina, asparagina, ácido aspártico, treonina, glutamina e lisina. Numa modalidade, um ou mais ligantes no Adaptador ou CAR é constituído por um ou mais aminoácidos selecionados a partir de glicina, alanina, prolina, asparagina, ácido aspártico, treonina, glutamina e lisina. Em outra modalidade, um ou mais ligantes no Adaptador ou CAR são constituídos por uma maioria de aminoácidos que são estericamente livres. Em outra modalidade, um ligante em que a maioria dos aminoácidos são glicina, serina e/ou alanina. Em algumas modalidades, um ou mais ligantes em um ligante de Adaptador ou CAR compreende poliglicinas (tais como $(Gly)_5$ (SEQ ID NO:1099) e $(Gly)_8$ (SEQ ID NO:1100), poli(Gly-Ala) e polialaninas. Em algumas modalidades, o ligante peptidico contém a sequência de Gly-Gly-Gly-Gly-Thr-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 39). Em algumas modalidades, um ou mais ligantes no Adaptador ou CAR compreendem a sequência de Gly-Gly-Gly-Gly-Asp-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 40).

[0232] Numa modalidade, o Adaptador ou CAR compreende um ADBD diretamente ligado (isto é, sem um ligante) a um outro componente do Adaptador ou CAR, respectivamente. Numa modalidade, o Adaptador ou CAR

contém pelo menos 2, pelo menos 3, pelo menos 4 ou pelo menos 5 ADBDs diretamente ligados a outro domínio do Adaptador ou CAR, respectivamente.

[0233] Em outra modalidade, um ADBD pode ser operacionalmente ligado a outro componente do Adaptador ou CAR através de um ligante. Adaptadores ou CARs podem conter um único ligante, vários ligantes ou nenhum ligante. Numa modalidade, o adaptador ou CAR compreende um ADBD operacionalmente ligado a outro componente do Adaptador ou CAR, respectivamente, através de um peptídeo ligante. Numa modalidade, o adaptador ou CAR contém pelo menos 2, pelo menos 3, pelo menos 4 ou pelo menos 5 ADBDs operacionalmente ligados a outro domínio do Adaptador ou CAR, respectivamente, através de ligantes iguais ou diferentes.

[0234] Os ligantes podem ser de qualquer tamanho ou composição contanto que os mesmos tenham a capacidade de se ligar operacionalmente a um domínio funcional do adaptador ou CAR de maneira que permita que o domínio funcional funcione (por exemplo, a capacidade de um domínio de ligação de determinante antigênico para se ligar a um alvo de interesse). Em algumas modalidades, o ligante (ou ligantes) tem cerca de 1 a cerca de 100 aminoácidos, cerca de 1 a 50 aminoácidos, cerca de 1 a 20 aminoácidos, cerca de 1 a 15 aminoácidos, cerca de 1 a 10 aminoácidos, cerca de 1 a 5 aminoácidos, cerca de 2 a 20 aminoácidos, cerca de 2 a 15 aminoácidos, cerca de 2 a 10 aminoácidos ou cerca de 2 a 5 aminoácidos. Deveficar claro que o comprimento, o grau de flexibilidade e/ou outras propriedades do ligante (ou ligantes) podem ter alguma influência nas propriedades do polipeptídeo final da invenção, incluindo, porém sem limitação, a afinidade, especificidade ou avidez para um alvo de interesse, ou para uma ou mais outras proteínas alvo de interesse. Quando dois ou mais ligantes são usados no Adaptador ou CAR, estes ligantes podem ser iguais ou diferentes. No contexto e na revelação fornecidos no presente documento, uma pessoa versada na técnica será capaz de determinar rotineiramente o comprimento e a composição deligante ideais para o propósito de ligar operacionalmente os

domínios funcionais de um adaptador ou CAR.

[0235] O ligante pode também ser um ligante de não peptídeo, tal como um ligante de alquila ou um ligante de PEG. Por exemplo, ligantes de alquila, tais como -NH-(CH2)s-C(0)-, em que s = 2 a 20, podem ser usados. Estes ligantes de alquila podem ser, ainda, substituídos por qualquer grupo deimpedimento não estérico, tal como alquila inferior (por exemplo, C1-C6), acila inferior, halogênio (por exemplo, CI, Br), CN, NH2, fenila, etc. Um ligante de não peptídeo exemplificativo é um ligante de PEG. Em certas modalidades, o ligante de PEG tem um peso molecular de cerca de 100 a 5000 kDa ou cerca de 100 a 500 kDa.

[0236] Os ligantes adequados para acoplar domínios funcionais de adaptador ou CAR por reticulação química incluem, porém sem limitação, compostos de reticulação química homobifuncionais, tais como glutaraldeído, imidoésteres, tais como adipimidato de dimetila (DMA), suberimidato de dimetila (DMS) e pimelimidato de dimetila (DMP), ou ésteres de N-hidroxissuccinimida (NHS), tais como ditiobis(succinimidilpropionato)(DSP) e ditiobis(sulfossuccinimidilpropionato)(DTSSP). Os exemplos de ligantes adequados para acoplar domínios funcionais de adaptador ou CAR incluem, porém sem limitação, reticuladores com uma extremidade reativa à amina e uma porção química reativa à sulfidrila na outra extremidade, ou com um éster de NHS numa extremidade e um grupo reativo a SH (por exemplo, uma maleimida ou piridila).

[0237] Em modalidades adicionais, um ou mais dos ligantes no adaptador ou CAR é clivável. Os exemplos de ligantes cliváveis incluem, porém sem limitação, uma sequência depeptídeos reconhecida por proteases (in vitro ou in vivo) de tipo variável, tal como Tev, trombina, fator Xa, plasmina (proteases sanguíneas), metaloproteases, catepsinas (por exemplo, GFLG, etc.) e proteases encontradas em outros compartimentos corpóreos.

[0238] Em algumas modalidades, o ligante é um “ligante clivável” que facilita aliberação de um domínio funcional de adaptador ou agente

citotóxico em uma célula ou na superfície celular. Por exemplo, um ligante lábil a ácido (por exemplo, hidrazona), ligante sensível à protease (por exemplo, sensível à peptidase), ligante fotolábil, ligante dedimetila ou ligante contendo dissulfeto (consultar, por exemplo, Chari, Can. Res. 52: 127-131 (1992); a Patente nº US 5208020; e a Publicação de Pedido nº US 20090110753; cujo conteúdo está no presente documento incorporado a título de referência em sua totalidade) pode ser usado em que é desejável que a ligação covalente entre um adaptador ou um agente citotóxico seja intracelularmente clivada quando a composição é internalizada na célula. Os termos “intracelularmente clivado” e “clivagem intracelular” se referem a um processo ou reação metabólica dentro de uma célula num conjugado de adaptador e fármaco através do qual a ligação covalente, isto é, ligada por meio de um ligante entre o adaptador e o agente citotóxico é quebrada, resultando no adaptador e/ou agente citotóxico livre dissociado dentro da célula.

[0239] Em modalidades adicionais, um ou mais dos ligantes no CAR é clivável. Os exemplos de ligantes cliváveis incluem, porém sem limitação, uma sequência depeptídeos reconhecida por proteases (in vitro ou in vivo) de tipo variável, tal como Tev, trombina, fator Xa, plasmina (proteases sanguíneas), metaloproteases, catepsinas (por exemplo, GFLG, etc.) e proteases encontradas em outros compartimentos corpóreos.

[0240] Em algumas modalidades, um ligante de oligo ou polipeptídeo curto, de cerca de 1 a 100 aminoácidos de comprimento, é usado para ligar entre si qualquer um dos domínios de um CAR. Os ligantes podem ser compostos de resíduos flexíveis como glicina e serina (ou qualquer outro aminoácido) de modo que os domínios de proteína adjacentes sejam livres para se moverem um em relação ao outro. A composição de sequência de aminoácidos do ligante pode ser selecionada para minimizar a imunogenicidade potencial do CAR. Ligantes mais longos podem ser usados quando for desejável garantir que dois domínios adjacentes não interfiram estericamente um com o outro.

[0241] Em algumas modalidades, de preferência, entre 2 e 10 aminoácidos de comprimento formam a ligação entre o domínio transmembranar e o domínio de sinalização citoplasmático do CAR. Em modalidades adicionais, o ligante tem entre 10 e 15 aminoácidos de comprimento, ou entre 15 e 20, ou entre 20 e 30, ou entre 30 e 60, ou entre 60 e 100 aminoácidos de comprimento (ou qualquer faixa entre estes listados). Em modalidades adicionais, o ligante é uma sequência de dupleto de glicina-serina. Em algumas modalidades, o ESD corresponde à região de ESD de cadeia alfa de CD8 de glicoproteína de superfície de célula T humana (por exemplo, cadeia alfa de CD8 de resíduos de aminoácidos 138 a 182; nº de acesso ao Swiss-Prot P01732). Em algumas modalidades, o ESD corresponde à região de ESD de CD8 que foi adicionalmente modificada, através de substituição de aminoácido, para melhorar a função de expressão ou imunogenicidade. Em modalidades adicionais, o ESD corresponde ao ESD de CD28 ou sequências contendo modificações do ESD de CD28 que conferem função de expressão ou imunogenicidade melhorada.

[0242] A otimização de ligante pode ser avaliada com o uso de técnicas descritas no presente documento e/ou conhecidas de outro modo na arte. Em algumas modalidades, os ligantes não perturbam a capacidade de um adaptador ou CAR para se ligar a um determinante antigênico alvo e/ou outro adaptador ou domínio funcional de CAR para funcionar apropriadamente (por exemplo, a capacidade de um domínio funcional efetor no adaptador para elicitar uma função efetora ou a capacidade de um domínio de ligação de FcRn no Adaptador para se ligar a FcRn).

V. ADAPTADORES - PROTEÍNAS SOLÚVEIS

[0243] São fornecidas no presente documento proteínas adaptadoras solúveis de domínio múltiplo. O adaptador compreende um determinante antigênico (AD) (por exemplo, conforme descrito na Seção II e na Seção XI) e um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) (por exemplo, conforme descrito na Seção III e na Seção XI). O adaptador pode

compreender, ainda, ADs adicionais, ADBDs adicionais e/ou outros domínios adicionais.

[0244] Num adaptador fornecido no presente documento, o AD pode ser N-terminal ao ADBD. Alternativamente, o ADBD pode ser N-terminal ao AD. Em algumas modalidades, o AD e ADBD são diretamente fundidos. Em algumas modalidades, o AD e o ADBD são fundidos por meio de um ligante (um ligante de proteína ou ligante químico) ou outro domínio de proteína (por exemplo, um domínio funcional).

[0245] Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ligante localizado entre um ADBD e outro domínio funcional do adaptador. Em algumas modalidades, o ligante está localizado entre dois ADBDs do adaptador. Em algumas modalidades, o ligante está localizado entre o AD e um ADBD do adaptador. Os ligantes adequados para acoplar os dois ou mais domínios funcionais do adaptador serão claros para pessoas versadas na técnica e podem ser, de modo geral, qualquer ligante usado na técnica para ligar peptídeos, proteínas ou outras moléculas orgânicas. Os ligantes exemplificativos são fornecidos na Seção IV. Em modalidades particulares, o ligante (ou ligantes) é adequado para construir proteínas ou polipeptídeos que são destinados ao uso farmacêutico.

[0246] Adicionalmente ao AD (ou múltiplos ADs) e ao ADBD (ou múltiplos ADBDs), um adaptador fornecido no presente documento pode compreender adicionalmente um domínio adicional ou domínios adicionais, por exemplo, um domínio que confere uma meia-vida estendida.

[0247] Em algumas modalidades, o adaptador, ou o ADBD no adaptador, é desimunizado.

[0248] Os adaptadores fornecidos no presente documento têm usos que incluem, porém sem limitação, aplicações diagnósticas, analíticas e terapêuticas. Em modalidades particulares, os adaptadores são usados em combinação com receptores de antígeno quiméricos (CARs) (por exemplo, conforme descrito na Seção VI e na Seção XI) expressos na superfície de

células (por exemplo, conforme descrito na Seção VII e na Seção XI), por exemplo, para exterminar uma célula alvo.

VA. DETERMINANTES ANTIGÊNICOS (ADS)

[0249] Um adaptador fornecido no presente documento compreende pelo menos um determinante antigênico (AD). Em algumas modalidades, o adaptador compreende um único AD. Em algumas modalidades, o adaptador compreende dois ou mais ADs. Quando um adaptador compreende dois ou mais ADs, os ADs podem ser iguais ou diferentes.

[0250] Num adaptador fornecido no presente documento, o AD pode ser qualquer AD ou combinação de ADs (por exemplo, conforme descrito na Seção II e na Seção XI).

[0251] Em algumas modalidades, o adaptador compreende o domínio extracelular de BCMA (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência de SEQ ID NO: 5. Em algumas modalidades, o adaptador compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 5.

[0252] Em algumas modalidades, o adaptador compreende o domínio extracelular de CD123 (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência da SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, o adaptador compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 11.

[0253] Em algumas modalidades, o adaptador compreende o domínio extracelular de CD19 (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência de SEQ ID NO: 2 ou 3. Em algumas modalidades, o adaptador compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 2 ou 3.

[0254] Em algumas modalidades, o adaptador compreende o domínio extracelular de CD20. Em algumas modalidades, o adaptador compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 6 a 9 ou 10.

[0255] Em algumas modalidades, o adaptador compreende o domínio extracelular de CD22 (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência da SEQ ID NO: 41). Em algumas modalidades, o adaptador compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 41.

[0256] Em algumas modalidades, o adaptador compreende o domínio extracelular de CD37 (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência de SEQ ID NO: 12 ou 13) Em algumas modalidades, o adaptador compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 12 ou 13.

[0257] Em algumas modalidades, o adaptador compreende o domínio extracelular de CS1 (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência de SEQ ID NO: 1138). Em algumas modalidades, o adaptador compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1138.

[0258] Em algumas modalidades, o adaptador compreende o domínio extracelular de HER2 (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência de SEQ ID NO: 42). Em algumas modalidades, o adaptador compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 42.

[0259] Em algumas modalidades, o adaptador compreende o

domínio extracelular de CD45 (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência dos resíduos 29 a 766 da SEQ ID NO: 1106). Em algumas modalidades, o adaptador compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido dos resíduos 29 a 766 da SEQ ID NO: 1106.

[0260] Em algumas modalidades, o adaptador compreende o domínio extracelular deCD26, CD30, CD33 ou CD38. Em algumas modalidades, o adaptador compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido do domínio extracelular de CD26, CD30, CD33 ou CD38.

[0261] Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de AFP. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 15.

[0262] Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de AFP p26. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 16. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1.117. Em modalidades adicionais, o AD compreende os resíduos de aminoácido de SEQ ID NO: 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 ou 1123.

[0263] Em algumas modalidades, o adaptador compreende uma proteína p26 (por exemplo, que tem a sequência da SEQ ID NO: 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 ou 1123). Descobriu-se que tais proteínas de fusão contendo sequências de p26 no presente documento têm meia-vida sérica surpreendentemente longa. Em algumas modalidades, o adaptador tem uma meia-vida de plasma in vivo de pelo menos 1 hora, pelo menos 2 horas,

pelo menos 4 horas, pelo menos 8 horas, pelo menos 16 horas, pelo menos 32 horas, pelo menos 64 horas ou mais. Em algumas modalidades, o adaptador tem uma meia-vida de plasma in vivo de pelo menos 1 hora, pelo menos 2 horas, pelo menos 4 horas, pelo menos 8 horas, pelo menos 16 horas, pelo menos 32 horas, pelo menos 64 horas ou mais horas, 65 horas, ou 1 a 10 horas, 2 a 10 horas, 4 a 10 horas, 6 a 10 horas ou 6 a 9 horas num camundongo. Em algumas modalidades, o adaptador tem uma meia-vida de plasma in vivo de pelo menos 1 hora, pelo menos 2 horas, pelo menos 4 horas, pelo menos 8 horas, pelo menos 16 horas, pelo menos 32 horas, pelo menos 64 horas ou mais horas, 65 horas, ou 1 a 10 horas, 2 a 10 horas, 4 a 10 horas, 6 a 10 horas ou 6 a 9 horas num ser humano.

[0264] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para modificar a meia-vida in vivo (por exemplo, num camundongo ou ser humano) de um adaptador que compreende uma proteína p26 (por exemplo, que tem a sequência da SEQ ID NO: 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 ou 1123). Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ou mais DDpp de ligação de alvo. Em algumas modalidades, a meia-vida do adaptador é aumentada ou diminuída substituindo-se ou deletando-se um ou mais resíduos de aminoácidos normalmente encontrados na proteína p26 humana ou inserindo-se um ou mais resíduos de aminoácidos não normalmente encontrados na proteína p26 humana. Em outra modalidade, a sequência de p26 do adaptador é modificada através de 1, 2, 3, 5, 5, 10 ou 1 a 20, 1 a 10, 3 a 10 ou 3 a 5 substituições (substituições conservativas e/ou não conservativas), deleções e/ou inserções de aminoácidos de modo a aumentar ou diminuir a meia-vida in vivo do adaptador. Numa modalidade particular, o resíduo de aminoácido que corresponde à glutamina (Gln, Q) na posição 217 de p26 (SEQ ID NO: 16) é substituído por outros resíduos de aminoácidos. Em modalidade adicional, a substituição é Gln217Pro. Em outra modalidade, a sequência de p26 do adaptador é modificada através da deleção de 1 a 150, 1 a 100, 1 a 50, 1 a 25 ou 1 a 10 resíduos de aminoácidos de modo a aumentar ou diminuir a

meia-vida in vivo do adaptador. Em modalidades adicionais, a sequência de p26 do adaptador é modificada através de 1, 2, 3, 5, 5, 10 ou 1 a 20, 1 a 10, 3 a 10 ou 3 a 5 substituições (substituições conservativas e/ou não conservativas), deleções e/ou inserções de aminoácidos de modo a aumentar ou diminuir a interação do adaptador com FcRn.

[0265] Em algumas modalidades, o AD (por exemplo, num adaptador e/ou numa célula-alvo) é um AD que está presente numa proteína de ocorrência natural ou outra molécula. Em algumas modalidades, o AD é um AD que é endógeno aos seres humanos.

[0266] Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de uma proteína intracelular humana. Em modalidades adicionais, o AD é um epítopo de uma proteína intracelular humana selecionada de: elastinTyk2, Jak1, Jak2, Jak3, LCK, ZAP-70 e GRB2. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da proteína intracelular.

[0267] Em algumas modalidades, o próprio alvo de interesse especificamente ligado pelo ADBD de um adaptador é um AD de outro adaptador, tendo uma sequência diferente.

VB. DOMÍNIOS DE LIGAÇÃO DE DETERMINANTE ANTIGÊNICO (ADBDs)

[0268] Um adaptador fornecido no presente documento compreende pelo menos um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD). Em algumas modalidades, o adaptador contém um ADBD. Em algumas modalidades, o adaptador contém pelo menos 2, 3, 4 ou 5 ou mais do que 5 ADBDs. Em algumas modalidades, o adaptador contém 1 a 3, 1 a 4, 1 a 5 ou mais do que 5 ADBDs diferentes. Em algumas modalidades, o adaptador contém pelo menos 2, 3, 4 ou 5 ou mais do que 5 ADBDs diferentes. Assim, um adaptador pode compreender um ADBD monomérico (isto é, contendo um domínio de ligação de determinante antigênico) ou ADBDs monoméricos (isto

é, contendo mais do que um domínio de ligação de determinante antigênico em tandem opcionalmente conectado de modo operacional por um ligante). Em algumas modalidades, o uso de um adaptador multimérico fornece ligação de alvo melhorada (por exemplo, sinérgica). Em modalidades adicionais, o uso de um adaptador multimérico permite o alvejamento de mais do que um alvo com o uso de um único construto de adaptador (por exemplo, bi, triespecífico, etc.).

[0269] O adaptador multimérico é homomultimérico (isto é, contendo mais do que um do mesmo ADBD opcionalmente conectado por ligante (ou ligantes) (por exemplo, homodímeros, homotrímeros, homotetrâmeros etc.) ou adaptador heteromultimérico (isto é, contendo dois ou mais domínios de ligação de determinante antigênico em que há pelo menos dois domínios de ligação de determinante antigênico diferentes). O número de ADBDs incluídos em qualquer adaptador particular pode variar, dependendo da modalidade e pode ser definido, pelo menos em parte, pelo sistema de expressão em que o adaptador é produzido. Em diversas modalidades, entretanto, as proteínas de fusão podem compreender multímeros de cerca de 5 a cerca de 10 ADBDs, cerca de 10 a cerca de 15 ADBDs, cerca de 15 a cerca de 20 ADBDs, cerca de 20 a cerca de 25 ADBDs ou cerca de 25 a cerca de 30 ADBDs (incluindo números entre estes listados assim como pontos finais). Além disso, múltiplos domínios de um adaptador podem conter ADBD (ou ADBDs) igual ou diferente. Em algumas modalidades, 2, 3, 4, 5 ou mais do que 5 domínios estão em tandem.

[0270] Numa modalidade, o adaptador compreende dois ou mais ADBDs que são operacionalmente ligados. Numa modalidade, o adaptador compreende dois ADBDs que se ligam a ADs iguais ou diferentes em um antígeno alvo. A ligação de dois ou mais ADBDs idênticos que se ligam ao mesmo antígeno alvo resulta numa molécula multivalente que fornece vantagens distintas (por exemplo, avidez de ligação aumentada, agrupamento de alvo e ativação de receptor) em relação a composições que contêm apenas um ADBD para um antígeno alvo. Em outra modalidade, o adaptador

compreende dois ADBDs que se ligam a diferentes antígenos. Em algumas modalidades, o adaptador compreende dois ADBDs que se ligam a diferentes antígenos na mesma célula. Em algumas modalidades, o adaptador compreende dois ADBDs que se ligam a diferentes antígenos em diferentes células. A ligação de dois ou mais ADBDs resulta num adaptador multivalente e multiespecífico que tem o potencial de se ligar a mais do que um antígeno alvo, ou independente ou simultaneamente. Em algumas modalidades, o adaptador multivalente tem a capacidade para se ligar ao mesmo antígeno simultaneamente. Em algumas modalidades, o adaptador multivalente tem a capacidade para se ligar a diferentes antígenos alvo simultaneamente. Em algumas modalidades, o adaptador compreende dois ou mais ADBDs operacionalmente ligados que são separados por um Determinante Antigênico. Em algumas modalidades, o Determinante Antigênico tem pelo menos 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 ou 500 aminoácidos de comprimento. Em algumas modalidades, o Determinante Antigênico tem 5 a 500, 5 a 400, 10 a 300, 5 a 200, 50 a 100, 5 a 50, 10 a 500, 10 a 400, 10 a 300, 10 a 200, 10 a 100, 10 a 50, 50 a 500, 50 a 400, 50 a 300, 50 a 200, 50 a 100 50 a 75, 100 a 500, 100 a 400, 100 a 300, 100 a 200 ou 100 a 150 aminoácidos de comprimento. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende dois ou mais ADBDs operacionalmente ligados que são separados por um Determinante Antigênico BCMA. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende dois ou mais ADBDs operacionalmente ligados que são separados por um Determinante Antigênico AFP P26. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende dois ou mais ADBDs operacionalmente ligados que são separados por um Determinante Antigênico CD45. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende dois ou mais ADBDs operacionalmente ligados que são separados por um Determinante Antigênico CD26, CD30, CD33 ou CD38.

[0271] Um ADBD no adaptador fornecido no presente documento pode se ligar a qualquer AD (por exemplo, conforme descrito na Seção II e na

Seção XI). Em algumas modalidades, o ADBD se liga a BCMA (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência da SEQ ID NO: 5). Em algumas modalidades, o ADBD se liga a CD123 (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência da SEQ ID NO: 11). Em algumas modalidades, o ADBD se liga a CD22 (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência da SEQ ID NO: 41). Em algumas modalidades, o ADBD se liga a CD19 (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência da SEQ ID NO: 3). Em algumas modalidades, o ADBD se liga a CD20 (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência da SEQ ID NO: 6 a 9 ou 10). Em algumas modalidades, o ADBD se liga a CD37 (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência da SEQ ID NO: 12 ou 13). Em algumas modalidades, o ADBD se liga a CS1 (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência da SEQ ID NO: 1138). Em algumas modalidades, o ADBD se liga a HER2 (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência da SEQ ID NO: 42). Em algumas modalidades, o ABDB se liga a CD45. Em algumas modalidades, o ABDB no adaptador fornecido no presente documento se liga especificamente a um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano. Um adaptador pode ser “monoespecífico” ou “multiespecífico”. Um adaptador que é “multiespecífico” (por exemplo, biespecífico, triespecífico ou de multiespecificidade maior) reconhece e se liga a dois ou mais epítopos diferentes presentes numa ou mais moléculas diferentes.

[0272] Em algumas modalidades, o adaptador compreende um domínio (por exemplo, o domínio extracelular) de BCMA (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência da SEQ ID NO: 4). Em algumas modalidades, o adaptador compreende um domínio (por exemplo, o domínio extracelular) de CD123 (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência de SEQ ID NO: 11). Em algumas modalidades, o adaptador compreende um domínio (por exemplo, o domínio extracelular) de CD22 (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência de SEQ ID NO: 24). Em algumas modalidades, o adaptador compreende um domínio (por exemplo,

o domínio extracelular) de CD19 (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência de SEQ ID NO: 3). Em algumas modalidades, o adaptador compreende um domínio (por exemplo, o domínio extracelular) de CS1 (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência de SEQ ID NO: 1138). Em algumas modalidades, o adaptador compreende um domínio (por exemplo, o domínio extracelular) de HER2 (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência de SEQ ID NO: 42). Em algumas modalidades, o adaptador compreende um domínio (por exemplo, o domínio extracelular) de CD45. Em algumas modalidades, o adaptador compreende um domínio (por exemplo, o domínio extracelular) de CD26, CD30, CD33 ou CD38. Em algumas modalidades, o adaptador compreende um fragmento de um domínio. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende um fragmento de um domínio que tem uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 4 ou 5, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 24, e SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, o adaptador compreende um fragmento de um domínio que tem pelo menos 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 ou 500 aminoácidos de comprimento. Em algumas modalidades, o Determinante Antigênico tem 5 a 500, 5 a 400, 10 a 300, 5 a 200, 50 a 100, 5 a 50, 10 a 500, 10 a 400, 10 a 300, 10 a 200, 10 a 100, 10 a 50, 50 a 500, 50 a 400, 50 a 300, 50 a 200, 50 a 100 50 a 75, 100 a 500, 100 a 400, 100 a 300, 100 a 200 ou 100 a 150 aminoácidos de comprimento.

[0273] Em algumas modalidades, o adaptador contém pelo menos dois ADBDs que se ligam e reticulam um ou mais antígenos alvo ligados pelos ADBDs e/ou complexos contendo o antígeno (ou antígenos) alvo. Em algumas modalidades, o antígeno (ou antígenos) reticulado está na mesma célula. Em algumas modalidades, o antígeno (ou antígenos) reticulado está em células diferentes. Em algumas modalidades, o adaptador compreende dois ou mais ADBDs operacionalmente ligados que são separados por um Determinante Antigênico (por exemplo, um domínio descrito acima). Em algumas modalidades, o Determinante Antigênico tem pelo menos 50, 75, 100, 150, 200,

250, 300, 350, 400, 450 ou 500 aminoácidos de comprimento. Em algumas modalidades, o Determinante Antigênico tem 5 a 500, 5 a 400, 10 a 300, 5 a 200, 50 a 100, 5 a 50, 10 a 500, 10 a 400, 10 a 300, 10 a 200, 10 a 100, 10 a 50, 50 a 500, 50 a 400, 50 a 300, 50 a 200, 50 a 100 50 a 75, 100 a 500, 100 a 400, 100 a 300, 100 a 200 ou 100 a 150 aminoácidos de comprimento. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende dois ou mais ADBDs operacionalmente ligados que são separados por um Determinante Antigênico BCMA. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende dois ou mais ADBDs operacionalmente ligados que são separados por um Determinante Antigênico CD45. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende dois ou mais ADBDs operacionalmente ligados que são separados por um Determinante Antigênico CD26, CD30, CD33 ou CD38. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende dois ou mais ADBDs operacionalmente ligados que são separados por um Determinante Antigênico AFP P26.

[0274] Em algumas modalidades, o adaptador contém pelo menos dois dos mesmos ADBDs (isto é, é multivalente). Em algumas modalidades, o adaptador multivalente tem a capacidade para se ligar a dois ou mais dos mesmos antígenos alvo simultaneamente. Em algumas modalidades, o adaptador é multivalente e tem a capacidade para se ligar ao mesmo antígeno alvo simultaneamente. Em algumas modalidades, o adaptador multivalente compreende dois ou mais ADBDs operacionalmente ligados que são separados por um Determinante Antigênico. Em algumas modalidades, o Determinante Antigênico tem pelo menos 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 ou 500 aminoácidos de comprimento. Em algumas modalidades, o Determinante Antigênico tem 5 a 500, 5 a 400, 10 a 300, 5 a 200, 50 a 100, 5 a 50, 10 a 500, 10 a 400, 10 a 300, 10 a 200, 10 a 100, 10 a 50, 50 a 500, 50 a 400, 50 a 300, 50 a 200, 50 a 100 50 a 75, 100 a 500, 100 a 400, 100 a 300, 100 a 200 ou 100 a 150 aminoácidos de comprimento. Em modalidades adicionais, o adaptador multivalente compreende dois ou mais ADBDs operacionalmente ligados que são separados por um Determinante Antigênico

BCMA. Em modalidades adicionais, o adaptador multivalente compreende dois ou mais ADBDs operacionalmente ligados que são separados por um Determinante Antigênico CD45. Em modalidades adicionais, o adaptador multivalente compreende dois ou mais ADBDs operacionalmente ligados que são separados por um Determinante Antigênico AFP P26.

[0275] Em algumas modalidades, o adaptador contém pelo menos dois ADBDs que se ligam a diferentes antígenos (isto é, é multiespecífico). Em algumas modalidades, o adaptador multiespecífico tem a capacidade para se ligar aos diferentes antígenos alvo simultaneamente. Em algumas modalidades, o adaptador é também multivalente e tem a capacidade para se ligar ao mesmo antígeno simultaneamente. Em algumas modalidades, o adaptador multiespecífico compreende dois ou mais ADBDs operacionalmente ligados que são separados por um Determinante Antigênico. Em algumas modalidades, o Determinante Antigênico tem pelo menos 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 ou 500 aminoácidos de comprimento. Em algumas modalidades, o Determinante Antigênico tem 5 a 500, 5 a 400, 10 a 300, 5 a 200, 50 a 100, 5 a 50, 10 a 500, 10 a 400, 10 a 300, 10 a 200, 10 a 100, 10 a 50, 50 a 500, 50 a 400, 50 a 300, 50 a 200, 50 a 100 50 a 75, 100 a 500, 100 a 400, 100 a 300, 100 a 200 ou 100 a 150 aminoácidos de comprimento. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende dois ou mais ADBDs operacionalmente ligados que são separados por um Determinante Antigênico BCMA. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende dois ou mais ADBDs operacionalmente ligados que são separados por um Determinante Antigênico CD45. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende dois ou mais ADBDs operacionalmente ligados que são separados por um Determinante Antigênico AFP P26.

[0276] Numa modalidade, um adaptador multiespecífico contém pelo menos dois ADBDs que se ligam a pelo menos dois epítopos diferentes num único alvo de interesse (isto é, é multiepitótico para o mesmo antígeno alvo). Em modalidades adicionais, um adaptador multiespecífico compreende

pelo menos um ADBD que se liga especificamente a um epítopo num alvo de interesse e pelo menos um outro ADBD que se liga especificamente a um epítopo diferente no mesmo antígeno alvo. Numa modalidade, um adaptador multiespecífico compreende pelo menos um ADBD que se liga especificamente a um epítopo num primeiro antígeno alvo e pelo menos um ADBD que se liga especificamente a um epítopo num segundo antígeno. Em algumas modalidades, o adaptador compreende pelo menos um ADBD que se liga especificamente a um epítopo num primeiro antígeno alvo numa célula e pelo menos um ADBD que se liga especificamente a um epítopo num segundo antígeno na mesma célula. Em algumas modalidades, o adaptador compreende pelo menos um ADBD que se liga especificamente a um epítopo num primeiro antígeno alvo numa célula e pelo menos um ADBD que se liga especificamente a um epítopo num segundo antígeno numa célula diferente.

[0277] Numa modalidade adicional, o adaptador compreende 2 ou mais ADBDs que são operacionalmente ligados a outras proteínas heterólogas (ou seus subdomínios) e, fazendo-se isso, conferem as propriedades multivalentes, multiespecíficas e/ou funcionais (por exemplo, farmacocinética, tal como meia-vida aumentada) do parceiro de fusão à proteína de fusão de adaptador. Os exemplos de parceiros de fusão de um adaptador incluem, porém sem limitação, anticorpos, subdomínios de anticorpo (por exemplo, domínios scFv ou Fc), albumina sérica, subdomínos de albumina sérica, receptores de superfície celular, uma cadeia alfa de um receptor de célula T (TCR), uma cadeia beta de um receptor de célula T, subdomínios de receptor de superfície celular, peptídeos, etiquetas peptídicas (por exemplo, FLAG ou myc). O número e a localização de ADBDs e suas respectivas posições dentro do adaptador podem variar. Por exemplo, os ADBDs podem estar localizados em uma ou em todas as terminações de um parceiro de fusão e/ou intercaladas dentro de subunidades heterólogas dentro do parceiro de fusão de adaptador. Em algumas modalidades, o adaptador compreende 2 ou mais ADBDs que são separados por uma proteína heteróloga (por exemplo, Determinante

Antigênico). Em algumas modalidades, a proteína heteróloga tem pelo menos 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 ou 500 aminoácidos de comprimento. Em algumas modalidades, a proteína heteróloga tem 5 a 500, 5 a 400, 10 a 300, 5 a 200, 50 a 100, 5 a 50, 10 a 500, 10 a 400, 10 a 300, 10 a 200, 10 a 100, 10 a 50, 50 a 500, 50 a 400, 50 a 300, 50 a 200, 50 a 100 50 a 75, 100 a 500, 100 a 400, 100 a 300, 100 a 200 ou 100 a 150 aminoácidos de comprimento.

[0278] Numa modalidade, o adaptador é biespecífico e contém ADBDs que se ligam especificamente a dois antígenos alvo diferentes. Em modalidades adicionais, o adaptador biespecífico se liga especificamente a dois antígenos alvo diferentes expressos na superfície de dois tipos de célula diferentes. Em modalidades adicionais, o adaptador biespecífico se liga especificamente a dois antígenos alvo diferentes expressos na superfície de uma célula tumoral. Em modalidades adicionais, o adaptador biespecífico se liga especificamente a dois antígenos alvo diferentes expressos na superfície de uma célula de mieloma múltiplo (por exemplo, BCMA e CS1). Numa modalidade, o adaptador biespecífico se liga a antígenos alvo expressos em diferentes células. Numa modalidade adicional, o adaptador biespecífico se liga a antígenos alvo expressos em diferentes células de um tumor. Em outra modalidade, o adaptador biespecífico se liga a antígenos alvo expressos em diferentes células dentro de uma vasculatura de tumor ou microambiente de tumor. Numa modalidade, o adaptador biespecífico se liga especificamente a um alvo de célula cancerosa e um alvo de célula efetora imune. Numa modalidade, o adaptador biespecífico se liga especificamente a um alvo expresso numa célula cancerosa (por exemplo, CD19) e um alvo expresso na superfície de um linfócito T (por exemplo, CD3 ou CD45).). Em algumas modalidades, o adaptador biespecífico tem a capacidade para se ligar aos diferentes antígenos alvo simultaneamente. Em algumas modalidades, o adaptador biespecífico compreende dois ou mais ADBDs operacionalmente ligados que são separados por um Determinante Antigênico. Em algumas

modalidades, o Determinante Antigênico tem pelo menos 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 ou 500 aminoácidos de comprimento. Em algumas modalidades, o Determinante Antigênico tem 5 a 500, 5 a 400, 10 a 300, 5 a 200, 50 a 100, 5 a 50, 10 a 500, 10 a 400, 10 a 300, 10 a 200, 10 a 100, 10 a 50, 50 a 500, 50 a 400, 50 a 300, 50 a 200, 50 a 100 50 a 75, 100 a 500, 100 a 400, 100 a 300, 100 a 200 ou 100 a 150 aminoácidos de comprimento. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende dois ou mais ADBDs operacionalmente ligados que são separados por um Determinante Antigênico BCMA. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende dois ou mais ADBDs operacionalmente ligados que são separados por um Determinante Antigênico CD45. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende dois ou mais ADBDs operacionalmente ligados que são separados por um Determinante Antigênico AFP P26.

[0279] Em algumas modalidades, quando o adaptador compreende mais do que um ADBD, o ADBD pode ser qualquer um dos tipos de ADBD discutidos no presente documento (por exemplo, qualquer ADBD descrito na Seção III acima e na Seção XI). Por exemplo, um ADBD pode ser um anticorpo, um fragmento de ligação de antígeno do mesmo, um ScFv, um domínio de ligação de arcabouço alternativo, um domínio D, um receptor de célula T ou um fragmento de ligação de antígeno do mesmo.

[0280] Em algumas modalidades, quando um adaptador compreende mais do que um ADBD, estes ADBD podem ser dos mesmos tipos de moléculas de ligação a antígeno ou podem ser diferentes. Por exemplo, um adaptador pode compreende dois ADBD que são domínios D. Os dois ADBD que são domínios D podem ser iguais ou diferentes. Um adaptador pode também compreende um ADBD que é um domínio D e um ADBD que é um scFv. Um adaptador pode também compreender um ADBD que é um receptor de célula T ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo e um ADBD que é um scFv. Em algumas modalidades, o adaptador compreende dois ou mais ADBDs operacionalmente ligados que são separados por um Determinante

Antigênico. Em algumas modalidades, o Determinante Antigênico tem pelo menos 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 ou 500 aminoácidos de comprimento. Em algumas modalidades, o Determinante Antigênico tem 5 a 500, 5 a 400, 10 a 300, 5 a 200, 50 a 100, 5 a 50, 10 a 500, 10 a 400, 10 a 300, 10 a 200, 10 a 100, 10 a 50, 50 a 500, 50 a 400, 50 a 300, 50 a 200, 50 a 100 50 a 75, 100 a 500, 100 a 400, 100 a 300, 100 a 200 ou 100 a 150 aminoácidos de comprimento. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende dois ou mais ADBDs operacionalmente ligados que são separados por um Determinante Antigênico BCMA. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende dois ou mais ADBDs operacionalmente ligados que são separados por um Determinante Antigênico CD45. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende dois ou mais ADBDs operacionalmente ligados que são separados por um Determinante Antigênico AFP P26.

[0281] Em algumas modalidades, o ADBD do adaptador é desimunizado.

[0282] Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ABDB que se liga a um alvo de antígeno contendo um AD de interesse e não tem nenhum impacto discernível na função do alvo. Alternativamente, em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a um alvo de antígeno contendo um AD de interesse e completa ou parcialmente inibe, antagoniza, agoniza, bloqueia, aumenta, estimula ou interfere com a atividade biológica do alvo. A ligação pode ser identificada como agonística ou antagonística e determinada usando-se ou modificando-se ensaios, bioensaios e/ou modelos animais conhecidos na técnica para avaliar tal atividade.

[0283] Um agonista de adaptador se refere a um adaptador que, de algum modo, aumenta ou intensifica a atividade biológica do alvo de adaptador ou tem atividade biológica comparável a um agonista conhecido do alvo de adaptador. Em outra modalidade, o adaptador é um antagonista do alvo ao qual o mesmo se liga. Um antagonista de adaptador se refere a um adaptador que bloqueia completa ou parcialmente ou interfere, de algum modo,

com a atividade biológica do alvo de adaptador ou tem atividade biológica comparável a um antagonista ou inibidor conhecido do alvo de adaptador.

[0284] Numa modalidade, um adaptador se liga especificamente a um alvo de interesse que é uma proteína sérica. Numa modalidade, um adaptador se liga especificamente a uma proteína sérica selecionada de: albumina sérica (por exemplo, albumina sérica humana (HSA)), proteína de ligação à tiroxina, transferrina, fibrinogênio e uma imunoglobulina (por exemplo, IgG, IgE e IgM). Sem ater-se à teoria, acredita-se que a ligação de um adaptador a uma proteína carreadora confere, mediante o adaptador, um perfil farmacodinâmico melhorado que inclui, porém sem limitação, alvejamento de tumor melhorado, penetração de tumor, difusão dentro do tumor e atividade terapêutica intensificada em comparação ao adaptador em que a sequência de ligação de proteína carreadora está ausente (consultar, por exemplo, o documento no WO 01/45746, cujo conteúdo está incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade).

[0285] Numa modalidade, o alvo de interesse especificamente ligado por um adaptador é um antígeno relacionado a doença. O antígeno pode ser um antígeno característico de um câncer e/ou de um tipo de célula particular (por exemplo, uma célula hiperproliferativa) e/ou de um patógeno (por exemplo, uma célula bacteriana (por exemplo, tuberculose, varíola e antraz), um vírus (por exemplo, HIV e H), um parasita (por exemplo, malária e leishmaniose), uma infecção fúngica, um molde, um micoplasma, um antígeno de príon ou um antígeno associado a um distúrbio do sistema imunológico.

[0286] Numa modalidade adicional, o alvo de interesse ligado por um adaptador (é um antígeno bacteriano, um antígeno viral, um antígeno fúngico, um antígeno de micoplasma, um antígeno de príon ou um antígeno de parasita (por exemplo, um infectando um mamífero). Numa modalidade, o alvo de um adaptador é papilomavírus humano, antraz, hepatite b, raiva, vírus Nipah, vírus do Nilo Ocidental, um vírus da meningite ou CMV. Numa modalidade adicional, um adaptador se liga especificamente a um patógeno.

VC. DOMÍNIO (OU DOMÍNIOS) FUNCIONAL DE ADAPTADOR

[0287] Em algumas modalidades, o adaptador compreende um primeiro determinante antigênico (um AD), um domínio que se liga a um segundo determinante antigênico (um ADBD) e compreende adicionalmente um domínio funcional que confere uma ou mais propriedades desejáveis adicionais (por exemplo, fabricação melhorada) e/ou propriedades farmacocinéticas (por exemplo, meia-vida melhorada). O domínio funcional do adaptador pode estar localizado entre o AD e o ADBD. O adaptador pode também estar localizado N-terminal em relação ao AD e ADBD ou C-terminal em relação ao AD e ADBD. Em algumas modalidades, quando o adaptador compreende dois ou mais ADs, o domínio funcional do adaptador pode estar localizado entre dois ou mais ADs, N-terminal em relação a dois ou mais ADs ou C-terminal em relação a dois ou mais ADs. Em algumas modalidades, quando o adaptador compreende dois ou mais ADBDs, o domínio funcional do adaptador pode estar localizado entre dois ou mais ADBDs, N-terminal em relação a dois ou mais ADBDs ou C-terminal em relação a dois ou mais ADBDs.

[0288] Em algumas modalidades, o adaptador compreende um domínio funcional selecionado de: um Fc ou Fc variante (por exemplo, um domínio Fc variante ou Fc humano) ou um fragmento do mesmo, uma proteína sérica (por exemplo, albumina sérica humana) ou um fragmento da mesma; um domínio de ligação de FcRn; um domínio de ligação de proteína sérica; uma citocina, fator de crescimento, hormônio ou enzima; um agente de imaginologia; um agente de identificação; e uma etiqueta peptídica.

[0289] O domínio (ou domínios) funcional do adaptador pode ser naturalmente derivado ou o resultado de modificação recombinante (por exemplo, apresentação em fago, xenomouse ou sintético). Em certas modalidades, o domínio funcional do adaptador melhora a meia-vida, aumenta ou diminui a citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) e/ou aumenta ou diminui a atividade de citotoxicidade dependente de complemento

(CDC).

[0290] Em algumas modalidades, o adaptador compreende um domínio funcional selecionado de: um Fc ou Fc variante (por exemplo, um domínio Fc variante ou Fc humano) ou um fragmento ou derivado do mesmo, uma proteína sérica (por exemplo, albumina sérica humana) ou um fragmento ou derivado da mesma (por exemplo, um domínio de ligação de proteína sérica); um domínio de aglutinação de FcRn; e um domínio de ligação de proteína sérica.

[0291] Numa modalidade, um adaptador compreende um domínio funcional que compreende um domínio efetor de anticorpo ou derivado de um domínio efetor de anticorpo que confere uma ou mais funções efetoras ao adaptador, tais como a capacidade para se ligar a um ou mais receptores Fc. Em algumas modalidades, o domínio funcional compreende um ou mais domínios CH2 e ou CH3 de um anticorpo que tem função efetora fornecida pelos domínios CH2 e CH3. Em algumas modalidades, o domínio funcional compreende um ou mais derivados dos domínios CH2 e/ou CH3 de um anticorpo que tem função efetora fornecida pelos domínios CH2 e CH3. Outras sequências que podem ser incluídas no adaptador para fornecer uma função efetora e que são abrangidas pela invenção serão claras para aqueles versados na técnica e podem ser rotineiramente escolhidas e projetadas num adaptador abrangido no presente documento com base na função (ou funções) efetora desejada.

[0292] Numa modalidade, o adaptador compreende um domínio funcional que aumenta a citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) conferida pelo adaptador (consultar, por exemplo, Bruhns et al., Blood 113: 3716-3725 (2009); Shields et al., J. Biol. Chem. 276: 6591-6604 (2001); Lazar et al., PNAS 103: 4005-4010 (2006); Stavenhagen et al., Cancer Res. 67: 8882-8890 (2007); Horton et al., Cancer Res. 68: 8049-8057 (2008); Zalevsky et al., Blood 113: 3735-3743 (2009); Bruckheimer, Neoplasia 11: 509-517 (2009); WO2006/020114; Strohl, Curr. Op. Biotechnol. 20: 685-691 (2009); e

WO2004/074455, cada um dos quais está incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade). Os exemplos de modificações de engenharia de fragmento das porções que conferem função efetora de um Fc contido no domínio funcional de um adaptador que aumenta ADCC incluem uma ou mais modificações correspondendo a: IgG1- S298A, E333A, K334A; IgG1-S239D, I332E; IgG1-S239D, A330L, I332E; IgG1-P247I, A339D ou Q; IgG1-D280H, K290S com ou sem S298D ou V; IgG1-F243L, R292P, Y300L; IgG1-F243L, R292P, Y300L, P396L; e IgG1-F243L, R292P, Y300L, V305I, P396L; em que a numeração dos resíduos na região Fc é esta do índice EU de Kabatet al. (Kabat et al., Sequences of proteins of Immunological Interest, 1991 Quinta edição).

[0293] Consequentemente, em algumas modalidades, o adaptador compreende um domínio funcional que compreende um fragmento de anticorpo que confere, mediante o adaptador, uma característica biológica ou bioquímica de uma imunoglobulina. Em algumas modalidades, o fragmento de anticorpo confere uma característica selecionada dentre: a capacidade para dimerizar não covalentemente, a capacidade para localizar no sítio de tumor e uma meia-vida sérica aumentada em comparação a um adaptador sem o fragmento de anticorpo. Em certas modalidades, o adaptador é pelo menos tão estável quanto o fragmento de anticorpo correspondente sem o adaptador. Em certas modalidades, o adaptador é mais estável do que o fragmento de anticorpo correspondente sem o adaptador. A estabilidade de proteína de adaptador pode ser medida com o uso de métodos estabelecidos, incluindo, por exemplo, técnicas ELISA. Em algumas modalidades, o adaptador é estável em sangue total (in vivo ou ex vivo) a 37° C por pelo menos cerca de 10 horas, pelo menos cerca de 15 horas, pelo menos cerca de 20 horas, pelo menos cerca de 24 horas, pelo menos cerca de 25 horas, pelo menos cerca de 30 horas, pelo menos cerca de 35 horas, pelo menos cerca de 40 horas, pelo menos cerca de 45 horas, pelo menos cerca de 48 horas, pelo menos cerca de 50 horas, pelo menos cerca de 55 horas, pelo menos cerca de 60 horas, pelo menos cerca de

65 horas, pelo menos cerca de 70 horas, pelo menos cerca de 72 horas, pelo menos cerca de 75 horas, pelo menos cerca de 80 horas, pelo menos cerca de 85 horas, pelo menos cerca de 90 horas, pelo menos cerca de 95 horas ou pelo menos cerca de 100 horas (incluindo qualquer tempo dentre estes listados). Numa modalidade, o adaptador contém um domínio efetor de imunoglobulina ou domínio que influencia a meia-vida que corresponde a um domínio de imunoglobulina ou fragmento em que pelo menos uma fração de um ou mais dos domínios de região constante foi alterada de modo a fornecer características bioquímicas desejadas, tais como funções efetoras reduzidas ou aumentadas, a capacidade para dimerizar não covalentemente, capacidade aumentada para localizar no sítio de um tumor, meia-vida sérica reduzida ou meia-vida sérica aumentada em comparação a um fragmento de imunoglobulina que tem a sequência de imunoglobulina inalterada correspondente. Estas alterações dos domínios de região constante podem ser substituições, inserções ou deleções de aminoácidos.

[0294] Numa modalidade, o adaptador compreende um domínio funcional que compreende uma sequência de aminoácidos de um domínio efetor de imunoglobulina ou um derivado de um domínio efetor de imunoglobulina que confere citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) ao adaptador. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende uma sequência de um domínio efetor de imunoglobulina que foi modificada para aumentar a ADCC (consultar, por exemplo, Bruhns, Blood 113: 3716-3725 (2009); Shields, J. Biol. Chem. 276: 6591-6604 (2001); Lazar, PNAS 103: 4005-4010 (2006); Stavenhagen, Cancer Res. 67: 8882-8890 (2007); Horton, Cancer Res. 68: 8049-8057 (2008); Zalevsky, Blood 113: 3735-3743 (2009); Bruckheimer, Neoplasia 11: 509-517 (2009); WO 06/020114; Strohl, Curr. Op. Biotechnol. 20: 685-691 (2009); e WO 04/074455, cujo conteúdo de está incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade). Os exemplos de modificações de engenharia de fragmento de imunoglobulina contidas numa sequência de aminoácidos no adaptador que aumenta a ADCC

incluem sequências de domínio efetor de imunoglobulina que têm uma ou mais modificações correspondendo a: IgG1-S298A, E333A, K334A; IgG1-S239D, I332E; IgG1-S239D, A330L, I332E; IgG1-P247I, A339D ou Q; IgG1-D280H, K290S com ou sem S298D ou V; IgG1-F243L, R292P, Y300L; IgG1-F243L, R292P, Y300L, P396L; e IgG1-F243L, R292P, Y300L, V305I, P396L; em que a numeração dos resíduos na região Fc é esta do índice EU de Kabat et al. (Kabat et al., Sequences of proteins of Immunological Interest, 1991 Quinta edição, incorporado ao presente documento a título de referência).

[0295] Em modalidades adicionais, o adaptador compreende um domínio funcional que compreende a sequência de aminoácidos de um domínio efetor de imunoglobulina ou um derivado de um domínio efetor de imunoglobulina que confere fagocitose celular dependente de anticorpo (ADCP) ao adaptador. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende uma sequência de um domínio efetor de imunoglobulina que foi modificada para aumentar a fagocitose celular dependente de anticorpo (ADCP); (consultar, por exemplo, Shields et al., J. Biol. Chem. 276: 6591-6604 (2001); Lazar et al., PNAS 103: 4005-4010 (2006); Stavenhagen et al., Cancer Res. 67: 8882-8890 (2007); Richards et al., Mol. Cancer Ther. 7: 2517-2527 (2008); Horton et al., Cancer Res. 68: 8049-8057 (2008), Zalevsky et al., Blood 113: 3735-3743 (2009); Bruckheimer et al., Neoplasia 11: 509-517 (2009); WO 06/020114; Strohl, Curr. Op. Biotechnol. 20: 685-691 (2009); e WO 04/074455, cujo conteúdo de está incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade). Os exemplos de modificações de engenharia de fragmento de imunoglobulina contidas numa sequência de aminoácidos no adaptador que aumenta a ADCP incluem sequências de domínio efetor de imunoglobulina que têm uma ou mais modificações correspondendo a: IgG1-S298A, E333A, K334A; IgG1-S239D, I332E; IgG1-S239D, A330L, I332E; IgG1-P247I, A339D ou Q; IgG1-D280H, K290S com ou sem S298D ou V; IgG1-F243L, R292P, Y300L; IgG1-F243L, R292P, Y300L, P396L; IgG1-F243L, R292P, Y300L, V305I, P396L; e IgG1-G236A, S239D, I332E; eem que a numeração dos

resíduos é esta do índice EU de Kabat et al. (Kabat et al., Sequences of proteins of Immunological Interest, 1991 Quinta edição, incorporado ao presente documento a título de referência).

[0296] Em modalidades adicionais, o adaptador compreende um domínio funcional que compreende uma sequência de aminoácidos de um domínio efetor de imunoglobulina ou um derivado de um domínio efetor de imunoglobulina que confere citotoxicidade dependente de complemento (CDC) ao adaptador. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende uma sequência de um domínio efetor de imunoglobulina que foi modificada para aumentar a citotoxicidade dependente de complemento (CDC) (consultar, por exemplo, Idusogie et al., J. Immunol. 166: 2571-2575 (2001); Strohl, Curr. Op. Biotechnol. 20: 685-691 (2009); and Natsume et al., Cancer Res. 68: 3863-3872 (2008), cujo conteúdo está incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade). A título de exemplo, os adaptadores podem conter um fragmento de anticorpo ou domínio que contém uma ou mais das modificações a seguir que aumentam a CDC: IgG1-K326A, E333A; IgG1-K326W, E333S, IgG2-E333S; em que a numeração dos resíduos é esta do índice EU de Kabat et al. (Sequences of proteins of Immunological Interest, 1991 Quinta edição, incorporado ao presente documento a título de referência).

[0297] Em modalidades adicionais, o adaptador compreende um domínio funcional que compreende uma sequência de aminoácidos de um domínio efetor de imunoglobulina ou um derivado de um domínio efetor de imunoglobulina, que confere a capacidade para ligar o receptor FcgamaRIIb ao adaptador. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende uma sequência de um domínio efetor de imunoglobulina que foi modificada para aumentar a ligação inibitória ao receptor FcgamaRIIb (consultar, por exemplo, Chu et al., Mol. Immunol. 45: 3926-3933 (2008)). Um exemplo de uma modificação de engenharia de fragmento de imunoglobulina contida numa sequência de aminoácidos no adaptador que aumenta a ligação ao receptor FcgamaRIIb inibitório é IgG1- S267E, L328F.

[0298] A meia-vida de uma IgG é mediada por sua ligação dependente de pH ao receptor neonatal FcRn. Em certas modalidades, o adaptador contém um domínio funcional que compreende uma sequência de aminoácidos de um domínio efetor de imunoglobulina ou um derivado de um domínio efetor de imunoglobulina, que confere a capacidade para ligar o receptor neonatal FcRn ao adaptador. Em certas modalidades o adaptador contém um domínio funcional que compreende uma sequência de um domínio de ligação FcRn de imunoglobulina que foi modificado para melhorar a ligação a FcRn (consultar, por exemplo, Petkova et al., Int. Immunol. 18: 1759-1769 (2006); Dall'Acqua et al., J. Immunol.169: 5171-5180 (2002); Oganesyan et al., Mol. Immunol. 46: 1750-1755 (2009); Dall'Acqua et al., J. Biol. Chem. 281: 23514-23524 (2006), Hinton et al., J. Immunol. 176: 346-356 (2006); Datta-Mannan et al., Drug Metab. Dispos. 35: 86-94 (2007); Datta-Mannan et al., J. Biol. Chem. 282: 1709-1717 (2007); WO 06/130834; Strohl, Curr. Op. Biotechnol. 20: 685-691 (2009); and Yeung et al., J. Immunol. 182: 7663-7671 (2009), cujo conteúdo de está incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade).

[0299] Em modalidades adicionais, o adaptador compreende um domínio funcional que compreende uma sequência de um domínio efetor de imunoglobulina que foi modificado para ter uma afinidade seletiva para FcRn a pH 6,0, mas não pH 7,4. A título de exemplo, o domínio funcional de adaptador pode conter um fragmento de anticorpo ou domínio que contém uma ou mais das modificações a seguir que aumentam a meia-vida: IgG1-M252Y, S254T, T256E; IgG1-T250Q, M428L; IgG1-H433K, N434Y; IgG1-N434A; e IgG1-T307A, E380A, N434A; em que a numeração dos resíduos é esta do índice EU de Kabat et al. (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 1991 Quinta edição, incorporado ao presente documento a título de referência).

[0300] De acordo com outra modalidade, o adaptador compreende um domínio funcional que compreende uma sequência de aminoácidos correspondendo a um domínio efetor de imunoglobulina que foi modificado

para conter pelo menos uma substituição em sua sequência correspondendo à posição de região Fc (por exemplo, Fc gama) selecionada de: 238, 239, 246, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 315, 320, 322, 324, 326, 327, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438, e 439, em que a numeração dos resíduos na região Fc está de acordo com o sistema de numeração EU; de Kabat et al. (Sequences of proteins of Immunological Interest, 1991 Quinta edição, incorporado ao presente documento a título de referência). Numa modalidade específica, o adaptador contém um domínio funcional que compreende uma sequência de um derivado de domínio efetor de imunoglobulina em que pelo menos um resíduo correspondendo à posição 434 é um resíduo selecionado de: A, W, Y, F e H. De acordo com outra modalidade, o adaptador compreende uma sequência de um derivado de fragmento efetor de imunoglobulina que tem as respectivas substituições a seguir S298A/E333A/K334A. Numa modalidade adicional, o adaptador compreende um derivado de domínio efetor de imunoglobulina que tem uma substituição correspondendo a K322A. Em outra modalidade, o adaptador compreende uma sequência de um derivado de domínio efetor de imunoglobulina que tem uma ou qualquer combinação das substituições a seguir K246H, H268D, E283L, S324G, S239D e I332E. De acordo com ainda outra modalidade, o adaptador compreende uma sequência de um derivado de domínio efetor de imunoglobulina que tem substituições correspondendo a D265A/N297A.

[0301] Em certas modalidades, o adaptador compreende um domínio funcional que compreende uma sequência de um domínio efetor de imunoglobulina que foi glicomodificado ou que sofreu mutação para aumentar a função efetora com o uso de técnicas conhecidas na arte. Por exemplo, a inativação (através de mutações pontuais ou outros meios) de uma sequência de domínio de região constante no adaptador pode reduzir a ligação de

receptor Fc do adaptador em circulação, aumentando, assim, a localização do tumor. Em outros casos, é possível que as modificações de região constante consistentes com certas modalidades da presente invenção moderem a ligação de complemento e reduzam assim a meia vida de soro e a associação não específica de uma citotoxina conjugada. Ainda outras modificações da região constante podem ser usadas para modificar as ligações de dissulfeto ou porções químicas de oligossacarídeo que permitem a localização aprimorada devido à flexibilidade de anticorpo ou especificidade de antígeno aumentada. O perfil fisiológico resultante, a biodisponibilidade e outros efeitos bioquímicos das modificações, tais como a localização de tumor, biodistribuição e meia vida de soro, podem ser facilmente medidos e quantificados com o uso de técnicas imunológicas bem conhecidas sem a experimentação indevida.

ADAPTADOR COMO CONJUGADOS QUÍMICOS

[0302] O adaptador que promove a ligação específica a alvos de interesse pode ser quimicamente conjugado com uma variedade de compostos, tais como corantes fluorescentes, radioisótopos, composições de cromatografia (por exemplo, microesferas, resinas, géis, etc.) e agentes quimioterápicos. Os conjugados de adaptador têm usos que incluem, porém sem limitação, aplicações de purificação, diagnósticas, analíticas, de fabricação e terapêuticas.

[0303] A falta inerente de cisteínas na sequência de adaptador fornece a oportunidade para introdução de cisteínas exclusivas para propósitos de conjugação específica para sítio.

[0304] Em algumas modalidades, o adaptador contém pelo menos um resíduo reativo. Os resíduos reativos são úteis, por exemplo, como sítios para a ligação de conjugados, tais como fármacos quimioterápicos. O resíduo reativo pode ser, por exemplo, uma cisteína, uma lisina ou outro resíduo reativo. Assim, uma cisteína pode ser adicionada a um adaptador na terminação N ou C ou dentro da sequência de adaptador. Uma cisteína pode ser substituída por outro aminoácido na sequência de um adaptador.

Adicionalmente, uma lisina pode ser adicionada a um adaptador em cada extremidade ou dentro da sequência de adaptador e/ou uma lisina pode ser substituída por outro aminoácido na sequência de um adaptador. Numa modalidade, um resíduo reativo (por exemplo, cisteína, lisina, etc.) está localizado numa sequência de alça de um ADBD (por exemplo, Z1 e Z2 das SEQ ID NOS: 22 a 25 ou 26). Numa modalidade, um resíduo reativo está localizado entre os componentes de um adaptador, por exemplo, num ligante localizado entre um ADBD e outro componente de uma proteína de fusão de adaptador. O resíduo reativo (por exemplo, cisteína, lisina, etc.) pode também estar localizado dentro da sequência de um adaptador. Numa modalidade, um adaptador compreende pelo menos um, pelo menos dois, pelo menos três resíduos reativos. Numa modalidade, um adaptador compreende pelo menos um, pelo menos dois, pelo menos três resíduos de cisteína.

VD. PRODUÇÃO DE ADAPTADORES

[0305] A produção do adaptador, útil na prática dos métodos fornecidos, pode ser executada com o uso de uma variedade de técnicas padrão para a síntese química, métodos semissintéticos e metodologias de DNA recombinante conhecidos na arte. É também fornecido um método para produzir o adaptador, individualmente ou como parte da proteína de fusão de múltiplos domínios, como agentes solúveis e proteínas associadas à célula.

[0306] Em diversas modalidades, o esquema de produção geral para o adaptador compreende obter um arcabouço de proteína de referência e identificar uma pluralidade de resíduos dentro do arcabouço para a modificação. Dependendo da modalidade, o arcabouço de referência pode compreender uma estrutura de proteína com uma ou mais regiões alfa-helicoidal ou outra estrutura terciária. Uma vez identificada, a pluralidade de resíduos pode ser modificada, por exemplo, pela substituição de um aminoácido. Em algumas modalidades, a substituição é conservativa, embora, em outra modalidades, substituições não conservativas sejam feitas. Em algumas modalidades, um aminoácido natural (por exemplo, um dentre alanina,

arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutâmico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina ou valina) é substituído no arcabouço de referência na posição alvejada para modificação. Em certas modalidades, as modificações não incluem substituir uma cisteína ou uma prolina. Após as modificações terem sido feitas em todas as posições identificadas desejadas em uma modalidade particular, os polipeptídeos modificados resultantes (por exemplo, adaptador candidato) podem ser recombinantemente expressos, por exemplo, num plasmídeo, bactérias, fago ou outro vetor (por exemplo, para aumentar o número de cada um dos polipeptídeos modificados). Os polipeptídeos modificados podem, então, ser purificados e triados para identificar aqueles polipeptídeos modificados que têm ligação específica a um alvo particular de interesse. Em diversas modalidades, certos polipeptídeos modificados mostrarão especificidade de ligação melhorada para um alvo de interesse em comparação ao arcabouço de referência, que, em algumas modalidades, pode exibir pouca ou nenhuma ligação a um determinado alvo de interesse. Em modalidades adicionais, dependendo do alvo de interesse, o arcabouço de referência pode mostrar alguma interação (por exemplo, interação não específica) com um alvo de interesse, embora certos polipeptídeos modificados exibam pelo menos cerca de duas vezes, pelo menos cerca de cinco vezes, pelo menos cerca de 10 vezes, pelo menos cerca de 20 vezes, pelo menos cerca de 50 vezes ou pelo menos cerca de 100 vezes (ou mais) especificidade de ligação aumentada para o alvo de interesse. Opcionalmente, a sequência de referência e/ou os polipeptídeos modificados (por exemplo, adaptador) podem ser desimunizados. Por exemplo, resíduos ou motivos que são potencialmente imunogênicos podem ser identificados e modificados a fim de reduzir ou eliminar respostas imunes potenciais ao adaptador. Detalhes adicionais em relação a várias modalidades da produção, seleção e isolamento do adaptador são fornecidos abaixo.

VE. EXPRESSÃO RECOMBINANTE DE ADAPTADORES

[0307] Em algumas modalidades, o adaptador é "recombinantemente produzido" (isto é, produzido com o uso de tecnologia de DNA recombinante). Os métodos recombinantes exemplificativos disponíveis para sintetizar proteínas de fusão de adaptador incluem, porém sem limitação, síntese com base na reação de cadeia de polimerase (PCR), concatemerização, clonagem sem emenda e ligação direcional recursiva (RDL) (consultar, por exemplo, Meyer et al., Biomacromolecules 3: 357-367 (2002), Kurihara et al., Biotechnol. Lett. 27: 665-670 (2005), Haider et al., Mol. Pharm. 2: 139-150 (2005); and McMillan et al., 32: 3643-3646 (1999), cujo conteúdo de está incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade).

[0308] Ácidos nucleicos que compreendem uma sequência de polinucleotídeos que codificam o adaptador são também fornecidos. Tais polinucleotídeos compreendem opcional e adicionalmente um ou mais elementos de controle de expressão. Por exemplo, o polinucleotídeo pode compreender um ou mais promotores ou intensificadores transcricionais, sítios de ligação ribossômicos, sinais de terminação de transcrição e sinais de poliadenilação, como elementos de controle de expressão. O polinucleotídeo pode ser inserido dentro de qualquer vetor adequado, que pode ser contido dentro de qualquer célula hospedeira adequada para expressão.

[0309] A expressão de ácidos nucleicos que codificam o adaptador é tipicamente alcançada ligando-se operacionalmente um ácido nucleico que codifica o adaptador a um promotor num vetor de expressão. Os vetores de expressão típicos contêm terminadores da transcrição e tradução, sequências de iniciação e promotores úteis para regulação da expressão da sequência de ácidos nucleicos desejada. Os métodos conhecidos na técnica podem ser usados para construir rotineiramente vetores de expressão contendo a sequência de ácidos nucleicos que codificam um adaptador juntamente com os sinais de controle transcricional/traducional apropriados. Estes métodos incluem, porém sem limitação, técnicas de DNA recombinante

in vitro, técnicas sintéticas e recombinação in vivo/recombinação genética. A expressão do polinucleotídeo pode ser realizada em qualquer hospedeiros de expressão adequado conhecido na técnica incluindo, porém sem limitação, células bacterianas, células de levedura, células de inseto, células de planta ou células de mamíferos. Numa modalidade, uma sequência de ácidos nucleicos que codifica o adaptador é operacionalmente ligada a uma sequência promotora adequada de modo que a sequência de ácidos nucleicos seja transcrita e/ou traduzida no adaptador num hospedeiro. Os promotores úteis para a expressão em E. coli incluem, porém sem limitação, o promotor T7.

[0310] Numa modalidade, um vetor que compreende o adaptador que codifica ácido nucleico é introduzido numa célula hospedeira (por exemplo, fagomídeo) para expressão do adaptador. O vetor pode permanecer episssômico ou se tornar cromossomicamente integrado, contando que o inserto que codifica o agente terapêutico possa ser transcrito. Os vetores podem ser construídos por tecnologia de DNA recombinante padrão. Os vetores podem ser plasmídeos, fagos, cosmídeos, fagemídeos, vírus ou quaisquer outros tipos conhecidos na técnica, que são usados para a replicação e expressão em células procarióticas ou eucarióticas. Será entendido por um versado na técnica que uma ampla variedade de componentes conhecidos na técnica (tais como elementos de controle de expressão) pode ser incluída em tais vetores, incluindo uma ampla variedade de sinais de transcrição, tais como promotores e outras sequências que regulam a ligação da RNA polimerase ao promotor. Qualquer promotor conhecido ou que demonstrou ser eficaz nas células em que o vetor será expresso pode ser usado para iniciar a expressão do adaptador. Os promotores adequados podem ser induzíveis (por exemplo, regulados) ou constitutivos. Os exemplos não limitantes de promotores adequados incluem a região promotora precoce SV40, o promotor contido na repetição terminal longa 3’ do vírus de sarcoma de Rous, o promotor de timidina quinase do HSV-1 (vírus herpes simplex-1), as sequências reguladoras do gene de metalotioneína, etc., assim como as regiões de controle transcional

animais a seguir, que exibem especificidade para tecido e foram utilizadas em animais transgênicos: região de controle de gene de elastase I que é ativa em células acinares pancreáticas; região de controle de gene de insulina que é ativa em células beta pancreáticas, região de controle de vírus de tumor mamário de camundongo que é ativa em células testiculares, da mama, linfoides e mastócitos, região de controle de gene de albumina que é ativa no fígado, região de controle de gene de alfa-fetoproteína que é ativa no fígado, região de controle de gene de alfa 1-antitripsina que é ativa no fígado, região de controle de gene de beta-globina que é ativa em células eritroides, região de controle de gene de proteína básica de mielina que é ativa em oligodendrócitos no cérebro, região de controle de gene de cadeia leve de miosina-2 que é ativa no músculo esquelético e região de controle de gene de hormônio de liberação de gonadotropina que é ativa no hipotálamo. Numa modalidade particular, o promotor é uma região de controle de gene de imunoglobulina que é ativa em células linfoides.

[0311] Numa modalidade, um ou diversos ácidos nucleicos que codificam o adaptador são expressos sob o controle de um promotor constitutivo ou, alternativamente, um sistema de expressão regulado. Os sistemas de expressão regulados adequados incluem, porém sem limitação, um sistema de expressão regulado por tetraciclina, um sistema de expressão induzível por ecdisona, um sistema de expressão de interruptor lac, um sistema de expressão induzível por glicocorticoide, um sistema de expressão induzível por temperatura e um sistema de expressão induzível por metal de metalotioneína. Se diversos ácidos nucleicos diferentes que codificam o adaptador estiverem contidos dentro do sistema de célula hospedeira, alguns dos ácidos nucleicos podem ser expressos sob o controle de um promotor constitutivo, enquanto outros podem ser expressos sob o controle de um promotor regulado. Os níveis de expressão podem ser determinados por métodos conhecidos na técnica, incluindo análise por Western blot e análise por Northern blot.

[0312] Uma variedade de sistemas de vetor de expressão em hospedeiro pode ser utilizada para expressar um ácido nucleico que codifica o adaptador. Os vetores contendo os ácidos nucleicos que codificam o adaptador ou porções ou fragmentos do mesmo incluem vetores plasmídeos, vetores de fago de fita simples e dupla, assim como vetores virais de RNA ou DNA de fita simples e dupla. Os vetores de fago e virais podem ser também introduzidos em células hospedeiras na forma de vírus embalado ou encapsulado usando técnicas conhecidas para infecção e transdução. Além disso, os vetores virais podem ser competentes para replicação ou, alternativamente, defectivos para replicação. Alternativamente, sistemas de tradução sem células podem ser também usados para produzir a proteína usando RNAs derivados dos construtos de expressão de DNA (consultar, por exemplo, os documentos nº WO86/05807 e WO89/01036; e a Patente U.S. nº 5.122.464, cada um incorporado em sua totalidade a título de referência ao presente documento).

[0313] De modo geral, qualquer tipo de células ou linhagem celular cultivada pode ser usada para expressar o adaptador fornecido no presente documento. Em algumas modalidades, a linhagem celular de base usada para gerar células hospedeiras manipuladas é um fago, uma célula bacteriana, uma célula de levedura ou uma célula e mamífero. Uma variedade de sistemas de vetor de expressão em hospedeiro pode ser usada para expressar a sequência de codificação do adaptador. As células de mamífero podem ser usadas como sistemas de célula hospedeira transfectados com vetores de DNA plasmídeo ou DNA cosmídeo recombinantes contendo a sequência de codificação do alvo de interesse e a sequência de codificação do adaptador.

[0314] As células podem ser isolados primários de organismos (incluindo ser humano), culturas ou linhagens celulares de natureza transformada ou transgênica. Em algumas modalidades, a célula hospedeira é uma célula humana. Em algumas modalidades, a célula hospedeira é célula T humana. Em algumas modalidades, a célula hospedeira é derivada de um

paciente humano.

[0315] As células hospedeiras úteis incluem, porém sem limitação, micro-organismos, tais como bactérias (por exemplo, E. coli e B. subtilis) transformadas com vetores de expressão de DNA de bacteriófago, DNA plasmídeo ou DNA cosmídeo recombinantes contendo sequências de codificação de adaptador; levedura (por exemplo, Saccharomyces, Pichia) transformada com vetores de expressão de levedura recombinante contendo sequências de codificação de adaptador; sistemas de célula de inseto infectados com vetores de expressão de vírus recombinante (por exemplo, Baculovírus) contendo sequências de codificação de adaptador; sistemas de célula vegetal infectados com vetores de expressão de vírus recombinante (por exemplo, vírus do mosaico da couve-flor, CaMV; vírus do mosaico do tabaco, TMV) ou transformadas com vetores de expressão de plasmídeo recombinante (por exemplo, plasmídeo Ti) contendo sequências de codificação de adaptador. Em modalidades particulares, os sistemas de célula de mamífero são usados para produzir o adaptador. Os sistemas de célula de mamífero tipicamente utilizam construtos de expressão recombinante contendo promotores derivados do genoma de células de mamífero (por exemplo, promotor de metalotioneína) ou de vírus de mamífero (por exemplo, o promotor tardio de adenovírus; promotor 7.5K do vírus vaccinia).

[0316] Os procariontes úteis como células hospedeiras na produção do adaptador incluem organismos gram-negativos ou gram-positivos, tal como E. coli e B. subtilis. Os vetores de expressão para uso em células hospedeiras procarióticas, de modo geral, contêm um ou mais genes marcadores selecionáveis fenotípicos (por exemplo, genes que codificam proteínas que conferem resistência a antibióticos ou que fornecem um requisito autotrófico). Os exemplos de vetores de expressão de hospedeiro procariótico incluem a série pKK223-3 (Pharmacia, Uppsala, Suécia), pGEMl (Promega, Wis., EUA), pET (Novagen, Wis., EUA) e pRSET (Invitrogen, Calif., EUA) de vetores (consultar, por exemplo, Studier, J. Mol. Biol. 219: 37 (1991) e

Schoepfer, Gene 124: 83 (1993)). As sequências promotoras exemplificativas frequentemente usadas em vetores de expressão de célula hospedeira procariótica incluem T7, (Rosenberg et al., Gene 56: 125-135 (1987)), beta-lactamase (penicilinase), sistema promotor de lactose (Chang et al., Nature 275: 615 (1978)); e Goeddel et al., Nature 281: 544 (1979)), sistema promotor de triptofano (trp) (Goeddel et al., Nucl. Acids Res.8:4057, (1980)) e promotor tac (Sambrook et al., 1990, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2ª edição, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.).

[0317] Numa modalidade, um sistema de célula hospedeira eucariótica é usado, incluindo células de levedura transformadas com vetores de expressão de levedura recombinantes contendo a sequência de codificação de um adaptador, tal como, o sistema de expressão ensinado no Pedido U.S. nº 60/344.169 e WO03/056914 (métodos para produzir glicoproteína do tipo humano numa célula hospedeira eucariótica não humana)(cujo conteúdo está incorporado a título de referência em sua totalidade). A levedura exemplificativa que pode ser usada para produzir composições da invenção, tal como DBD, inclui levedura do gênero Saccharomyces, Pichia, Actinomycetes e Kluyveromyces. Os vetores de levedura tipicamente contêm uma sequência de origem de replicação de um plasmídeo de levedura 2mu, uma sequência autonomamente replicante (ARS), uma região promotora, sequências para poliadenilação, sequências para terminação de transcrição e um gene marcador selecionável. Os exemplos de sequências promotoras em construtos de expressão de levedura incluem promotores de metalotioneína, 3-fosfoglicerato quinase (Hitzeman, J. Biol. Chem. 255:2073 (1980)) e outras enzimas glicolíticas, tal como enolase, gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase, hexoquinase, piruvato descarboxilase, fosfofructoquinase, glicose-6-fosfato isomerase, 3-fosfo glicerato mutase, piruvato quinase, triosefosfato isomerase, fosfoglicose isomerase e glucoquinase. Os vetores e promotores adequados adicionais para uso em expressão de levedura assim como protocolos de transformação de levedura são conhecidos na técnica. Consultar, por exemplo,

Fleer, Gene 107: 285-195 (1991) e Hinnen, PNAS 75:1929 (1978).

[0318] Sistemas de cultura de célula hospedeira de inseto e planta também são úteis para produzir as composições da invenção. Tais sistemas de célula hospedeira incluem, por exemplo, sistemas de célula de inseto infectados com vetores de expressão de vírus recombinante (por exemplo, baculovírus) contendo a sequência de codificação de um DBD; sistemas de célula vegetal infectados com vetores de expressão de vírus recombinante (por exemplo, vírus do mosaico da couve-flor, CaMV; vírus do mosaico do tabaco, TMV) ou transformados com vetores de expressão de plasmídeo recombinante (por exemplo, plasmídeo Ti) contendo a sequência de codificação de um DBD, incluindo, porém sem limitação, os sistemas de expressão ensinados na Patente U.S. nº 6.815.184; Publicações U.S. nº 60/365.769, e 60/368.047; e WO2004/057002, WO2004/024927 e WO2003/078614, cujo conteúdo está incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade.

[0319] Numa modalidade adicional, os sistemas de célula hospedeira podem ser usados, incluindo sistemas de célula animal infectados com vetores de expressão de vírus recombinante (por exemplo, adenovírus, retrovírus, vírus adenoassociados, herpes vírus, lentivírus), incluindo linhagens celulares manipuladas para conter múltiplas cópias do DNA que codifica um adaptador estavelmente amplificado (CHO/dhfr) ou instavelmente amplificado em cromossomos de minuto duplo (por exemplo, linhagens celulares murinas). Numa modalidade, o vetor que compreende o polinucleotídeo (ou polinucleotídeos) que codifica o adaptador é policistrônico. As células de mamífero exemplificativas úteis para produzir estas composições incluem células 293 (por exemplo, 293T e 293F), células CHO, células BHK, células NS0, células SP2/0, células de mieloma YO, células de mieloma de camundongo P3X63, células PER, PER.C6 (Crucell, Países-Baixos) células VERY, células Hela, células COS, células MDCK, células 3T3, células W138, células BT483, células Hs578T, células HTB2, células BT20, células T47D, células CRL7O30, células HsS78Bst, células de hibridoma e outras células de

mamífero. As células hospedeiras de mamífero exemplificativas adicionais que são úteis na prática da invenção incluem, porém sem limitação, células T. Alguns exemplos de sistemas de expressão e métodos de seleção são descritos nas seguintes referências e nas referências citadas nas mesmas: Borth et al., Biotechnol. Bioen. 71(4): 266-73 (2000), em Werner et al., Arzneimittelforschung/Drug Res. 48(8): 870-80 (1998), Andersen et al., Curr. Op. Biotechnol. 13: 117-123 (2002), Chadd et al., Curr. Op. Biotechnol. 12: 188-194 (2001), e Giddings, Curr. Op. Biotechnol. 12: 450-454 (2001). Os exemplos adicionais de sistemas de expressão e métodos de seleção são descritos em Logan et al., PNAS 81: 355-359 (1984), Birtner et al. Methods Enzymol. 153: 51-544 (1987)). As sequências de controle transcricional e traducional para vetores de expressão de célula hospedeira de mamífero são frequentemente derivadas de genomas virais. As sequências promotoras e sequências intensificadoras comumente usadas em vetores de expressão de mamífero incluem sequências derivadas de Polioma vírus, Adenovírus 2, Vírus Símio 40 (SV40) e citomegalovírus humano (CMV). Os vetores de expressão comercialmente disponíveis exemplificativos para uso em células hospedeiras de mamífero incluem pCEP4 (Invitrogen) e pcDNA3 (Invitrogen).

[0320] Os métodos físicos para introduzir um ácido nucleico numa célula hospedeira (por exemplo, uma célula hospedeira de mamífero) incluem precipitação de fosfato de cálcio, lipofecção, bombardeamento de partículas, microinjeção, eletroporação e outros métodos conhecidos na técnica. Métodos para produzir células que compreende vetores e/ou ácidos nucleicos exógenos são bem conhecidos na técnica. Consultar, por exemplo, Sambrook et al. (2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, New York).

[0321] Métodos biológicos para introduzir um polinucleotídeo de interesse numa célula hospedeira incluem o uso de vetores de DNA e RNA. Vetores virais, e especialmente vetores retrovirais, se tornaram o método mais amplamente usado para inserir genes em células de mamífero (por exemplo,

humanas). Outros vetores virais podem ser derivados de lentivírus, poxvírus, vírus herpes simplex I, adenovírus e vírus adenoassociados e outros vetores virais conhecidos na técnica. Consultar, por exemplo, as Patentes U.S. nº 5.350.674 e 5.585.362, cujo conteúdo está incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade.

[0322] Os métodos para introduzir um polinucleotídeo de DNA e RNA de numa célula hospedeira incluem eletroporação de células, em que um campo elétrico é aplicado a células a fim de aumentar a permeabilidade da membrana celular, permitindo que produtos químicos, fármacos ou polinucleotídeos sejam introduzidos na célula. O adaptador que codifica construtos de DNA ou RNA pode ser introduzido em células de mamífero ou procarióticas usando eletroporação.

[0323] Numa modalidade preferencial, a eletroporação de células resulta na expressão de um CAR na superfície de células T, células NK, células NKT. Tal expressão pode ser temporária ou estável ao longo da vida da célula. A eletroporação pode ser realizada com métodos conhecidos na técnica, incluindo Sistemas de Transfecção MaxCyte GT® e STX® (MaxCyte, Gaithersburg, MD, EUA).

[0324] Meios químicos para introduzir um polinucleotídeo numa célula hospedeira incluem sistemas de dispersão coloidal, tais como complexos de macromoléculas, nanocápsulas, microesferas, esférulas e sistemas à base de lipídeos incluindo emulsões óleo-em-água, micélios, micélios mistos e lipossomos. Um sistema coloidal exemplificativo para uso como veículo de administração in vitro e in vivo é um lipossomo (por exemplo, uma vesícula membranar artificial). No caso em que um sistema de distribuição não viral é utilizado, um veículo de distribuição exemplificativo é um lipossoma. O uso de formulações lipídicas é contemplado para a introdução dos ácidos nucleicos em uma célula hospedeira (in vitro, ex vivo ou in vivo). Em outro aspecto, o ácido nucleico pode estar associado a um lipídio. O ácido nucleico associado a um lipídio pode ser encapsulado no interior aquoso de um lipossoma, intercalado

dentro da bicamada de lipídio de um lipossoma, ligado a um lipossoma por meio de uma molécula de ligação que está associado tanto ao lipossoma quanto ao oligonucleotídeo, capturado num lipossoma, complexado com um lipossoma, disperso numa solução contendo um lipídio, misturado com um lipídio, combinado com um lipídio, contido como uma suspensão num lipídio, contido ou complexado com uma micela ou associado de outro modo a um lipídio. As composições associadas a lipídio, lipídio/DNA ou lipídio/vetor de expressão não se limitam a qualquer estrutura particular na solução. Por exemplo, as mesmas podem estar presentes numa estrutura de bicamada, como micelas, ou com uma estrutura “colapsada”. As mesmas podem também ser simplesmente intercaladas numa solução, formando possivelmente agregados que não são uniformes no tamanho ou formato. Os lipídios são substâncias graxas que podem ser lipídios de ocorrência natural ou sintéticos. Por exemplo, lipídeos incluem as gotículas graxas que ocorrem naturalmente no citoplasma bem como a classe de compostos que contêm hidrocarbonatos alifáticos de cadeia longa e seus derivados, tais como ácidos graxos, álcoois, aminas, aminoálcoois e aldeídos.

[0325] Lipídeos adequados para uso podem ser obtidos a partir de fontes comerciais. Por exemplo, dimiristoil fosfatidilcolina (“DMPC”) pode ser obtida junto à Sigma, St. Louis, MO; fosfato de dicetila (“DCP”) pode ser obtido junto à K & K Laboratories (Plainview, NY); colesterol (“Choi”) pode ser obtido junto à Calbiochem-Behring; dimiristoil fosfatidilglicerol (“DMPG”) e outros lipídeos podem ser obtidos junto à Avanti Polar Lipids, Inc. (Birmingham, AL). Soluções de estoque de lipídios em clorofórmio ou clorofórmio/metanol podem ser armazenadas a cerca de -20 °C. Clorofórmio pode ser usado como o único solvente, visto que é mais rapidamente evaporado do que metanol. “Lipossomo” é um termo genérico que abrange uma variedade de veículos lipídicos uni e multilamelares formados pela geração de bicamadas ou agregados lipídicos encerrados. Os lipossomos podem ser caracterizados como tendo estruturas vesiculares com uma membrana de bicamada

fosfolipídica e um meio aquoso interno. Lipossomos multilamelares têm múltiplas camadas lipídicas separadas por meio aquoso. Se formam espontaneamente quando fosfolipídeos são suspensos em um excesso de solução aquosa. Os componentes lipídicos passam por autorrearranjo antes da formação de estruturas fechadas e encerram água e solutos dissolvidos entre as bicamadas lipídicas (Ghosh et al., Glycobiology 5: 505-510 (1991)). No entanto, composições que têm diferentes estruturas em solução relativamente à estrutura vesicular normal também estão abrangidas. Por exemplo, os lipídios podem assumir uma estrutura micelar ou existir meramente como agregados não uniformes de moléculas lipídicas. Também são contemplados complexos lipofectamina-ácido nucleico.

[0326] A despeito do método usado para introduzir ácidos nucleicos exógenos numa célula hospedeira, a presença da sequência de ácidos nucleicos recombinante na célula hospedeira pode ser rotineiramente confirmada através de uma variedade de ensaios conhecidos na técnica. Tais ensaios incluem, por exemplo, ensaios de “biologia molecular” conhecidos na técnica, tais como Southern e Northern blotting, RT-PCR e PCR; ensaios “bioquímicos”, tais como detecção da presença ou ausência de um peptídeo particular, por exemplo, por meios imunológicos (ELISAs e Western blots) ou por ensaios descritos no presente documento para identificar agentes que são abrangidos pelo escopo da invenção.

[0327] Genes-repórter são usados para identificar células potencialmente transfectadas e para avaliar a funcionalidade de sequências regulatórias. Em geral, um gene-repórter é um gene que não está presente nem é expresso pelo organismo, tecido ou célula recebedora e que codifica um polipeptídeo cuja expressão é manifestada por alguma propriedade facilmente detectável, por exemplo, atividade enzimática. A expressão do gene-repórter é avaliada num tempo adequado após o DNA ter sido introduzido nas células receptoras. Uma lista não limitante de genes-repórter adequados podem incluir genes que codificam luciferase, beta-galactosidase, cloranfenicol acetil-

transferase, fosfatase alcalina secretada ou o gene da proteína verde fluorescente (por exemplo, Ui-Tei et al., FEBS Lett. 479: 79-82 (2000)). Os sistemas de expressão adequados são conhecidos na técnica e podem ser preparados com o uso de técnicas conhecidas ou comercialmente obtidas. Em geral, o construto com a região flanqueadora 5' mínima exibindo o nível mais elevado de expressão do gene repórter é identificado como o promotor. Tais regiões promotoras podem ser rotineiramente ligadas a um gene repórter e usadas para avaliar agentes para a capacidade de modular a transcrição acionada por promotor.

[0328] Diversos sistemas de seleção podem ser usados em sistemas de expressão de vetor de hospedeiro mamífero, incluindo, porém sem limitação, os genes de timidina quinase de vírus herpes simplex, hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase e adenina fosforibosiltransferase (Lowy et al., Cell 22: 817 (1980)), que podem ser empregados em células tk^-, $hgprt^-$ ou $aprt^-$, respectivamente. Adicionalmente, a resistência antimetabólito pode ser usada com base na seleção, por exemplo, para dhfr, gpt, neo, hygro, trpB, hisD, ODC (ornitina descarboxilase) e o sistema de glutamina sintase.

VF. PURIFICAÇÃO DE ADAPTADOR

[0329] Uma vez que um adaptador tenha sido produzido por expressão recombinante, o mesmo pode ser purificado por qualquer método conhecido na técnica para purificação de uma proteína recombinante, por exemplo, por cromatografia (por exemplo, troca iônica, afinidade e cromatografia em coluna de dimensionamento), centrifugação, solubilidade diferencial ou por qualquer outra técnica padrão para a purificação de proteínas. Em modalidades adicionais, o adaptador é opcionalmente fundido a sequências de polipeptídeos heterólogos descritas no presente documento ou conhecidas de outro modo na técnica para facilitar a purificação. Mais particularmente, é contemplado que ligantes (por exemplo, anticorpos e outras matrizes de afinidade) para colunas de afinidade de adaptador para purificação por afinidade e que, opcionalmente, o adaptador ou outros componentes da

composição de fusão de adaptador que são ligados por estes ligantes são removidos da composição antes da preparação final do adaptador usando técnicas conhecidas na técnica.

VG. SÍNTESE QUÍMICA DE ADAPTADORES

[0330] Adicionalmente a métodos recombinantes, a produção de adaptador pode ser também executada usando síntese química orgânica do polipeptídeo desejado usando uma variedade de processos químicos de fase líquida e sólida conhecidos na técnica. Vários sintetizadores automáticos estão comercialmente disponíveis e podem ser usados em conformidade com protocolos conhecidos. Consultar, por exemplo, Tam et al., J. Am. Chem., Soc. 105: 6442 (1983); Merrifield, Science 232: 341-347 (1986); Barany e Merrifield, The Peptides, Gross e Meienhofer, eds, Academic Press, New York, 1- 284; Barany et al., Int. J. Pep. Protein Res. 30: 705-739 (1987); Kelley et al. em Genetic Engineering Principles and Methods, Setlow, J. K., ed. Plenum Press, NY. 1990, volume 12, páginas 1-19; Stewart et al., Solid-Phase Peptide Synthesis, W.H. Freeman Co., San Francisco, 1989. Uma vantagem destas metodologias é que as mesmas permitem a incorporação de resíduos de aminoácidos não naturais na sequência do adaptador.

[0331] Os adaptadores que são usados nos métodos da presente invenção podem ser modificados durante ou após a síntese ou tradução, por exemplo, por glicosilação, acetilação, benzilação, fosforilação, amidação, peguilação, formilação, derivação por grupos de proteção/bloqueio conhecidos, clivagem proteolítica, ligação a uma molécula de anticorpo, hidroxilação, iodação, metilação, miristoilação, oxidação, peguilação, processamento proteolítico, fosforilação, prenilação, racemização, selenoilação, sulfação, ubiquitinação, etc. (consultar, por exemplo, Creighton, Proteins: Structures and Molecular Properties, 2ª edição (W.H.Freeman e Co., N.Y., 1992); Postranslational Covalent Modification of Proteins, Johnson, ed. (Academic Press, New York, 1983), páginas 1-12; Seifter, Meth. Enzymol. 182: 626-646 (1990); Rattan, Ann. NY Acad. Sci.663:48-62 (1992).) Em modalidades

específicas, os peptídeos são acetilados na terminação N e/ou amidadas na terminação C.

[0332] Qualquer uma das inúmeras modificações químicas pode ser executada por técnicas conhecidas, incluindo, porém sem limitação, acetilação, formilação, etc. Adicionalmente, o derivado pode conter um ou mais aminoácidos não clássicos.

VI. RECEPTORES DE ANTÍGENO QUIMÉRICO

[0333] Conforme fornecido no presente documento, receptores de antígeno quimérico (CARs) são proteínas de domínio múltiplo que compreendem um domínio extracelular que compreende um ADBD, um domínio transmembranar e um domínio de sinalização intracelular. Tais CARs podem ser expressos na superfície das células (por exemplo, conforme descrito na Seção VII e Seção XI) e usados em combinação com adaptadores (por exemplo, conforme descrito na Seção V e Seção XI), por exemplo, para exterminar uma célula alvo. Em diversas modalidades, o ADBD é constituído por, pelo menos em parte, um polipeptídeo de ligação a alvo, conforme divulgado no presente documento. Em diversas modalidades, o domínio de sinalização intracelular é selecionado a partir do grupo: um domínio CD3 zeta humano, domínio 41BB, um domínio CD28 e qualquer combinação dos mesmos. Dependendo da modalidade, a região de sinalização coestimuladora compreende o domínio intracelular de uma molécula coestimuladora selecionada a partir do grupo: CD27, CD28, 4lBB, OX40, CD30, CD40, PD1, antígeno associado à função de linfócito 1 (LFA1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7H3, um ligante que se liga especificamente a CD83 e qualquer combinação dos mesmos. Em diversas modalidades, o CAR compreende uma proteína de fusão que inclui um polipeptídeo de ligação a alvo adicional. São também fornecidas sequências de ácidos nucleicos isoladas que codificam CARs que incluem os polipeptídeos de ligação a alvo como parte (ou toda) da região de alvejamento.

[0334] Em algumas modalidades, o ADBD de um CAR

compreende pelo menos um domínio de ligação de arcabouço alternativo (por exemplo, um domínio D ou aficorpo) projetado para conferir especificidade de ligação a um CAR ligado à membrana. Um receptor que compreende um domínio de ligação de arcabouço alternativo pode ser expresso por qualquer tipo de célula.

[0335] Numa modalidade, o CAR é composto pelos seguintes elementos: um domínio extracelular, um domínio transmembranar e um domínio citoplasmático, em que o domínio citoplasmático compreende o domínio de sinalização. Em outra modalidade, o CAR é composto por um domínio extracelular e um domínio transmembranar. Numa modalidade adicional, o CAR é compreendido por um domínio extracelular composto por um ou mais ADBDs com especificidades iguais ou diferentes. Numa modalidade, o domínio intracelular (por exemplo, o domínio citoplasmático) do CAR compreende o domínio intracelular de cadeia CD3 zeta. Em outra modalidade, o domínio de sinalização intracelular do CAR é compreendido por parte do domínio intracelular de cadeia CD3 zeta. Numa modalidade adicional, o domínio intracelular do CAR compreende o domínio intracelular de cadeia CD3 zeta e uma região de sinalização coestimuladora. A região de sinalização coestimuladora se refere a uma porção do CAR que compreende todo ou parte do domínio intracelular de uma molécula coestimuladora. As moléculas coestimuladoras e porções destas moléculas que são capazes de conferir propriedades coestimuladoras a um CAR são conhecidas na técnica e podem ser rotineiramente incorporadas no CAR. Adicionalmente, truncamentos ou mutação a estes domínios de sinalização coestimuladora e coestimuladores podem ser incorporados para acentuar ainda mais a sinalização de receptor. Nas modalidades preferenciais, uma célula T é geneticamente modificada para expressar estavelmente um CAR. Em tais modalidades, o domínio citoplasmático do CAR pode ser projetado para compreender o domínio de sinalização de CD28 e/ou 41BB sozinho ou em combinação com qualquer outro domínio (ou domínios) citoplasmático desejado útil no contexto da

invenção. Numa modalidade, o domínio citoplasmático do CAR pode ser projetado para compreender adicionalmente o domínio de sinalização de CD3-zeta. Numa modalidade, o CAR compreende um domínio extracelular, um ligante de proteína extracelular com um domínio transmembranar que passa através da membrana celular (tal como encontrado nas células T ou NK células) e um domínio citoplasmático, que compreende opcionalmente múltiplos módulos de sinalização. Em diversas modalidades, o CAR pode também compreender uma etiqueta de epítopo. Em diversas modalidades, o domínio citoplasmático do CAR pode incluir, porém sem limitação, módulos de sinalização de CD3-zeta, 41BB e CD28 e combinações dos mesmos.

VIA. DOMÍNIO DE LIGAÇÃO DE DETERMINANTE ANTIGÊNICO EXTRACELULAR DE CAR

[0336] Os CARs fornecidos no presente documento compreendem um ou mais domínios de ligação de determinante antigênico (ADBDs). O ADBD do CAR pode ser qualquer ADBD descrito no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção III e Seção XI). Um ADBD exemplificativo compreende um polipeptídeo, por exemplo, uma molécula de anticorpo (que inclui um anticorpo e fragmentos de ligação de antígeno do mesmo, por exemplo, uma imunoglobulina, anticorpo de domínio único (sdAb) e um scFv) ou um arcabouço e não anticorpo (por exemplo, um domínio D ou aficorpo).

[0337] Dependendo do antígeno (ou antígenos) desejado a ser tido como alvo, o domínio extracelular do CAR pode ser manipulado para incluir um ou mais domínios de ligação de determinante antigênico (ADBDs) que se liga especificamente ao alvo (ou alvos) de antígeno desejado. Por exemplo, numa modalidade, o CAR é manipulado para ter como alvo CD19 e um ADBD de ligação a CD19 é incorporado no domínio extracelular do CAR. Alternativamente, um domínio extracelular de um CAR pode incluir mais de um ADBD, conferindo, assim, especificidade múltipla ou valência múltipla ao CAR.

[0338] A escolha de ADBDs no domínio extracelular do CAR depende da identidade da célula ou célula a serem tidas como alvo. Por

exemplo, o domínio extracelular do CAR pode ser manipulado para se ligar especificamente a proteínas da superfície celular, tal como um receptor, na mesma célula ou outra célula. Em outras modalidades, o domínio extracelular do CAR é manipulado para se ligar especificamente a uma molécula solúvel, tal como uma imunoglobulina. Em outras modalidades, os alvos de interesse ligados pelo CAR incluem aqueles associados a infecções, doenças e distúrbios virais, bacterianas e parasíticas do sistema imune (por exemplo, doença autoimune).

[0339] Em outras modalidades, o domínio extracelular do CAR contém um ou mais ADBDs que se ligam a um ligante que atua como um marcador de superfície celular em células alvos associadas a um câncer. Em algumas modalidades, o ADBD (ou ADBDs) tem como alvo e se liga a um antígeno de tumor ou câncer (por exemplo, um TAA, TSA, CAA, CSA ou outro antígeno de tumor descrito no presente documento ou conhecido de outro modo na técnica). Consequentemente, são fornecidos no presente documento métodos para criar CAR, seu uso na criação de células quiméricas, tais como células T humanas e células exterminadoras naturais, e o uso destas células T e NK quiméricas em imunoterapia adotiva.

[0340] A escolha de um ADBD pode depender do tipo e número de ligantes ou receptores que definem a superfície de uma célula alvo. Por exemplo, o ADBD pode ser escolhido para reconhecer um ligante ou receptor que atua como um marcador de superfície celular em células-alvo associadas a um estado doentio particular. Os exemplos de marcadores de superfície celular que podem atuar como ligantes ou receptores incluem um marcador de superfície celular associado a um estado doentio particular, por exemplo, marcadores de superfície celular para doenças virais, doenças bacterianas, infecções parasíticas, doenças e distúrbios autoimunes associados à proliferação celular indesejada, por exemplo, um câncer, tal como um câncer descrito no presente documento.

[0341] O alvo de interesse se liga especificamente pelo ADBD do

CAR pode ser qualquer molécula para o qual é desejáveis que um CAR ou um adaptador se ligue, por exemplo, a qualquer um dos ADs descritos na Seção IIa e Seção XI.

[0342] Em algumas modalidades, o ADBD se liga a um alvo listado na Tabela 4. Em modalidades adicionais, o ADBD compreende 1, 2, 3, 4, 5, 1 a 5, 1 a 10 ou mais do que 10 sequências de domínio D listadas na Tabela 3 (por exemplo, SEQ ID NO: 44-1078, ou 1079). Em algumas modalidades, o ADBD compreende 1, 2, 3, 4, 5, 1 a 5, 1 a 10 ou mais do que 10 sequências de domínio D diferentes listadas na Tabela 3.

[0343] Em algumas modalidades, o ADBD se liga a BCMA (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência da SEQ ID NO: 5). Em algumas modalidades, o ADBD compreende uma sequência de DD selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 44 a 338 e 339.

[0344] Em algumas modalidades, o ADBD se liga a CS1 (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência da SEQ ID NO: 1138). Em algumas modalidades, o ADBD compreende uma sequência de DD selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 780 a 794 e 795

[0345] Em algumas modalidades, o ADBD se liga a HER2 (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência da SEQ ID NO: 42). Em algumas modalidades, o ADBD compreende uma sequência de DD selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 800 a 839 e 840

[0346] Em algumas modalidades, o ADBD se liga a CD123 (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência da SEQ ID NO: 11). Em algumas modalidades, o ADBD compreende uma sequência de DD selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 340 a 772 e 773.

[0347] Em algumas modalidades, o ADBD se liga a AFP (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência da SEQ ID NO: 14 ou 15). Em algumas modalidades, o ADBD se liga a AFP p26 (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência da SEQ ID NO: 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 ou 1123). Em algumas modalidades, o ADBD

compreende uma sequência de DD selecionada a partir do grupo: 841 a 983 e 984.

[0348] Em algumas modalidades, o ADBD se liga a CD137 (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência da SEQ ID NO: 1081). Em modalidades adicionais, o ADBD compreende uma sequência de DD selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 985 a 990 e 991.

[0349] Em algumas modalidades, o ADBD se liga a CD47. Em modalidades adicionais, o ADBD compreende uma sequência de DD selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 992 a 995 e 996.

[0350] Em algumas modalidades, o ADBD se liga a CTLA4. Em modalidades adicionais, o ADBD compreende uma sequência de DD da SEQ ID NO: 997.

[0351] Em algumas modalidades, o ADBD se liga a DR5. Em modalidades adicionais, o ADBD compreende uma sequência de DD selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 998 a 1006, 1070 a 1072 e 1073.

[0352] Em algumas modalidades, o ADBD se liga a KIR. Em modalidades adicionais, o ADBD compreende uma sequência de DD selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 1007, 1008 e 1009.

[0353] Em algumas modalidades, o ADBD se liga a PDL1. Em modalidades adicionais, o ADBD compreende uma sequência de DD selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 1010 a 1016, 1074 a 1078 e 1079.

[0354] Em algumas modalidades, o ADBD se liga a TIM3. Em modalidades adicionais, o ADBD compreende a sequência de DD da SEQ ID NO: 1017.

[0355] Em algumas modalidades, o ADBD se liga a PD1. Em modalidades adicionais, o ADBD compreende uma sequência de DD selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 1018, 1019 e 1020.

[0356] Em algumas modalidades, o ADBD se liga a CD137. Em modalidades adicionais, o ADBD compreende uma sequência de DD selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 985 a 990 e 991.

[0357] Em algumas modalidades, o ADBD se liga a CD19 (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência da SEQ ID NO: 3). Em algumas modalidades, o ADBD se liga a CD20 (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência da SEQ ID NO: 6 a 9 ou 10). Em modalidades adicionais, o ADBD compreende uma sequência de DD selecionada a partir do grupo: 1030 a 1058 e 1059.

[0358] Em algumas modalidades, o ADBD se liga a CD22 (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência da SEQ ID NO: 41). Em modalidades adicionais, o ADBD compreende uma sequência de DD selecionada a partir do grupo: SEQ ID NO: 1060 a 1068 e 1069.

[0359] Em algumas modalidades, o ADBD se liga a uma proteína intracelular. Em modalidades adicionais, o ADBD compreende uma sequência de DD que se liga a uma proteína intracelular selecionada a partir do grupo: elastina, Tyk2, Jak1, Jak2, Jak3, LCK, ZAP-70 e GRB2.

[0360] Em algumas modalidades, o ADBD se liga ao domínio extracelular (ECD) de CD45 humano (por exemplo, os resíduos 29 a 766 da SEQ ID NO:1106).

[0361] Em algumas modalidades, o ADBD se liga a CD26 (por exemplo, os resíduos 29 a 766 da SEQ ID NO: 1113).

[0362] Em algumas modalidades, o ADBD se liga a CD30 (por exemplo, os resíduos 19 a 379 da SEQ ID NO: 1114).

[0363] Em algumas modalidades, o ADBD se liga a CD33 (por exemplo, os resíduos 18 a 259 da SEQ ID NO: 1115).

[0364] Em algumas modalidades, o ADBD se liga a CD38 (por exemplo, os resíduos 43 a 300 da SEQ ID NO: 1116).

[0365] Em algumas modalidades, o ADBD se liga a um antígeno de tumor ou antígeno de câncer que compreende um ou mais epítopos de câncer antigênicos imunologicamente reconhecidos por linfócitos infiltrantes de tumor (TIL) derivados de um câncer ou tumor de um mamífero.

[0366] Em algumas modalidades, o ADBD se liga a um AD

expresso na superfície de uma célula efetora imune.

[0367] Em algumas modalidades, o CAR se liga a um AD (por exemplo, num adaptador e/ou numa célula alvo) que está presente numa proteína de ocorrência natural ou outra molécula. Em algumas modalidades, o CAR se liga a um AD que é endógeno a seres humanos.

[0368] Em algumas modalidades, um CAR fornecido no presente documento compreende um ADBD (por exemplo, um fragmento de anticorpo ou ASBD) que se liga a um peptídeo apresentado por MHC. Normalmente, peptídeos derivados de proteínas endógenas enchem a bolsa de moléculas de complexo de histocompatibilidade principal (MHC) de classe I e são reconhecidos por receptores de células T (TCRs) em linfócitos T CD8+. Os complexos de MHC de classe I são constitutivamente expressos por todas as células nucleadas. No câncer, complexos de peptídeo/MHC específicos para vírus e/ou específicos para tumor representam uma classe única de alvos de superfície celular para imunoterapia. Foram descritos anticorpos tipo TCR que têm como alvo peptídeos derivados de determinantes antigênicos virais ou tumorais no contexto de antígeno de leucócito humano (HLA)-A1 ou HLA-A2 (consultar, por exemplo, Sastry et al., J. Virol. 85(5): 1935-1942 (2011); Sergeeva et al., Blood 117(16): 4262-4272 (2011); Verma et al., J. Immunol. 184(4): 2156-2165(2010); Willemsen et al., Gene Ther. 8(21): 1601-1608 (2001); Dao et al., Sci. Transl. Med. 5(176): 176ra33 (2013); Tassev et al., Cancer Gene Ther. 19(2): 84-100 (2012)). Por exemplo, o anticorpo tipo TCR pode ser identificado a partir da triagem de uma biblioteca, tal como uma biblioteca com exibição de fagos de scFv humano. Consequentemente, em algumas modalidades, a divulgação fornece um CAR que compreende um ADBD que se liga a um peptídeo apresentado por MHC de uma molécula selecionada dentre qualquer antígeno de tumor descrito acima que é expresso intracelularmente, por exemplo, p53, BCR-Ab1, Ras, K-ras, NY-ESO-1 e c-met.

[0369] Em algumas modalidades, o CAR compreende um ADBD que é um anticorpo ou um fragmento de ligação a antígeno do mesmo. Em

algumas modalidades, o CAR compreende um ADBD que é um scFv. Em algumas modalidades, o CAR compreende um ADBD que é um domínio de ligação de arcabouço alternativo. Em algumas modalidades, o CAR compreende um ADBD que é um domínio D. Em algumas modalidades, o CAR compreende um receptor de célula T ou um fragmento de ligação a antígeno do mesmo.

[0370] São também fornecidos no presente documento CAR em que o CAR compreende uma pluralidade de ADBDs. Em algumas modalidades, o CAR compreende uma pluralidade dos mesmos ADBDs. Em algumas modalidades, o CAR compreende uma pluralidade de diferentes ADBDs. Em algumas modalidades, o CAR compreende uma pluralidade de ADBDs que se ligam ao mesmo determinante antigênico. Em algumas modalidades, o CAR compreende uma pluralidade de ADBDs, em que os domínios de ligação se ligam a diferentes ADs. Em algumas modalidades, o CAR compreende uma pluralidade de ADBDs, em que os domínios de ligação se ligam a diferentes ADs na mesma célula. Em algumas modalidades, o CAR compreende uma pluralidade de ADBDs, em que os domínios de ligação se ligam a diferentes ADs em diferentes células.

[0371] Em algumas modalidades, um CAR compreende uma pluralidade de, por exemplo, 2, 3, 4, 5 ou mais de 5, ADBDs (por exemplo, domínios D, aficorpos ou scFvs), em que cada ADBD(s) é capaz de se ligar a um antígeno alvo. Numa modalidade, dois ou mais dos ADBDs de um CAR podem se ligar a diferentes ADs. Numa modalidade adicional, dois ou mais dos ADBDs do CAR podem se ligar ao mesmo antígeno, por exemplo, epítopos iguais ou diferentes no mesmo antígeno. Numa modalidade, uma pluralidade de ADBDs do CAR estão ligados um ao outro, por exemplo, a terminação C de um primeiro ADBD está ligada à terminação N de um segundo ADBD. Numa modalidade, a terminação C de um primeiro ADBD está ligada à terminação N de um segundo ADBD por uma ligação covalente, por exemplo, uma ligação de peptídeo.

[0372] Em algumas modalidades, um ligante ou região de dobradiça está contido entre um ou mais dos ADBDs, por exemplo, um região de dobradiça e ligante está localizada entre a terminação C de um primeiro ADBD e a terminação N de um segundo ADBD. A título de exemplo, um membro de ligação de antígeno que compreende dois ADBDs (por exemplo, $ADBD_1$ e $ADBD_2$) pode disposto na seguinte configuração: [$ADBD_1$]-[ligante/dobradiça]-[$ADBD_2$]. ADBDs adicionais podem ser adicionados de uma maneira similar, opcionalmente com regiões de dobradiça ou ligante localizadas entre a terminação C de um ADBD e a terminação N do ADBD seguinte. Os ligantes ou regiões de dobradiça adequados para uso em ligação de uma pluralidade de membros de ligação de antígeno são flexíveis, não cliváveis e permitem o movimento quase livre de cada ADBD independente dos outros ADBDs para encorajar a ligação com múltiplos ADs alvo simultaneamente. Qualquer região de dobradiça ou ligante flexível conhecida na técnica pode ser usada. Os exemplos de ligantes incluem ligantes de peptídeo que compreendem resíduos de glicina e serina, por exemplo, (GGGGS)n, em que n é um número inteiro positivo maior ou igual a 1, por exemplo, n=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 (SEQ ID NO: 43).

VIB. DOMÍNIO DE ESPAÇADOR EXTRACELULAR

[0373] Em algumas modalidades, os CARs compreendem um domínio de espaçador extracelular. Conforme usado no presente documento, o termo “domínio de espaçador extracelular” ou “ESD” se refere a uma sequência de polipeptídeos de um CAR disposto entre o ADBD e o domínio transmembranar. Numa modalidade, o domínio de espaçador extracelular permite distância suficiente da superfície externa da célula e o ADBD assim como flexibilidade para minimizar o impedimento estérico entre a célula e o ADBD.

[0374] Nas modalidades particulares, o domínio de espaçador extracelular é suficientemente curto ou flexível de modo que não interfira no engate da célula que inclui o CAR com uma célula que porta um AD, por

exemplo, uma célula alvo. Numa modalidade, o domínio de espaçador extracelular tem de 2 a 20, 5 a 15, 7 a 12 ou 8 a 10 aminoácidos de comprimento. Em algumas modalidades, o domínio de ESD inclui pelo menos 50, 20 ou 10 resíduos. Em algumas modalidades, o ESD tem 10 a 300, 10 a 250 ou 10 a 200 resíduos de comprimento.

[0375] Em algumas modalidades, a distância da qual um dos ESD se estende da célula é suficientemente curta, de modo que a dobradiça não impeça o engate do ADBD de CAR com a superfície de uma célula alvo. Em algumas modalidades, o ESD se estende menos de 20, 15 ou 10 nanômetros da superfície da célula citotóxica. Assim, a adequação para um ESD pode ser influenciada tanto pelo comprimento linear, quanto o número de resíduos de aminoácidos e a flexibilidade do ESD. A título de exemplo, um ESD de IgG4 pode ser tão longo quanto 200 aminoácidos de comprimento, mas a distância que o mesmo se estende a partir da superfície da célula citotóxica é menor devido ao enovelamento de domínio de Ig. Um ESD de CD8 alfa, que tem ~43 aminoácidos a ~8 nm de comprimento. Em contrapartida, o ESD C2 & C3 de IgG4 tem ~ 200 aminoácidos de comprimento, mas tem uma distância da superfície de célula citotóxica que é comparável àquela do ESD de CD8 alfa. Sem se ater à teoria, a similaridade em extensão é influenciada pela flexibilidade.

[0376] Em algumas modalidades, os domínios de espaçador extracelular incluem, porém sem limitação, fragmentos Fc de anticorpos ou fragmentos ou derivados dos mesmos, regiões de dobradiça de anticorpos ou fragmentos ou derivados dos mesmos, regiões CH2 de anticorpos, regiões CH3 de anticorpos, sequências espaçadoras artificiais ou combinações dos mesmos. Os exemplos adicionais de domínios de espaçador extracelular incluem, porém sem limitação, dobradiça CD8a, e espaçadores artificiais constituídos por polipeptídeos que podem ser tão pequenos quanto, por exemplo, Gly3, ou domínios CH1 e CH3 de IgGs (tal como IgG4 humana). Em algumas modalidades, o domínio de espaçador extracelular é qualquer um ou

mais dentre (i) uma dobradiça, regiões CH2 e CH3 de IgG4, (ii) uma região de dobradiça de IgG4, (iii) uma dobradiça e CH2 de IgG4, (iv) uma região de dobradiça de CD8a, (v) uma dobradiça, regiões CH2 e CH3 de IgG1, (vi) uma região de dobradiça de IgG1 ou (vi) uma região de dobradiça e CH2 de IgG1. Outros domínios de espaçador extracelular serão evidentes para aqueles versados na técnica e podem ser usados em conexão com modalidades alternativas fornecidas no presente documento.

[0377] Em algumas modalidades, o ESD é uma sequência de ocorrência natural. Em algumas modalidades, o ESD do CAR corresponde a um ESD de uma proteína humana, um fragmento da mesma ou um ligante de oligopeptídeo ou polipeptídeo curto. Em algumas modalidades, o ESD de CAR corresponde a um ESD (dobradiça) de Ig (imunoglobulina) humana ou fragmento do mesmo. Numa modalidade, o ESD compreende (por exemplo, consiste em) a sequência de aminoácidos do ESD de IgG4. Numa modalidade, por exemplo, a dobradiça compreende (por exemplo, consiste em) a sequência de aminoácidos da dobradiça de IgD. Em algumas modalidades, a dobradiça pode ser uma dobradiça de CD8 humano ou fragmento da mesma. Numa modalidade, por exemplo, a dobradiça compreende (por exemplo, consiste em) a sequência de aminoácidos da dobradiça de CD8.

[0378] Em algumas modalidades, o ESD é uma sequência artificial. Numa modalidade, o ESD é um ligante de oligopeptídeo curto que compreende um dupleto de glicina-serina.

[0379] Em algumas modalidades, os CARs não contêm um domínio de espaçador extracelular.

VIC. DOMÍNIO TRANSMEMBRANAR

[0380] O termo “domínio transmembranar” (TMD), conforme usado no presente documento, se refere à região de uma proteína expressa em superfície celular, tal como um CAR, que abrange a membrana plasmática. Em algumas modalidades, o TMD liga uma sequência extracelular, por exemplo, um ADBD extracelular e uma sequência intracelular, tal como um domínio de

sinalização intracelular. Em algumas modalidades, o domínio transmembranar do CAR é a região transmembranar de uma proteína transmembranar (por exemplo, proteínas transmembranares Tipo I), uma sequência hidrofóbica artificial ou uma combinação dos mesmos. Outros domínios transmembranares serão evidentes para aqueles versados na técnica e podem ser usados em conexão com modalidades alternativas da invenção.

[0381] O CAR pode ser projetado para conter um domínio transmembranar que é fundido ao domínio extracelular do receptor. Conforme descrito acima, a fusão dos domínios extracelular e transmembranar pode ser realizada com ou sem um ligante. Numa modalidade, o domínio transmembranar que está naturalmente associado a um dos domínios no CAR é usado. Numa modalidade específica, o domínio transmembranar no CAR é o domínio transmembranar de CD8. Em alguns casos, o domínio transmembranar do CAR compreende o domínio de dobradiça de CD8. Em algumas modalidades, o domínio transmembranar é selecionado ou modificado por substituição de aminoácido para promover ou inibir a associação a outras proteína membrânicas de superfície.

[0382] O domínio transmembranar pode ser derivado de uma fonte natural ou de uma sintética. Quando a fonte é natural, o domínio pode ser derivado de qualquer proteína ligada à membrana ou transmembranar. As regiões transmembranares de uso particular para os propósitos no presente documento podem ser derivadas de (isto é, compreender pelo menos a região (ou regiões) transmembranas de) um membro selecionado a partir do grupo: a cadeia alfa, beta ou zeta do receptor de célula T; CD28, CD3 epsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 e CD154. Em algumas modalidades, o domínio transmembranar é derivado da região (ou regiões) transmembranar de um NKR. Em modalidades adicionais, o domínio transmembranar é derivado da região transmembranar de uma molécula selecionada a partir do grupo que consiste em KIRDS2, OX40, TNFR2, LFA1 (CD11a, CD18), ICOS, 41BB, GITR, LTBR, BAFFR, HVEM,

NKp80 (KLRF1), IL2R beta, IL2R gama, IL7R α, ITGA1, ITGA4, ITGA6, ITGAD, ITGAE, ITGAL, ITGAM, ITGB7, VLA1, VLA6, IA4, ITGAX, CD11c, ITGB1 CD27, CD29, ITGB2, CD2, CD11a, CD11b, CD11d, CD18, CD19, CD40, CD49a, CD49d, CD49f, CD84, CD96, CD100, CD103, CD160, CD162, CD226, CD229, CEACAM1, CRTAM, PSGL1, SLAM (SLAMF1), SLAMF4, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAMF7, SLAMF8, SELPLG e PAG/Cbp. Alternativamente, o domínio transmembranar pode ser sintético e, de preferência, predominantemente compreende resíduos hidrofóbicos, tal como leucina e valina. Em modalidades adicionais, o domínio transmembranar compreende o tripleto de FWV (fenilalanina, triptofano e valina) em cada extremidade do domínio transmembranar.

[0383] Os domínios NKR exemplificativos, por exemplo, domínios transmembranares, dobradiça ou tronco ou intracelular (por exemplo, citoplasmática) (identificados pelo NKR do qual o domínio é derivado). Os receptores de KIR2DL1 de imunoglobulina Killer (KIRs) incluem KIR2DL2/L3, KIR2DL4, KIR2DL5A, KIR2DL5B, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, KIR2DS5, KIR3DL1/S1, KIR3DL2, KIR3DL3, KIR2DP1, KIR2DP1, NCRs:, NKp30, NKp44, NKp46, SLAM; Receptores SLAM, CD48, CD229, 2B4, CD84, NTB-A, CRACC, BLAME, CD2F-10, SLAMF6, SLAMF7; Receptores de ligação a Fc CD16, FcgRIII, CD64, Ly49; Receptores Ly49, receptor de célula NK Ly49A relacionado a lectina, Ly49C; outros receptores de NK NKG2D, CD160 (variante (ou variantes) de splicing contendo TM) DNAM1, CRTAM, CD27, PSGL1, CD96, CD100, NKp80, CEACAM1 e CD244.

VID. DOMÍNIO DE SINALIZAÇÃO INTRACELULAR

[0384] São descritos no presente documento domínios de sinalização intracelular que podem ser usados num receptor de antígeno quimérico (CAR) de acordo com a presente invenção.

[0385] “Domínio de sinalização intracelular” (ISD) ou “domínio citoplasmático”, conforme usado no presente documento, se refere à porção do CAR que transduz o sinal de função efetora e direciona a célula para realizar

sua função especializada (por exemplo, atividade citolítica e atividade auxiliar, incluindo secreção de citocina).

[0386] O domínio citoplasmático (isto é, domínio de sinalização intracelular) de um CAR é responsável é responsável pela ativação de pelo menos uma das funções efetoras normais de uma célula imune manipulada para expressar um CAR. O termo “função efetora” se refere a uma função especializada de uma célula. A função efetora de uma célula T, por exemplo, inclui a atividade citolítica e a atividade auxiliadora incluindo a secreção de citocinas. Assim, o termo “domínio de sinalização intracelular” se refere à porção de uma proteína de CAR que transduz o sinal de função efetora e direciona a célula para realizar uma função especializada. Embora tipicamente o domínio de sinalização intracelular inteiro correspondente a um receptor de ocorrência natural possa ser empregado, em muitos casos, não é necessário usar a cadeia inteira. Na medida em que uma porção truncada do domínio de sinalização intracelular é usada, tal porção truncada pode ser usada no lugar da cadeia intacta contanto que a mesma transduza o sinal de função efetora. O termo domínio de sinalização intracelular se destina, assim, a incluir qualquer porção truncada do domínio de sinalização intracelular suficiente para transduzir o sinal de função efetora. Numa modalidade, um domínio de sinalização intracelular no CAR inclui as sequências citoplasmáticas do receptor de célula T (TCR) e também a sequência de correceptores que atuam em conjunto para iniciar a transdução de sinal após engate de receptor de antígeno ou qualquer derivado ou variante destas sequências que tenha capacidade funcional. Os exemplos de domínios que transduzem um sinal de função efetora incluem, porém sem limitação, a cadeia ζ do complexo de receptor de célula T ou qualquer um de seus homólogos (por exemplo, cadeia η, cadeias FcsRly e β, cadeia MB 1 (Iga), cadeia B29 (Ig), etc.), cadeia CD3 zeta humana, polipeptídeos CD3 (Δ, δ e ε), tirosina quinases da família syk (Syk, ZAP 70, etc.), tirosina quinases da família src (Lck, Fyn, Lyn, etc.) e outras moléculas envolvidas na transdução de célula T, tal como CD2, CD5 e

CD28.

[0387] Em algumas modalidades, o domínio de sinalização intracelular do CAR produz um sinal intracelular quando um domínio extracelular (por exemplo, um ADBD) ao qual o mesmo está fundido, se liga a um AD cognato. Os domínios de sinalização intracelular do CAR podem incluir domínios de sinalização intracelular primários e domínios de sinalização coestimulatórios. Numa modalidade, o CAR é construído para expressão numa célula imune (por exemplo, uma célula T ou NK), de modo que o CAR expresso compreenda um domínio, tal como um domínio de sinalização intracelular primário e/ou um domínio de sinalização coestimulatório, que é derivado de um polipeptídeo tipicamente associado à célula imune. Por exemplo, em algumas modalidades, o CAR é para expressão numa célula T e compreende um domínio 41BB e um domínio CD3 zeta. Em outra modalidade, a molécula de CAR é construída para expressão numa célula imune, de modo que o CAR expresso compreenda um domínio que é derivado de um polipeptídeo que não está tipicamente associado à célula imune. Por exemplo, em algumas modalidades, o CAR para expressam numa célula T compreende um domínio KIR derivado de uma célula NK. Numa modalidade alternativa, o CAR para expressão numa célula NK compreende um domínio 41BB e um domínio CD3 zeta derivado de uma célula T (consultar, por exemplo, o documento nº WO2013/033626, incorporado ao presente documento a título de referência).

[0388] O domínio de sinalização intracelular do CAR compreende a sequência de molécula estimuladora primária suficiente para produzir um sinal intracelular, por exemplo, quando um ADBD ao qual o mesmo é fundido se liga a um AD cognato. Em modalidades particulares, o sinal intracelular do CAR media uma resposta de célula T selecionada a partir do grupo: proliferação, secreção de citocina, extermínio, ativação e diferenciação.

[0389] Numa modalidade, a região de sinalização intracelular do CAR compreende um domínio que contém um motivo de ativação à base de tirosina imunorreceptora (ITAM). Numa modalidade adicional, a região de

sinalização intracelular de CAR compreende domínio contendo ITAM de uma molécula selecionada dentre: TCR zeta (CD3 zeta), FcR gama (FCER1G), Fc gama RIIa, FcR beta (FCER1B), CD3 gama, CD3 delta, CD3 épsilon, CD3 gama, CD5, CD22, CD79a, CD79b, DAP10, DAP12, CD32 (Fc gama RIIa), CD79a e CD79b. Numa modalidade específica, o domínio de sinalização intracelular do CAR compreende um domínio de sinalização de CD3 zeta. Em outra modalidade específica, o domínio de sinalização intracelular do CAR compreende um domínio de sinalização de DAP12. Em algumas modalidades, o domínio de sinalização contendo ITAM tem pelo menos 70, 75, 80, 85, 90, 95, 98 ou 99% de identidade de sequência com ou difere em não mais que 30, 25, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2 ou 1 resíduo de aminoácidos em relação aos resíduos correspondentes de um domínio contendo ITAM de ocorrência natural.

[0390] Os exemplos de sequências de sinalização citoplasmática primárias contendo ITAM que são de uso particular na invenção incluem aqueles derivados de TCR zeta, FcR gama, FcR beta, CD3 gama, CD3 delta, CD3 épsilon, CD22, CD79a, CD79b e CD66d. É particularmente preferencial que uma molécula de sinalização citoplasmática no CAR compreenda uma sequência de sinalização citoplasmática derivada de CD3 zeta.

[0391] Numa modalidade preferencial, o domínio citoplasmático do CAR compreende o domínio de sinalização de CD3 sozinho ou combinado com outro domínio (ou domínios) citoplasmático desejado útil no contexto do CAR. Por exemplo, o domínio citoplasmático do CAR pode compreender uma porção de cadeia CD3 zeta e uma região de sinalização coestimuladora. A região de sinalização coestimuladora se refere a uma porção do CAR que compreende o domínio intracelular de uma molécula coestimuladora. Uma molécula coestimuladora é uma molécula de superfície celular diferente de um receptor de antígeno ou seus ligante que é exigida para uma resposta eficiente de linfócitos a um antígeno. Os exemplos de tais moléculas incluem CD27, CD28, 41BB (CD 137), OX40, CD30, CD40, PD1, ICOS, antígeno associado à função de linfócitos-1 (LFA1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7H3, TIM1 e LAG3.

[0392] “Domínio coestimulador” (CSD), conforme usado no presente documento, se refere à porção do CAR que aumenta a proliferação, sobrevivência e/ou desenvolvimento de células de memória. O CAR pode compreender um ou mais domínios coestimuladores. Cada domínio coestimulador compreende o domínio coestimulador de qualquer um ou mais dentre, por exemplo, um membro da superfamília TNFR, selecionado dentre CD28, CD137 (4lBB), CD134 (OX40), Dap10, CD27, CD2, CD5, ICAM1, LFA1(CD1 la/CD18), Lck, TNFRI, TNFRII, Fas, CD30 e CD40 ou uma combinação dos mesmos. Outros domínios coestimuladores (por exemplo, de outras proteínas) serão evidentes para aqueles versados na técnica e podem ser usados em conexão com modalidades alternativas da invenção.

[0393] Em algumas modalidades, o domínio intracelular do CAR compreende um domínio contendo ITAM e um domínio de sinalização de coestimulação que compreende um fragmento ou análogo funcional de uma molécula de coestimulação que é suficiente para produzir um sinal intracelular em que um ADBD extracelular ao qual o mesmo está fundido se liga a um ligante cognato. Em algumas modalidades, o CAR compreende um domínio de sinalização de coestimulação correspondente àquele encontrado numa molécula selecionada dentre: CD137 (4lBB), OX40, LIGHT, TNFR2, TRANCE/RANKL, GITR, BAFFR, HVEM, B7H3, CDS, IL2R beta, IL2R gama, IL7R alfa, ITGA4, ITGA6, ITGAD, ITGAE, ITGAL, ITGAM, ITGAX, ITGB1, ITGB2, ITGB7, VLA1, VLA6, C49f, IA4, LFA1, CD2, CD4, CD7, CD8 alfa, CD8 beta, CD1lA, CD11B, CD11C, CD11D, CD18, CD19, CD27, CD28, CD29, CD30, CD40, CD49A, CD49D, CD69, CD84, CD96, CD100, CD103, CD150, CD160, CD162, CD226, CD229, CD278, ICAM1, CEACAM1, CRTAM, PSGL1, SLAMF1, SLAMF4, SLAMF6, SLAMF7, SLAMF8, LTBR, LAT, GADS, PAG/Cbp, SLP76, NKG2C, NKp30, NKp44, NKp46 e NKp80.

[0394] Em algumas modalidades, o CAR compreende um domínio coestimulador correspondente àquele encontrado numa molécula selecionada a partir do grupo que consiste em 41BB, CD28, CD27, ICOS e OX40.

[0395] Em algumas modalidades, o CAR compreende uma pluralidade de domínios coestimuladores. Em modalidades particulares, o CAR compreende os seguintes domínios de sinalização de coestimulação da direção extracelular a intracelular: 41BB-CD27, CD27-41BB, 41BB-CD28, CD28-41BB, OX40-CD28, CD28-OX40, CD28-41BB; ou 41BB-CD28.

[0396] Em algumas modalidades, domínio de sinalização de coestimulação do CAR tem pelo menos 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 ou 99% de identidade com ou difere em não mais que 30, 25, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2 ou 1 resíduo de aminoácidos dos resíduos correspondentes de um domínio coestimulador de ocorrência natural.

[0397] Os ligantes de polipeptídeo podem estar posicionados entre elementos adjacentes do CAR. Por exemplo, os ligantes podem estar posicionados entre ADBDs adjacentes ou entre um ADBD e o domínio transmembranar ou entre o domínio transmembranar e o domínio citoplasmático ou entre domínios citoplasmáticos adjacentes. As sequências de sinalização citoplasmática dentro da porção de sinalização citoplasmática do CAR podem ser ligadas entre si de um modo aleatório ou numa ordem especificada. Opcionalmente, um ligante curto, de preferência, entre 2 e 10 aminoácidos de comprimento pode formar a ligação. Um dupleto glicina-serina proporciona um ligante particularmente adequado.

VIE. EXPRESSÃO DE CARs

[0398] Os CARs são intencionalmente células associadas e usadas no contexto da célula em que os mesmos são expressos. Uma modalidade particular se refere a uma estratégia de transferência de célula adoptiva de células T que foi transduzida para expressar um CAR. De preferência, a célula pode ser geneticamente modificada para expressar estavelmente um CAR em sua superfície, conferindo especificidade de alvo inovadora que é independente de MHC.

[0399] Uma variedade de vetores derivados de vírus pode ser usada em aplicações em que vírus são usados para transfecção e integração

num genoma de célula de mamífero. Os vírus que são úteis como vetores incluem, porém sem limitação, retrovírus, adenovírus, vírus adenoassociados, herpes vírus e lentivírus. Os vetores lentivirais são particularmente adequados para atingir transferência de gene a longo prazo (por exemplo, terapia imune com célula T adotiva) visto que permitem integração estável a longo prazo de um transgene e sua propagação em células filhas. Os vetores lentivirais têm a vantagem adicional em relação a vetores derivados de oncorretrovírus, tais como vírus de leucemia murina, de poderem transduzir células não proliferativas, tais como hepatócitos. Os mesmos também têm a vantagem adicional de possuírem baixa imunogenicidade. Em geral, um vetor adequado contém uma origem de replicação funcional em pelo menos um organismo, uma sequência promotora, sítios de endonucleases de restrição convenientes e um ou mais marcadores selecionáveis (por exemplo, as Publicações de Pedido Internacional nº WO 01/96584 e WO 01/29058; e Patente U.S. nº 6.326.193). Diversas sequências promotoras de vetor estão disponíveis para expressão dos transgenes. Um exemplo de um promotor adequado é a sequência promotora inicial imediata de citomegalovírus (CMV). Esta sequência promotora é uma sequência promotora constitutiva forte com a capacidade para acionar níveis elevados de expressão de qualquer sequência polinucleotídica operativamente à mesma. Outro exemplo de um promotor adequado é EF-1a. No entanto, outras sequências promotoras constitutivas também podem ser usadas, incluindo, porém sem limitação, o promotor inicial do vírus símio 40 (SV40), vírus do tumor mamário de camundongo (MMTV), promotor de repetições terminais longas (LTR) do vírus da imunodeficiência humana (HIV), promotor de MoMuLV, um promotor do vírus da leucemia aviária, um promotor inicial imediato do vírus Epstein-Barr, um promotor do vírus do sarcoma de Rous, bem como promotores de genes humanos, tais como, porém sem limitação, o promotor da actina, o promotor de miosina, o promotor de hemoglobina e o promotor de creatina cinase. Os promotores induzíveis incluem, porém sem limitação, um promotor da metalotioneína, um

promotor de glicocorticoide, um promotor de progesterona e um promotor de tetraciclina.

[0400] Para avaliar a expressão de um polipeptídeo CAR ou suas porções, o vetor de expressão introduzido numa célula também pode conter um gene marcador selecionável ou um gene repórter ou ambos para facilitar a identificação e seleção de células de expressão a partir da população de células que se pretende transfectar ou infectar através de vetores virais. Em outros aspectos, o marcador selecionável pode estar contido em uma porção separada de DNA e ser usado em um procedimento de cotransfecção. Marcadores selecionáveis e genes repórter podem ser flanqueados com sequências reguladoras apropriadas para permitir a expressão nas células hospedeiras. Os marcadores selecionáveis úteis incluem, por exemplo, genes para resistência a antibióticos, tais como neo e são conhecidos de outro modo na técnica.

[0401] Antes da expansão e modificação genética das células T da invenção, uma fonte de células T é obtida a partir de um sujeito. Células T podem ser obtidas de algumas fontes, incluindo células mononucleares do sangue periférico, medula óssea, tecido de gânglios linfáticos, sangue do cordão umbilical, tecido do timo, tecido de um sítio de infecção, ascites, efusão pleural, tecido do baço e tumores. Em certas modalidades fornecidas no presente documento, qualquer número de linhagens de célula T disponíveis na técnica pode ser usado.

[0402] Uma discussão completa sobre métodos de isolamento, cultura, ativação e expansão de célula T pode ser encontrada no documento nº WO 2012079000, cujo conteúdo está incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade.

[0403] É adicionalmente fornecida uma célula hospedeira que compreende ácidos nucleicos que codificam um CAR descrito no presente documento. É adicionalmente fornecida uma composição que compreende uma sequência de ácidos nucleicos que codifica o CAR.

VII. CÉLULAS DE RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO

[0404] A divulgação fornece composições e métodos para regular a especificidade e atividade de células modificadas para expressar um ou mais CARs diferentes.

[0405] Em algumas modalidades, as células são manipuladas para expressar um ou mais dos CARs descritos no presente documento. Tais células contendo CAR, denominadas “células de CAR”, têm usos em monoterapia e em terapias de combinação que incluem outros agentes terapêuticos, tais como os adaptadores descritos no presente documento, por exemplo, para exterminar uma célula alvo.

[0406] Em algumas modalidades, uma célula de CAR compreende uma sequência de ácidos nucleicos que codifica um CAR, em que o CAR compreende um domínio extracelular constituído por, pelo menos em parte, um ADBD que se liga a um alvo de interesse, um domínio transmembranar e um domínio de sinalização. Em diversas modalidades, o polipeptídeo de CAR codificado se liga especificamente a um antígeno de tumor (e assim funciona para distribuir a célula que expressa o CAR ao tumor). Em diversas modalidades, o antígeno de tumor ligado pelo CAR está associado a uma malignidade hematológica. Em modalidades adicionais, o antígeno de tumor ligado pelo CAR está associado a um tumor sólido. Em modalidades adicionais, o CAR é manipulado para se ligar a tumores tanto sólidos quanto hematológicos. Dependendo da modalidade, a célula que expressa o CAR pode ser uma célula efetora imune (por exemplo, uma célula T ou uma célula exterminadora natural (NK)) ou outro tipo de célula. Em diversas modalidades, a célula (seja célula T, célula NK ou outro tipo de célula) exibe uma imunidade antitumoral quando o domínio de ligação a antígeno do CAR se liga a seu antígeno (ou antígenos) tumoral alvejado.

[0407] Em algumas modalidades, antes da expansão e modificação genética ou outra modificação, uma fonte de células (por exemplo, células T ou células exterminadoras naturais) pode ser rotineiramente obtida de

um indivíduo usando técnicas conhecidas na técnica. É pretendido que o termo “indivíduo” inclua organismos vivos nos quais pode ser induzida uma resposta imune (por exemplo, mamíferos). As células T podem ser obtidas a partir de fontes, incluindo, porém sem limitação, células mononucleares de sangue periférico, medula óssea, tecido de linfonodo, sangue do cordão, tecido do timo, tecido de um sítio de infecção, ascites, efusão pleural, tecido do baço e tumores.

[0408] Em algumas modalidades, a célula de CAR é capaz de exterminar uma célula alvo, por exemplo, quando o ADBD do CAR interage com um AD, que pode estar presente na superfície de uma célula alvo e/ou num adaptador. Em algumas modalidades, a célula de CAR é capaz de desgranulação, por exemplo, quando o ADBD do CAR interage com um AD, que pode estar presente na superfície de uma célula alvo e/ou num adaptador. Em algumas modalidades, a célula de CAR é capaz de secretar uma citocina ou citocinas, por exemplo, quando o ADBD do CAR interage com um AD, que pode estar presente na superfície de uma célula alvo e/ou num adaptador.

[0409] Em algumas modalidades, a célula contendo CAR é uma célula imune. Em algumas modalidades, a célula contendo CAR é uma célula efetora imune. Em modalidades adicionais, a célula imune contendo CAR é uma célula citotóxica. Em modalidades adicionais, a célula citotóxica é selecionada dentre uma célula T, uma célula NK ou uma célula NK cultivada (por exemplo, uma célula NK92).

[0410] Em certas modalidades, uma célula efetora imune compreende um receptor de superfície celular para uma imunoglobulina ou outra molécula de ligação de peptídeo, tal como um receptor para uma região constante de imunoglobulina e incluindo a classe de receptores comumente denominadas “receptores Fc” (“FcR”s). Diversos FcRs foram caracterizados estrutural e/ou funcionalmente e são conhecidos na técnica, incluindo FcR que tem capacidades específicas de interagir com um subconjunto restrito de isotipos de cadeia pesada de imunoglobulina, ou que interagem com domínios

Fc com afinidades variáveis e/ou que podem ser expressos em subconjuntos restritos de células efetoras imunes sob certas condições (por exemplo, Kijimoto-Ochichai et al., Cell Mol. Life. Sci. 59: 648 (2002); Davis et al., Curr. Top. Microbiol. Immunol. 266: 85 (2002); Pawankar, Curr. Opin. Allerg. Clin. Immunol. 1: 3 (2001); Radaev et al., Mol. Immunol. 38: 1073 (2002); Wurzburg et al., Mol. Immunol. 38: 1063 (2002); Sulica et al., Int. Rev. Immunol. 20: 371 (2001); Underhill et al., Ann. Rev. Immunol. 20: 825 (2002); Coggeshall, Curr. Dir. Autoimm. 5: 1 (2002); Mimura et al., Adv. Exp. Med. Biol. 495: 49 (2001); Baumann et al., Adv. Exp. Med. Biol. 495: 219 (2001); Santoso et al., Ital. Heart J. 2: 811 (2001); Novak et al., Curr. Opin. Immunol. 13: 721 (2001); Fossati et al., Eur. J. Clin. Invest. 31: 821 (2001)), cujo conteúdo de está incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade.

[0411] As células que são capazes de mediar ADCC são exemplos de células efetoras imunes. Outras células efetoras imunes incluem células exterminadoras naturais, linfócitos T infiltrantes de tumor (TILs), linfócitos T citotóxicos e células granulocíticas, tais como células que compreendem mecanismos de resposta alérgica. As células efetoras imunes, assim, incluem, porém sem limitação, células de origem hematopoiética, incluindo células em vários estágios de diferenciação sem linhagens mieloides ou linfoides e que podem (mas não precisam) expressar um ou mais tipos de FcR funcional de superfície celular, tais como linfócitos T, linfócitos B, células NK, monócitos, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, mastócitos, plaquetas, eritrócitos e precursores, progenitores (por exemplo, células-tronco hematopoiéticas), assim como formas quiescentes, ativadas e maduras de tais células. Outras células efetoras imunes podem incluir células de origem não hematopoiética que são capazes de mediar funções imunes, por exemplo, células endoteliais, queratinócitos, fibroblastos, osteoclastos, células epiteliais e outras células. As células efetoras imunes podem também incluir células que mediam eventos citotóxicos ou citostáticos, ou eventos endo cíticos, fagocíticos ou pinocitóticos, ou que afetam a indução

de apoptose, ou que afetam a imunidade microbiana ou neutralização de infecção microbiana, ou células que mediam reações alérgicas, inflamatórias, de hipersensibilidade e/ou autoimunes.

[0412] Em algumas modalidades, a célula contendo CAR é uma célula T. Em algumas modalidades, a célula contendo CAR é uma célula NK. Em modalidades adicionais, a célula contendo CAR é uma célula B. Outras células imunes e/ou combinações de diferentes tipos de célula imune podem ser opcionalmente usadas. Em algumas modalidades, combinações de tipos de célula (por exemplo, células NK e células T) são vantajosas devido ao fato de que atual sinergicamente para tratar uma doença ou afecção (por exemplo, uma doença hiperproliferativa, tal como câncer). Quando são usadas combinações, os vários tipos de célula podem ter como alvo determinantes antigênicos tumorais iguais, diferentes ou sobrepostos.

[0413] Em algumas modalidades, a célula imune contendo CAR é uma célula T, e a ligação do ADBD do CAR a um ligante cognato (isto é, alvo de interesse) estimula a célula T a iniciar a sinalização intracelular. Em modalidades adicionais, a ligação do ADBD do CAR a um ligante cognato estimula a célula T a produzir citocinas e desgranular, levando aos efeitos citotóxicos na célula que expressa o alvo de interesse em sua superfície (por exemplo, uma célula cancerosa). Em modalidades adicionais, a célula T contendo CAR prolifera em resposta à ligação ao alvo de interesse. Em algumas modalidades, a atividade da célula T contendo CAR não resulta em as células T exibirem um fenótipo associado à exaustão de células T. Em algumas modalidades em que a célula de CAR é uma célula T, o domínio transmembranar do CAR compreende 41BB ou CD28, e o domínio citoplasmático compreende uma cadeia alfa, beta ou zeta de receptor de célula T.

[0414] Em algumas modalidades, a célula imune contendo CAR é uma célula NK, o domínio transmembranar compreende CD28, e o domínio citoplasmático compreende uma cadeia zeta de um receptor de célula T.

[0415] Em algumas modalidades, a célula imune contendo CAR foi manipulada para se ligar a um alvo de interesse expresso por uma célula cancerosa. Em modalidades adicionais, a célula contendo CAR se liga a um antígeno de tumor selecionado a partir do grupo: CD137, PDL1, CD123, CTLA4, CD47, KIR, DR5, TIM3, PD1, EGFR, TCR, CD19, CD20, CD22, ROR1, mesotelina, CD33, lL3Ra, cMet, PSMA, Glycolipid F77, EGFRvIII, GD2, NY-ESO- 1 e MAGE A3. Em modalidades adicionais, a célula contendo CAR se liga a 2, 3, 4, 5 ou mais dos antígenos de tumor acima.

[0416] Em algumas modalidades, o CAR da célula de CAR se liga a dois ou mais alvos de interesse. Em modalidades adicionais, o CAR compreende, ainda, um segundo polipeptídeo que compreende o aminoácido da SEQ ID NO: 17 a 26 ou 27, em que o polipeptídeo é capaz de se ligar especificamente a um segundo alvo de interesse expresso por uma célula cancerosa, e em que a ligação específica do segundo polipeptídeo ao segundo alvo de interesse é maior que a ligação de um polipeptídeo de acordo com a SEQ ID NO: 1 ao segundo alvo de interesse.

[0417] Em algumas modalidades, a célula de CAR é manipulada para expressar um adaptador divulgado no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção V e Seção XI).

[0418] Em modalidades adicionais, a célula de CAR é manipulada para expressar um segundo CAR. Em algumas modalidades, o segundo CAR compreende um domínio extracelular que compreende um ADBD, um domínio transmembranar e um domínio de sinalização intracelular. Numa modalidade adicional, o segundo CAR é compreendido por um domínio extracelular composto por um ou mais ADBDs (por exemplo, conforme descrito na Seção VI no presente documento e na Seção XI) com especificidades iguais ou diferentes. Em algumas modalidades, o segundo CAR é capaz de transduzir um sinal de função efetora mediante ligação a um alvo de interesse. Em modalidades adicionais, o segundo CAR compreende um domínio extracelular que compreende um ADBD, e um domínio transmembranar ou outro domínio

associado à superfície celular, mas é incapaz de sinalizar mediante a ligação a um alvo de interesse.

[0419] Em algumas modalidades, a célula de CAR é manipulada de modo que a sequência de codificação de CAR seja um sítio especificamente introduzido num locus de um gene altamente expresso na célula hospedeira correspondente. Em algumas modalidades, a sequência de codificação de CAR é introduzida num locus de receptor de célula T. Em modalidades adicionais, a sequência de codificação de CAR é introduzida no receptor α constante de célula T (TRAC) da célula. As células modificadas que carecem de expressão de um TCR e/ou HLA funcional podem rotineiramente ser obtidas usando quaisquer meios conhecidos na técnica, incluindo, por exemplo, siRNA, shRNA, CRISPR, TALEN e/ou ZFN.

[0420] Em algumas modalidades, a célula efetora imune pode ser uma célula efetora imune alogeneica, por exemplo, célula T ou célula NK.

VIIA. MODIFICAÇÕES GENÉTICAS DE CÉLULAS DE CAR

[0421] Para evitar ou reduzir a possibilidade de que as células de CAR divulgadas no presente documento tenham como alvo uma resposta imune (por exemplo, extermínio) a elas mesmas, uma célula de CAR pode ser geneticamente modificada para reduzir ou eliminar a expressão de um ou mais AD tidos como alvo pela célula de CAR diretamente por um CAR fornecido no presente documento ou indiretamente através de um Adaptador fornecido no presente documento. Por exemplo, uma célula de CAR fornecida no presente documento com um ADBD que especificamente se liga a um AD de CD45 humano ou uma célula de CAR fornecida no presente documento adequada para ser usada em combinação com um adaptador que compreende um ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano pode ser manipulada para reduzir ou eliminar a expressão do AD de CD45 humano reconhecido pelo ADBD. Em algumas modalidades, a célula de CAR é uma célula efetora imune humana.

[0422] Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende

uma modificação genética que reduz ou elimina a expressão de um AD ligado por um CAR ou adaptador fornecido no presente documento. Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende uma modificação genética que reduz ou elimina a expressão de mais de um AD ligado por um CAR ou adaptador fornecido no presente documento. Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende mais de uma modificação genética que reduz ou elimina a expressão de mais de um AD ligado por um CAR ou adaptador fornecido no presente documento. Em algumas modalidades, o mais de um AD é compreendido por um único antígeno. Em algumas modalidades, o AD é um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o AD é um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano. Em algumas modalidades, a célula de CAR é uma célula efetora imune humana.

[0423] Em algumas modalidades, a modificação genética reduz a expressão do AD em cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70%, cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95% em comparação com uma célula de referência sem a modificação genética. Em algumas modalidades, a modificação genética elimina a expressão do AD.

[0424] Em algumas modalidades, a modificação genética reduz a expressão do polipeptídeo que compreende o AD em cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70%, cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95% em comparação com uma célula de referência sem a modificação genética. Em algumas modalidades, a modificação genética elimina a expressão do polipeptídeo que compreende o AD. Em algumas modalidades, o AD é um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o AD é um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano.

[0425] Em algumas modalidades, a modificação genética é uma deleção, inserção ou substituição num gene ou fragmento do mesmo que codifica o AD. Em algumas modalidades, a modificação genética é uma deleção, inserção ou substituição num gene ou fragmento do mesmo que codifica o AD que elimina a expressão do AD. Em algumas modalidades, o AD

é um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o AD é um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano.

[0426] Em algumas modalidades, a modificação genética é uma substituição de um gene ou fragmento do mesmo que codifica um polipeptídeo que compreende o AD com uma sequência de nucleotídeos que codifica um homólogo, variante ou derivado do polipeptídeo que compreende o AD, em que o homólogo, variante ou derivado codificado não compreende o AD. Em algumas modalidades, o homólogo é um homólogo de primata não humano. Em algumas modalidades, o homólogo é derivado de macaco reso. Em algumas modalidades, o homólogo é derivado de macaco cinomolgo. Em algumas modalidades, a variante é uma variante de ocorrência natural. Em algumas modalidades, a variante é uma variante de splicing. Em algumas modalidades, a variante tem padrão de glicosilação alterado. Em algumas modalidades, a variante ou derivado é capaz de sinalização. Em algumas modalidades, o AD é um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o AD é um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano.

[0427] A modificação genética pode reduzir ou eliminar a expressão de qualquer AD para o qual é desejável que um CAR ou um adaptador se ligue, por exemplo, qualquer um dos ADs descritos na Seção IIa e na Seção XI.

[0428] A produção de células de CAR que compreendem uma modificação genética útil na prática dos métodos fornecidos pode ser executada usando uma variedade de técnicas padrão para metodologias de DNA recombinante, manipulação genética e edição de genoma conhecidas na técnica. Células de CAR geneticamente modificadas descritas no presente documento que carecem da expressão de um AD podem ser rotineiramente obtidos usando quaisquer meios adequados conhecidos na técnica, incluindo, por exemplo, siRNA, shRNA, CRISPR, TALEN e/ou ZFN. Os métodos para manipulação genética de células de CAR são descritos, por exemplo, na Publicação de Pedido de Patente nº U.S. 20170204372, que está incorporada

ao presente documento em sua totalidade a título de referência.

[0429] Em algumas modalidades, a célula de CAR é manipulada para eliminar ou reduzir a expressão de um receptor de célula T funcional (TCR) e/ou antígeno de leucócito humano (HLA), por exemplo, HLA classe I e/ou HLA classe II. As células modificadas que carecem de expressão de um TCR e/ou HLA funcional podem rotineiramente ser obtidas usando quaisquer meios conhecidos na técnica, incluindo, por exemplo, siRNA, shRNA, CRISPR, TALEN e/ou ZFN.

[0430] Em algumas modalidades, a célula de CAR é manipulada para eliminar ou reduzir a expressão de uma molécula que pode diminuir a capacidade de uma célula de CAR de produzir uma resposta efetora imune. Em modalidades adicionais, a célula de CAR é manipulada para eliminar ou reduzir a expressão de uma molécula selecionada dentre: PD1, PDL1, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 e TGFR beta. Em algumas modalidades, a célula de CAR foi manipulada para eliminar ou reduzir a expressão de 2, 3, 4, 5 ou mais das moléculas acima. As células modificadas que carecem de expressão de uma ou mais das moléculas acima podem rotineiramente ser obtidas usando quaisquer meios conhecidos na técnica, incluindo, por exemplo, siRNA, shRNA, CRISPR, TALEN e/ou ZFN.

[0431] Em modalidades adicionais, a célula de CAR é manipulada para eliminar ou reduzir a expressão de um ou mais dentre (a) um TCR funcional e um HLA; e (b) uma molécula selecionada dentre: PD1, PDL1, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 e TGFR beta. Em modalidades adicionais, a célula de CAR foi manipulada para eliminar ou reduzir a expressão de 2, 3, 4, 5, 6 ou mais das moléculas acima.

VIII. COMPOSIÇÕES

[0432] São descritas no presente documento composições que compreendem uma célula de CAR (por exemplo, conforme descrito na Seção VII e Seção XI) e um adaptador (por exemplo, conforme descrito na Seção V e Seção XI).

[0433] Por exemplo, numa modalidade, uma composição compreende (a) uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) numa célula alvo, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e (b) um adaptador que compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na dita célula alvo. A célula de CAR pode ser qualquer célula de CAR descrita no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VII e na Seção XI) e/ou o adaptador pode ser qualquer adaptador descrito no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção V e na Seção XI). Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende uma modificação genética quer elimina a expressão do primeiro ou do segundo AD.

[0434] Numa modalidade, uma composição compreende (a) uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) numa célula alvo, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e (b) um adaptador que compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa segunda célula alvo. A célula de CAR pode ser qualquer célula de CAR descrita no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VII e na Seção XI) e/ou o adaptador pode ser qualquer adaptador descrito no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção V e na Seção XI). Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende uma modificação genética quer elimina a expressão do primeiro ou do segundo AD.

[0435] Numa modalidade, uma composição compreende (a) uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e (b) um adaptador que

compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa célula alvo. A célula de CAR pode ser qualquer célula de CAR descrita no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VII e na Seção XI) e/ou o adaptador pode ser qualquer adaptador descrito no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção V e na Seção XI). Em algumas modalidades, a ligação do adaptador reticula o segundo AD na célula alvo ou forma complexo contendo o segundo AD. Em algumas modalidades, o adaptador contém um ADBD que é derivado de um arcabouço de ocorrência não natural. Em algumas modalidades, o adaptador contém um AD que não é expresso pela célula alvo. Em algumas modalidades, o adaptador contém um AD está numa proteína secretada. Em algumas modalidades, o adaptador contém um AD de alfafetoproteína. Em algumas modalidades, o AD do adaptador não é uma proteína nuclear. Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende uma modificação genética quer elimina a expressão do primeiro ou do segundo AD.

[0436] Numa modalidade, uma composição compreende (a) uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um domínio de ligação de arcabouço alternativo (ASBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e (b) um adaptador que compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa célula alvo. A célula de CAR pode ser qualquer célula de CAR descrita no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VII e na Seção XI) e/ou o adaptador pode ser qualquer adaptador descrito no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção V e na Seção XI). Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende uma modificação genética quer elimina a expressão do primeiro ou do segundo AD.

[0437] Numa modalidade, uma composição compreende (a) uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR

compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e (b) um adaptador que compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que compreende um ASBD que se liga a um segundo AD numa célula alvo. A célula de CAR pode ser qualquer célula de CAR descrita no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VII e na Seção XI) e/ou o adaptador pode ser qualquer adaptador descrito no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção V e na Seção XI). Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende uma modificação genética quer elimina a expressão do primeiro ou do segundo AD.

[0438] Numa modalidade, uma composição compreende (a) uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; (b) um adaptador que compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um domínio D que se liga a um segundo AD numa célula alvo. A célula de CAR pode ser qualquer célula de CAR descrita no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VII e na Seção XI) e/ou o adaptador pode ser qualquer adaptador descrito no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção V e na Seção XI). Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende uma modificação genética quer elimina a expressão do primeiro ou do segundo AD.

[0439] Numa modalidade, a composição compreende (a) uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio D que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e (b) um adaptador que compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa célula alvo. A célula de CAR pode ser qualquer célula de CAR descrita no presente documento (por exemplo, conforme

descrito na Seção VII e na Seção XI) e/ou o adaptador pode ser qualquer adaptador descrito na Seção V e na Seção XI. Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende uma modificação genética quer elimina a expressão do primeiro ou do segundo AD.

[0440] Numa modalidade, uma composição compreende (a) uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um primeiro domínio D que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e (b) um adaptador que compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um segundo domínio D que se liga a um segundo AD numa célula alvo. A célula de CAR pode ser qualquer célula de CAR descrita no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VII e na Seção XI) e/ou o adaptador pode ser qualquer adaptador descrito no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção V e na Seção XI). Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende uma modificação genética quer elimina a expressão do primeiro ou do segundo AD.

[0441] Em certas modalidades, o CAR compreende um ADBD de fragmento variável de cadeia única (scFv). Em outras modalidades, o CAR compreende um ADBD de domínio de ligação de arcabouço alternativo (ASBD). Em modalidades adicionais, o CAR compreende um domínio D.

[0442] Em algumas modalidades, o CAR compreende 2 ADBDs. Em outras modalidades, o CAR compreende um ASBD e um scFv. Em modalidades adicionais, o CAR compreende um domínio D e um scFv. Em algumas modalidades, o CAR compreende 2 ASBDs. Em modalidades adicionais, o CAR compreende 2 domínios D.

[0443] Em algumas modalidades, o domínio intracelular de CAR é um domínio de sinalização. Em modalidades adicionais, o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização primário. Em certas modalidades, o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização primário CD3ζ. Em algumas modalidades, o domínio intracelular

CAR compreende adicionalmente um domínio de sinalização coestimulador. Em modalidades adicionais, o domínio de sinalização coestimulador é selecionado de: CD28, 41BB, CD27 e CD134. Em modalidades particulares, o domínio de sinalização intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização coestimulador de 41BB.

[0444] Em algumas modalidades, o CAR se liga a um antígeno selecionado a partir de: CD45, CD26, CD30, CD33 e CD38. Em algumas modalidades, o CAR se liga a CD26. Em algumas modalidades, o CAR se liga a CD30. Em algumas modalidades, o CAR se liga a CD33. Em algumas modalidades, o CAR se liga a CD38. Em modalidades adicionais, o CAR se liga a CD45.

[0445] Em algumas modalidades, o CAR se liga a um antígeno selecionado a partir de: CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, HER2, TACI, BAFFR e PDL1. Em modalidades adicionais, o CAR se liga a BCMA. Em modalidades adicionais, o CAR se liga a CS1. Em outras modalidades, o CAR se liga a CD123. Em outras modalidades, o CAR se liga a CD19. Em outras modalidades, o CAR se liga a CD22. Em outras modalidades, o CAR se liga a TACI. Em outras modalidades, o CAR se liga a BAFFR. Em outras modalidades, o CAR se liga a PDL1. Em outras modalidades, o CAR se liga a HER2.

[0446] Em algumas modalidades, o CAR compreende 2 ADBDs que se ligam a alvos separados. Em modalidades adicionais, o CAR se liga a BCMA e CS1. Em modalidades adicionais, o CAR se liga a CD19 e CD123. Em outras modalidades, o CAR se liga a CD22 e CD123. Em outras modalidades, o CAR se liga a PDL1 e CD123. Em algumas modalidades, o CAR se liga a CD45 e um segundo alvo. Em certas modalidades, o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a BCMA e um segundo ASBD que se liga a CS1. Em outras modalidades, o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a BCMA e um segundo domínio D que se liga a CS1. Em outras modalidades, o CAR compreende um domínio D que se liga a BCMA e um scFv que se liga a

CS1. Em outras modalidades, o CAR compreende um domínio D que se liga a CS1 e um scFv que se liga a BCMA. Em certas modalidades, o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a CD19 e um segundo ASBD que se liga a CD123. Em outras modalidades, o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a CD19 e um segundo domínio D que se liga a CD123. Em algumas modalidades, o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a um AD de CD45 e um segundo domínio D que se liga a um segundo AD. Em outras modalidades, o CAR compreende um domínio D que se liga a CD19 e um scFv que se liga a CD123. Em outras modalidades, o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a CD22 e um segundo ASBD que se liga a CD123. Em outras modalidades, o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a CD22 e um segundo domínio D que se liga a CD123. Em outras modalidades, o CAR compreende um domínio D que se liga a CD22 e um scFv que se liga a CD123. Em algumas modalidades, o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a PDL1 e um segundo ASBD que se liga a CD123. Em algumas modalidades, o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a PDL1 e um segundo domínio D que se liga a CD123. Em algumas modalidades, o CAR compreende um domínio D que se liga a PDL1 e um scFv que se liga a CD123. Em algumas das modalidades, o CAR compreende um ASBD que se liga a CD19 e um scFv que se liga a CD123.

[0447] Em algumas modalidades, o adaptador compreende um AD de um antígeno tumoral. Em modalidades adicionais, o antígeno tumoral é selecionado a partir do grupo: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, TACI, BAFFR e PDL1. Em modalidades adicionais, o antígeno tumoral é HER2.

[0448] Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD que é um scFv. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende um ADBD que é um ASBD. Em algumas modalidades, o adaptador compreende um domínio D.

[0449] Em algumas modalidades, o adaptador compreende dois ADBDs. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende dois ADBDs que

(a) são iguais, (b) se ligam ao mesmo determinante antigênico, (c) se ligam a diferentes ADs do mesmo antígeno, (d) se ligam a antígenos diferentes na mesma célula, ou (d) se ligam a antígenos diferentes em diferentes células. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende dois ASBDs. Em certas modalidades, o adaptador compreende dois domínios D. Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD que é um scFv e um ADBD que é um ASBD. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que é um scFv e um ADBD que é um domínio D.

[0450] Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a um membro selecionado de: CD45, CD26, CD30, CD33 e CD38. Em certas modalidades, o adaptador compreende um ADBD se liga a CD45. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD26. Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD30. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD33. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD38. Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD45.

[0451] Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a um membro selecionado de: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR e PDL1. Em certas modalidades, o adaptador compreende um ADBD se liga a BCMA. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD123. Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD19. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD22. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CS1. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a HER2. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a TACI. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a BAFFR. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a PDL1.

[0452] Em algumas modalidades, o adaptador é biespecífico. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD19 e um ADBD que se liga a CD123. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a BCMA e um ADBD que se liga a CS1. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD22 e um ADBD que se liga a CD123. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a PDL1 e um ADBD que se liga a CD123. Em algumas modalidades, o adaptador se liga a um AD de CD45 humano e um segundo AD.

[0453] Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula tumoral. Em modalidades adicionais, a célula tumoral é selecionada a partir do grupo: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplásica, leucemia de célula pilosa e mielodisplasia. Em modalidades adicionais, a célula tumoral é selecionada a partir do grupo: leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crônica (CLL) ou mieloma múltiplo (MM). Em algumas modalidades, a célula tumoral é uma célula tumoral de AML. Em algumas modalidades, a célula tumoral é uma célula tumoral de CLL. Em algumas modalidades, a célula tumoral é uma célula tumoral de MM.

[0454] Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula cancerosa. Em modalidades adicionais, uma célula cancerosa é selecionada a partir do grupo: câncer de mama, câncer de próstata, câncer de ovário, câncer pancreático, câncer de cólon e câncer de pulmão. Em modalidades adicionais, a célula cancerosa é câncer de mama. Em algumas modalidades, a célula cancerosa é câncer de ovário.

[0455] Em algumas modalidades, a composição compreende pelo menos duas células alvo. Em algumas modalidades, pelo menos uma célula alvo é uma célula tumoral. Em modalidades adicionais, a primeira e a segunda células alvo são células tumorais. Em certas modalidades, a primeira e a

segunda células tumorais são do mesmo tipo de tumor. Em outras modalidades, a primeira e a segunda células tumorais são de um tipo de tumor diferente. Em algumas modalidades, as células tumorais são selecionadas de: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplásica, leucemia de célula pilosa e mielodisplasia. Em algumas modalidades, as células tumorais são selecionadas de: leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crônica (CLL) ou mieloma múltiplo (MM).

[0456] Em algumas modalidades, a célula que expressa o CAR é uma célula efetora imune. Em modalidades adicionais, a célula efetora imune é uma célula T. Em outras modalidades, a célula efetora imune é uma célula NK. Em algumas modalidades, a célula que expressa o CAR extermina a célula alvo. Em algumas modalidades, a ligação do adaptador a um AD bloqueia a atividade do antígeno que compreende o AD. Em algumas modalidades, a célula que expressa o CAR compreende uma modificação genética que reduz ou elimina a expressão de um AD descrito no presente documento. Em algumas modalidades, a célula que expressa o CAR compreende uma modificação genética que reduz ou elimina a expressão de AD de CD45 humano.

[0457] Numa modalidade, a composição está dentro de um paciente, por exemplo, um paciente humano.

[0458] Em algumas modalidades, a célula de CAR se liga a um AD que está presente tanto numa célula alvo quanto num adaptador. Em outras modalidades, a célula de CAR se liga a um AD que está presente num adaptador, mas não está presente numa célula alvo. Em algumas modalidades, o AD é uma proteína/molécula de ocorrência natural. Em algumas modalidades, o AD é uma proteína/molécula humana.

IX. MÉTODOS QUE COMPREENDEM COLOCAR EM CONTATO UMA CÉLULA ALVO

[0459] São descritos no presente documento métodos de uso que compreendem colocar uma célula alvo em contato com uma célula de CAR (por exemplo, conforme descrito acima na Seção VII e Seção XI) e um adaptador (por exemplo, conforme descrito acima na Seção V e Seção XI) ou uma composição (por exemplo, conforme descrito acima na Seção VIII e Seção XI).

[0460] Por exemplo, numa modalidade, um método para proporcionar uma resposta imune a uma célula alvo compreende colocar a célula alvo em contato com qualquer uma das composições descritas no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VIII e Seção XI). Em outra modalidade, um método para exterminar uma célula alvo compreende colocar a célula alvo em contato com qualquer uma das composições descritas no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VIII e Seção XI). Conforme usado no presente documento, “colocar em contato” pode se referir a colocar em contato uma célula alvo in vitro (por exemplo, numa cultura celular) ou colocar em contato uma célula alvo in vivo (por exemplo, num paciente).

[0461] Numa modalidade, um método para distribuir uma resposta imune a uma célula alvo compreende contatar uma composição compreendendo uma célula alvo com um adaptador, em que (a) a composição compreende a célula alvo que compreende adicionalmente uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro AD na referida célula alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula alvo.

[0462] Numa modalidade, um método para distribuir uma resposta imune a uma ou mais células alvo compreende contatar uma composição compreendendo uma primeira célula alvo com um adaptador, em que (a) a composição compreende a célula alvo que compreende adicionalmente uma

célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro AD na primeira referida célula alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa segunda célula alvo.

[0463] Numa modalidade, o método para distribuir uma resposta imune a uma célula alvo compreende contatar uma composição compreendendo uma célula alvo com um adaptador, em que (a) a composição compreende a célula alvo que compreende adicionalmente uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga a um primeiro AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula alvo.

[0464] Numa modalidade, um método para distribuir uma resposta imune a uma célula alvo compreende contatar uma composição compreendendo uma célula alvo com um adaptador, em que (a) a composição compreende a célula alvo que compreende adicionalmente uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que é um ASBD que se liga a um segundo AD na referida célula alvo.

[0465] Numa modalidade, um método para distribuir uma resposta imune a uma célula alvo compreende contatar uma composição compreendendo uma célula alvo com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que (a) um primeiro determinante antigênico (AD) está presente na célula alvo; (b) a composição compreende a primeira

célula alvo que compreende adicionalmente um adaptador que compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um segundo AD na célula alvo; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na célula alvo ou o adaptador, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular

[0466] Numa modalidade, um método para distribuir uma resposta imune a uma ou mais células alvo compreende contatar uma composição compreendendo uma célula alvo com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que (a) um primeiro AD está presente na primeira célula alvo; (b) a composição que compreende a primeira célula alvo compreende adicionalmente uma segunda célula alvo e um adaptador que compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um segundo AD numa segunda célula alvo; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na primeira célula alvo ou o adaptador, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[0467] Numa modalidade, um método para distribuir uma resposta imune a uma célula alvo compreende contatar uma composição compreendendo uma célula alvo com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que (a) um primeiro determinante antigênico (AD) é presente na célula alvo; (b) a composição compreendendo a célula alvo compreende adicionalmente um adaptador compreendendo (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga ao referido primeiro AD na referida célula alvo e (ii) um segundo AD; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[0468] Numa modalidade, um método para distribuir uma resposta imune a uma célula alvo compreende contatar uma composição compreendendo uma célula alvo com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que (a) um primeiro determinante antigênico

(AD) está presente na célula alvo; (b) a composição compreendendo a célula alvo compreende adicionalmente um adaptador compreendendo (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga ao referido primeiro AD na referida célula alvo e (ii) um segundo AD; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[0469] Numa modalidade, um método para exterminar uma célula alvo compreende contatar uma composição compreendendo uma célula alvo com um adaptador, em que (a) a composição compreende a célula alvo que compreende adicionalmente uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro AD na referida célula alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula alvo.

[0470] Numa modalidade, um método para exterminar uma ou mais células alvo compreende contatar uma composição compreendendo uma primeira célula alvo com um adaptador, em que (a) a composição compreende a célula alvo que compreende adicionalmente uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro AD na primeira referida célula alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa segunda célula alvo.

[0471] Numa modalidade, um método para exterminar uma célula alvo compreende contatar uma composição compreendendo uma célula alvo com um adaptador, em que (a) a composição compreende a célula alvo que compreende adicionalmente uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de

determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga a um primeiro AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na referida célula alvo.

[0472] Numa modalidade, um método para exterminar uma célula alvo compreende contatar uma composição compreendendo uma célula alvo com um adaptador, em que (a) a composição compreende a célula alvo que compreende adicionalmente uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e (b) o adaptador compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que é um ASBD (por exemplo, domínio D) que se liga a um segundo AD na referida célula alvo.

[0473] Numa modalidade, um método para exterminar uma célula alvo compreende contatar uma composição compreendendo uma célula alvo com uma célula que expressa um CAR, em que (a) um primeiro AD está presente na célula alvo; (b) a composição compreende a célula alvo que compreende adicionalmente um adaptador que compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na célula alvo; e (c) o compreende (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na célula alvo ou o adaptador, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular

[0474] Numa modalidade, um método para exterminar uma ou mais células alvo compreende contatar uma composição compreendendo uma célula alvo com uma célula que expressa um CAR, em que (a) um primeiro AD está presente na primeira célula alvo; (b) a composição que compreende uma primeira célula alvo compreende adicionalmente uma segunda célula alvo e um adaptador que compreende (i) o referido primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na segunda célula alvo; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na primeira célula alvo ou o adaptador, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[0475] Numa modalidade, um método para exterminar uma célula alvo compreende contatar uma composição compreendendo uma célula alvo com uma célula que expressa um CAR, em que (a) um primeiro AD é presente na célula alvo; (b) a composição compreendendo a célula alvo compreende adicionalmente um adaptador compreendendo (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na referida célula alvo e (ii) um segundo AD; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[0476] Numa modalidade, um método para exterminar uma célula alvo compreende contatar uma composição compreendendo uma célula alvo com uma célula que expressa um CAR, em que (a) um primeiro AD está presente na célula alvo; (b) a composição compreendendo a célula alvo compreende adicionalmente um adaptador compreendendo (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga ao referido primeiro AD na referida célula alvo e (ii) um segundo AD; e (c) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular.

[0477] O contato pode ocorrer in vitro, ex vivo ou in vivo. Numa modalidade, o contato ocorre num paciente, por exemplo, um paciente humano, por exemplo, após administração de um adaptador a um paciente que recebeu uma célula que expressa um CAR ou após administração de uma célula que expressa um CAR a um paciente que recebeu um adaptador.

[0478] Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende uma modificação genética que elimina a expressão de um AD reconhecido por um CAR descrito no presente documento ou por um adaptador descrito no presente documento. Em algumas modalidades, o AD é um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende uma modificação genética que elimina a expressão do AD reconhecido pelo CAR ou por um adaptador ligado pelo CAR. Em algumas modalidades, o AD é um AD de CD45 humano.

[0479] Em certas modalidades, o CAR compreende um ADBD de fragmento variável de cadeia única (scFv). Em outras modalidades, o CAR compreende um ADBD de domínio de ligação de arcabouço alternativo (ASBD). Em modalidades adicionais, o CAR compreende um domínio D.

[0480] Em algumas modalidades, o CAR compreende 2 ADBDs. Em outras modalidades, o CAR compreende um ASBD e um scFv. Em modalidades adicionais, o CAR compreende um domínio D e um scFv. Em algumas modalidades, o CAR compreende 2 ASBDs. Em modalidades adicionais, o CAR compreende 2 domínios D.

[0481] Em algumas modalidades, o domínio intracelular de CAR é um domínio de sinalização. Em modalidades adicionais, o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização primário. Em certas modalidades, o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização primário CD3 ζ. Em algumas modalidades, o domínio intracelular CAR compreende adicionalmente um domínio de sinalização coestimulador. Em modalidades adicionais, o domínio de sinalização coestimulador é selecionado de: CD28, 41BB, CD27 e CD134. Em modalidades particulares, o domínio de sinalização intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização coestimulador de 41BB.

[0482] Em algumas modalidades, o CAR se liga a um antígeno selecionado a partir de: CD45, CD26, CD30, CD33 e CD38. Em modalidades adicionais, o CAR se liga a CD26. Em outras modalidades, o CAR se liga a CD30. Em outras modalidades, o CAR se liga a CD33. Em outras modalidades, o CAR se liga a CD38. Em algumas modalidades, o CAR se liga a CD33.

[0483] Em algumas modalidades, o CAR se liga a um antígeno selecionado a partir de: CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, HER2, TACI, BAFFR e PDL1. Em modalidades adicionais, o CAR se liga a BCMA. Em outras modalidades, o CAR se liga a CS1. Em outras modalidades, o CAR se liga a CD123. Em outras modalidades, o CAR se liga a CD19. Em outras modalidades, o CAR se liga a CD22. Em outras modalidades, o CAR se liga a

TACI. Em outras modalidades, o CAR se liga a BAFFR. Em outras modalidades, o CAR se liga a PDL1. Em outras modalidades, o CAR se liga a HER2.

[0484] Em algumas modalidades, o CAR compreende 2 ADBDs que se ligam a alvos separados. Em modalidades adicionais, o CAR se liga a CD19 e CD123. Em outras modalidades, o CAR se liga a BCMA e CS1. Em outras modalidades, o CAR se liga a CD22 e CD123. Em outras modalidades, o CAR se liga a PDL1 e CD123. Em algumas modalidades, o CAR se liga a CD45 e ao segundo alvo. Em certas modalidades, o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a CD19 e um segundo ASBD que se liga a CD123. Em outras modalidades, o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a CD19 e um segundo domínio D que se liga a CD123. Em certas modalidades, o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a BCMA e um segundo ASBD que se liga a CS1. Em outras modalidades, o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a BCMA e um segundo domínio D que se liga a CS1. Em outras modalidades, o CAR compreende um domínio D que se liga a CS1 e um scFv que se liga a BCMA. Em algumas modalidades, o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a um AD de CD45 e um segundo domínio D que se liga a um segundo AD. Em outras modalidades, o CAR compreende um domínio D que se liga a CD19 e um scFv que se liga a CD123. Em outras modalidades, o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a CD22 e um segundo ASBD que se liga a CD123. Em outras modalidades, o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a CD22 e um segundo domínio D que se liga a CD123. Em outras modalidades, o CAR compreende um domínio D que se liga a CD22 e um scFv que se liga a CD123. Em algumas modalidades, o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a PDL1 e um segundo ASBD que se liga a CD123. Em algumas modalidades, o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a PDL1 e um segundo domínio D que se liga a CD123. Em algumas modalidades, o CAR compreende um domínio D que se liga a PDL1 e um scFv que se liga a CD123. Em algumas

das modalidades, o CAR compreende um ASBD que se liga a CD19 e um scFv que se liga a CD123.

[0485] Em algumas modalidades, o adaptador compreende um AD de um antígeno tumoral. Em modalidades adicionais, o antígeno tumoral é selecionado a partir do grupo: CD45, CD26, CD30, CD33 e CD38.

[0486] Em algumas modalidades, o adaptador compreende um AD de um antígeno tumoral. Em modalidades adicionais, o antígeno tumoral é selecionado a partir do grupo: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR e PDL1.

[0487] Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD que é um scFv. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende um ADBD que é um ASBD. Em algumas modalidades, o adaptador compreende um domínio D.

[0488] Em algumas modalidades, o adaptador compreende dois ADBDs. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende dois ADBDs que (a) são iguais, (b) se ligam ao mesmo determinante antigênico, (c) se ligam a diferentes ADs do mesmo antígeno, (d) se ligam a antígenos diferentes na mesma célula, ou (e) se ligam a antígenos diferentes em diferentes células. Em algumas modalidades, o adaptador compreende dois ASBDs. Em certas modalidades, o adaptador compreende dois domínios D. Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD que é um scFv e um ADBD que é um ASBD. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que é um scFv e um ADBD que é um domínio D.

[0489] Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a um membro selecionado de: CD45, CD26, CD30, CD33 e CD38. Em certas modalidades, o adaptador compreende um ADBD se liga a CD26. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD30. Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD38. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD45.

[0490] Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a um membro selecionado de: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR e PDL1. Em certas modalidades, o adaptador compreende um ADBD se liga a BCMA. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD123. Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD19. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD22. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CS1. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a HER2. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a TACI. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a BAFFR. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a PDL1.

[0491] Em algumas modalidades, o adaptador é biespecífico. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD19 e um ADBD que se liga a CD123. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a BCMA e um ADBD que se liga a CS1. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD22 e um ADBD que se liga a CD123. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a PDL1 e um ADBD que se liga a CD123. Em algumas modalidades, o adaptador se liga a um AD de CD45 humano e um segundo AD.

[0492] Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula tumoral. Em modalidades adicionais, a célula tumoral é selecionada a partir do grupo: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplásica, leucemia de célula pilosa e mielodisplasia. Em modalidades adicionais, a célula tumoral é selecionada a partir do grupo: leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crônica (CLL) ou mieloma múltiplo (MM). Em algumas modalidades, a

célula tumoral é uma célula tumoral de AML. Em algumas modalidades, a célula tumoral é uma célula tumoral de CLL. Em algumas modalidades, a célula tumoral é uma célula tumoral de MM.

[0493] Em algumas modalidades, a composição compreende pelo menos duas células alvo. Em algumas modalidades, pelo menos uma célula alvo é uma célula tumoral. Em modalidades adicionais, a primeira e a segunda células alvo são células tumorais. Em certas modalidades, a primeira e a segunda células tumorais são do mesmo tipo de tumor. Em outras modalidades, a primeira e a segunda células tumorais são de um tipo de tumor diferente. Em algumas modalidades, as células tumorais são selecionadas de: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplásica, leucemia de célula pilosa e mielodisplasia. Em algumas modalidades, as células tumorais são selecionadas de: leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crônica (CLL) ou mieloma múltiplo (MM). Em algumas modalidades, as células tumorais são mieloma múltiplo (MM). Nos métodos para exterminar a célula alvo fornecidos no presente documento, a célula alvo pode ser uma célula cancerosa. As células cancerosas exemplificativas que podem ser alvejadas de acordo com os métodos fornecidos no presente documento são discutidas na Seção X e Seção XI.

[0494] Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula tumoral. Em modalidades adicionais, a célula tumoral é selecionada a partir do grupo: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplásica, leucemia de célula pilosa e mielodisplasia. Em algumas modalidades, a célula tumoral é selecionada de: leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crônica (CLL) ou mieloma múltiplo (MM). Em algumas modalidades, a célula tumoral é mieloma múltiplo (MM).

[0495] Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula cancerosa. Em modalidades adicionais, uma célula cancerosa é selecionada a partir do grupo: câncer de mama, câncer de próstata, câncer de ovário, câncer pancreático, câncer de cólon e câncer de pulmão. Em algumas modalidades, a célula cancerosa é câncer de mama. Em algumas modalidades, a célula cancerosa é câncer de ovário.

[0496] Em algumas modalidades, a composição compreende pelo menos duas células alvo. Em algumas modalidades, pelo menos uma célula alvo é uma célula tumoral. Em modalidades adicionais, a primeira e a segunda células alvo são células tumorais. Em certas modalidades, a primeira e a segunda células tumorais são do mesmo tipo de tumor. Em outras modalidades, a primeira e a segunda células tumorais são de um tipo de tumor diferente. Em algumas modalidades, as células tumorais são selecionadas de: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplásica, leucemia de célula pilosa e mielodisplasia. Em algumas modalidades, as células tumorais são selecionadas de: leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crônica (CLL) ou mieloma múltiplo (MM). Em algumas modalidades, as células tumorais são mieloma múltiplo (MM).

[0497] Nos métodos para exterminar a célula alvo fornecidos no presente documento, a célula alvo pode ser uma célula do sistema imunológico. Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula B. Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula T. Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula T virgem. Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula T de memória.

[0498] Nos métodos para exterminar uma célula alvo fornecida no presente documento, a célula alvo pode ser uma célula bacteriana (por exemplo, tuberculose, varíola e antraz), uma célula de um parasita (por exemplo, malária ou leishmaniose), uma célula fúngica, um mofo, um

micoplasma ou uma célula infectada com um vírus (por exemplo, HIV, hepatite b, raiva, vírus Nipah, vírus do Nilo Ocidental, um vírus da meningite ou CMV).

[0499] Em algumas modalidades, a célula que expressa o CAR é uma célula efetora imune. Uma célula efetora imune é uma célula que está envolvida numa resposta imune, por exemplo, na promoção de uma resposta efetora imune. Os exemplos de células efetoras imunes incluem células T (por exemplo, células T alfa/beta e células T gama/delta), células B, células exterminadoras naturais (NK), células T exterminadoras naturais (NKT), mastócitos e fagócitos derivados da linhagem mieloide. Uma função efetora imune ou uma resposta efetora imune é uma função ou resposta de, por exemplo, uma célula efetora imune **que** aumenta ou promove um ataque imune de uma célula alvo. Em algumas modalidades, a função ou resposta efetora imune se refere a uma propriedade de uma célula T ou NK que promove a morte ou a inibição do crescimento ou proliferação, de uma célula alvo. Por exemplo, estimulação primária e coestimulação são exemplos de função ou resposta efetora imune de uma célula T. Em modalidades particulares, uma função ou resposta efetora imune é promovida pela ação do CAR, adaptador e/ou composições de CAR e adaptador divulgados. Tal função ou resposta resulta, por exemplo, numa célula de CAR que é mais eficaz em proliferação, produção de citocina, citotoxicidade ou regulação crescente de marcadores de superfície celular, tal como CD25, CD69 e CD107a.

[0500] Em algumas modalidades, a célula efetora imune é uma célula T. Em outras modalidades, a célula efetora imune é uma célula NK. Em algumas modalidades, a célula que expressa o CAR extermina a célula alvo. Em algumas modalidades, a ligação do adaptador a um AD bloqueia a atividade do antígeno que compreende o AD.

[0501] Em algumas modalidades, a célula de CAR extermina a célula alvo mediante ligação direta ao célula alvo. Em algumas modalidades, a célula de CAR extermina a célula alvo mediante a ligação ao adaptador, em que o adaptador está ligado à célula alvo (por exemplo, conforme representado

nas Figuras 3A a 3C).

[0502] Em algumas modalidades, a ligação de CAR à célula alvo e/ou ao adaptador resulta em sinalização intracelular na célula que expressa o CAR.

[0503] Em algumas modalidades, a ligação do CAR à célula alvo e/ou ao adaptador resulta em desgranulação. A desgranulação pode resultar na liberação de, dependendo do tipo de célula, moléculas microbianas, citotóxicas ou outras de grânulos secretórios na célula imune. Moléculas como perforina (uma citotoxina de formação de poro) ou granzimas (serina proteases que induzem apoptose na célula alvo) auxiliar as células T e células NK no extermínio de células tumorais (ou outros tipos de célula).

[0504] Em algumas modalidades, a ligação do CAR à célula alvo e/ou ao adaptador resulta em secreção de citocina pela célula que expressa o CAR. A citocina pode ser, por exemplo, interferon gama (IFNγ).

[0505] Em algumas modalidades, a ligação do CAR à célula alvo e/ou ao adaptador resulta em proliferação da célula que expressa o CAR.

X. USOS TERAPÊUTICOS

[0506] São descritos no presente documento métodos para entregar uma resposta imune a uma célula alvo num paciente e/ou exterminar uma célula alvo num paciente que compreende administrar um adaptador (conforme descrito no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção V e na Seção XI)) e/ou uma célula de CAR descrita no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VII e na Seção XI) ao paciente. São também descritos no presente documento métodos para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto que compreende administrar um adaptador descrito no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção V e na Seção XI) e/ou uma célula de CAR descrita no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VII e na Seção XI) ao paciente. Em modalidades particulares, são fornecidos no presente documento métodos para tratar câncer

hematológico ou doença autoimune que compreende administrar um adaptador descrito no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção V e na Seção XI) e/ou uma célula de CAR descrita no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VII e na Seção XI) ao paciente.

[0507] Numa modalidade, um método para proporcionar uma resposta imune a uma célula alvo num paciente compreende administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente. Em outra modalidade, um método para exterminar uma célula alvo num paciente compreende administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente. Em outra modalidade, um método para depletar linfócitos num paciente compreende administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente. Em outra modalidade, um método para tratar distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num paciente compreende administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente. Em certas modalidades, um método para tratar câncer hematológico compreende administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente. Em certas modalidades, um método tratar uma doença ou distúrbio autoimune compreende administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente. Numa modalidade, um primeiro AD está presente na célula alvo, e o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD na célula alvo, (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular. Numa modalidade, um primeiro AD está presente na célula alvo; e o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga a um dito primeiro AD, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular. Nos métodos para exterminar uma célula-alvo num paciente que compreendem administrar uma célula que expressa um CAR, a célula que expressa um CAR pode ser qualquer uma das células que expressam CARs descritos no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VII e na Seção XI). Nos métodos para exterminar uma célula alvo num paciente que compreendem administrar uma célula que expressa um CAR, a célula que expressa um CAR pode estar numa composição farmaceuticamente aceitável. Em algumas

modalidades, a célula de CAR compreende uma modificação genética que reduz ou elimina a expressão de um AD ligado pelo CAR.

[0508] Numa modalidade, um método para distribuir uma resposta imune a uma célula alvo num paciente compreende administrar um adaptador ao paciente. Em outra modalidade, um método para exterminar uma célula alvo num paciente compreende administrar um adaptador ao paciente. Em outra modalidade, um método para depletar linfócitos num paciente compreende administrar um adaptador ao paciente. Em outra modalidade, um método para tratar distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num paciente compreende administrar um adaptador ao paciente. Em certas modalidades, um método para tratar câncer hematológico compreende administrar um adaptador ao paciente. Em certas modalidades, um método tratar uma doença ou distúrbio autoimune compreende administrar um adaptador ao paciente. Numa modalidade, o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) na dita célula alvo, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na dita célula alvo. Numa modalidade, o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na dita célula alvo. Numa modalidade, o paciente foi tratado com uma célula que expressa receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e o adaptador compreende (i) o

dito primeiro AD e (ii) um ADBD que é um ASBD que se liga a um segundo AD na dita célula alvo. Nos métodos para exterminar uma célula alvo num paciente que compreendem administrar um adaptador a um paciente, o adaptador pode ser qualquer um dos adaptadores descritos no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção V e na Seção XI) e/ou o paciente pode ter sido tratado com qualquer uma das células que expressam CARS descritos no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VII e na Seção XI). Em algumas modalidades do métodos para exterminar uma célula alvo num paciente que compreende administrar um adaptador a um paciente, o paciente foi anteriormente tratado com um adaptador (adicionalmente à célula que expressa um CAR). Em algumas modalidades, o adaptador que é administrado ao paciente e o adaptador que foi administrado anteriormente se ligam a diferentes ADs (por exemplo, em células alvo iguais ou diferentes). Nos métodos para exterminar uma célula alvo num paciente que compreendem administrar um adaptador a um paciente, o adaptador pode estar numa composição farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende uma modificação genética que reduz ou elimina a expressão de um AD ligado pelo CAR ou pelo adaptador.

[0509] Numa modalidade, um método para distribuir uma resposta imune a uma célula alvo num paciente compreende administrar um adaptador ao paciente. Em outra modalidade, um método para exterminar uma célula alvo num paciente compreende administrar um adaptador ao paciente. Em outra modalidade, um método para depletar linfócitos num paciente compreende administrar um adaptador ao paciente. Em outra modalidade, um método para tratar distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num paciente compreende administrar um adaptador ao paciente. Em certas modalidades, um método para tratar câncer hematológico compreende administrar um adaptador ao paciente. Em certas modalidades, um método tratar uma doença ou distúrbio autoimune compreende administrar um adaptador ao paciente. Numa modalidade, o paciente compreende uma

célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) na dita célula alvo, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na dita célula alvo. Numa modalidade, o paciente compreende uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na dita célula alvo. Numa modalidade, o paciente compreende uma célula que expressa receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que é um ASBD que se liga a um segundo AD na dita célula alvo. Nos métodos para exterminar uma célula alvo num paciente que compreendem administrar um adaptador a um paciente, o adaptador pode ser qualquer um dos adaptadores descritos no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção V e na Seção XI) e/ou o paciente pode compreender qualquer uma das células que expressam CARS descritos no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VII e na Seção XI). Em algumas modalidades do métodos para exterminar uma célula alvo num paciente que compreende administrar um adaptador a um paciente, o paciente compreende um adaptador (adicionalmente à célula que expressa um CAR). Em algumas modalidades, o adaptador que é administrado ao paciente e o adaptador compreendido pelo paciente se ligam a diferentes ADs (por exemplo, em células alvo iguais ou diferentes). Nos métodos para exterminar uma célula alvo num paciente que compreendem administrar um adaptador a um paciente,

o adaptador pode estar numa composição farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende uma modificação genética que reduz ou elimina a expressão de um AD ligado pelo CAR ou pelo adaptador.

[0510] Numa modalidade, um método para redirecionar uma resposta imune a uma célula alvo num paciente compreende administrar um adaptador ao paciente. Em outra modalidade, um método para redirecionar o extermínio de célula alvo num paciente compreende administrar um adaptador ao paciente. Em outra modalidade, um método para redirecionar depleção de linfócito num paciente compreende administrar um adaptador ao paciente. Em outra modalidade, um método para redirecionar tratamento de um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto compreende administrar um adaptador ao paciente. Em certas modalidades, um método para redirecionar o tratamento de um câncer hematológico compreende administrar um adaptador ao paciente. Em certas modalidades, um método para redirecionar o tratamento de uma doença ou distúrbio autoimune compreende administrar um adaptador ao paciente. Numa modalidade, o paciente foi tratado com uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) numa primeira célula alvo, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa segunda célula alvo. Nos métodos para redirecionar o extermínio de célula alvo num paciente que compreendem administrar um adaptador a um paciente, o adaptador pode ser qualquer um dos adaptadores descritos no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção V e na Seção XI) e/ou o paciente pode ter sido tratado com qualquer uma das células que expressam CARS descritos no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VII e na Seção XI). Numa modalidade, o paciente compreende uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i)

um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) numa primeira célula alvo, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa segunda célula alvo. Nos métodos para redirecionar o extermínio de célula alvo num paciente que compreendem administrar um adaptador a um paciente, o adaptador pode ser qualquer um dos adaptadores descritos no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção V e na Seção XI) e/ou o paciente pode compreender qualquer uma das células que expressam CARs descritos no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VII e na Seção XI). Nos métodos para redirecionar o extermínio de célula alvo num paciente que compreende administrar um adaptador a um paciente, o adaptador pode estar numa composição farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende uma modificação genética que reduz ou elimina a expressão de um AD ligado pelo CAR ou pelo adaptador.

[0511] Numa modalidade, um método para proporcionar uma resposta imune a uma célula alvo num paciente compreende administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente. Em outra modalidade, um método para exterminar uma célula alvo num paciente compreende administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente. Em outra modalidade, um método para depletar linfócitos num paciente compreende administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente. Em outra modalidade, um método para tratar distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num paciente compreende administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente. Em certas modalidades, um método para tratar câncer hematológico compreende administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente. Em certas modalidades, um método tratar uma doença ou distúrbio autoimune compreende administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente. Numa modalidade, um primeiro AD e um segundo AD estão

presentes na célula alvo, o paciente foi tratado com um adaptador que compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga ao segundo AD na dita célula alvo; e o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao primeiro AD na célula alvo ou ao adaptador, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular. Numa modalidade, o paciente foi tratado com um adaptador que compreende (i) um primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na célula alvo; e o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao dito primeiro AD no adaptador, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular. Numa modalidade, um primeiro AD está presente na célula alvo; o paciente foi tratado com um adaptador que compreende (i) um ADBD que se liga ao primeiro AD na dita célula alvo e (ii) um segundo AD; e o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao dito segundo AD, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular. Numa modalidade, um primeiro AD está presente na célula alvo; o paciente foi tratado com um adaptador que compreende (i) um ADBD que compreende um ASBD que se liga ao primeiro AD na célula alvo e (ii) um segundo AD; e o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao dito segundo AD, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular. Nos métodos para exterminar uma célula alvo num paciente que compreendem administrar uma célula que expressa um CAR a um paciente, a célula que expressa um CAR pode ser qualquer uma das células que expressam CARs descritos no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VII e na Seção XI) e/ou o paciente pode ter sido tratado com qualquer um dos adaptadores descritos no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção V e na Seção XI). Nos métodos para exterminar uma célula alvo num paciente que compreendem administrar uma célula que expressa um CAR a um paciente, a célula que expressa um CAR pode estar numa composição farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende uma modificação genética que reduz ou elimina a expressão de um AD ligado pelo CAR ou pelo adaptador.

[0512] Numa modalidade, um método para proporcionar uma resposta imune a uma célula alvo num paciente compreende administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente. Em outra modalidade, um método para exterminar uma célula alvo num paciente compreende administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente. Em outra modalidade, um método para depletar linfócitos num paciente compreende administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente. Em outra modalidade, um método para tratar distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num paciente compreende administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente. Em certas modalidades, um método para tratar câncer hematológico compreende administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente. Em certas modalidades, um método tratar uma doença ou distúrbio autoimune compreende administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente. Numa modalidade, um primeiro AD e um segundo AD estão presentes na célula alvo, o paciente compreende um adaptador que compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga ao segundo AD na dita célula alvo; e o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao primeiro AD na célula alvo ou ao adaptador, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular. Numa modalidade, o paciente compreende um adaptador que compreende (i) um primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na célula alvo; e o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao dito primeiro AD no adaptador, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular. Numa modalidade, um primeiro AD está presente na célula alvo; o paciente compreende um adaptador que compreende (i) um ADBD que se liga ao primeiro AD na dita célula alvo e (ii) um segundo AD; e o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao dito segundo AD, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular. Numa modalidade, um primeiro AD está presente na célula alvo; o paciente compreende um adaptador que compreende (i) um ADBD que compreende um ASBD que se liga ao primeiro AD na célula alvo e (ii) um segundo AD; e o CAR compreende (i) um ADBD

que se liga ao dito segundo AD, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular. Nos métodos para exterminar uma célula alvo num paciente que compreendem administrar uma célula que expressa um CAR a um paciente, a célula que expressa um CAR pode ser qualquer uma das células que expressam CARs descritos no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VII e na Seção XI) e/ou o paciente pode compreender qualquer um dos adaptadores descritos no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção V e na Seção XI). Nos métodos para exterminar uma célula alvo num paciente que compreendem administrar uma célula que expressa um CAR a um paciente, a célula que expressa um CAR pode estar numa composição farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende uma modificação genética que reduz ou elimina a expressão de um AD ligado pelo CAR ou pelo adaptador.

[0513] Numa modalidade, um método para proporcionar uma resposta imune a uma célula alvo num paciente compreende administrar uma célula que expressa um CAR e um adaptador ao paciente. Em outra modalidade, um método para exterminar uma célula alvo num paciente compreende administrar uma célula que expressa um CAR e um adaptador ao paciente. Em outra modalidade, um método para depletar linfócitos num paciente compreende administrar uma célula que expressa um CAR e um adaptador ao paciente. Em outra modalidade, um método para tratar distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num paciente compreende administrar uma célula adaptadores que expressa um CAR e um adaptador ao paciente. Em certas modalidades, um método para tratar câncer hematológico compreende administrar uma célula adaptadores que expressa um CAR e um adaptador ao paciente. Em certas modalidades, um método tratar uma doença ou distúrbio autoimune compreende administrar uma célula adaptadores que expressa um CAR e um adaptador ao paciente. Numa modalidade, um primeiro AD e um segundo AD estão presentes na célula alvo, o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que

se liga ao segundo AD na dita célula alvo; e o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao primeiro AD na célula alvo ou ao adaptador, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular. Numa modalidade, o adaptador compreende (i) um primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na célula alvo; e o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao dito primeiro AD no adaptador, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular. Numa modalidade, um primeiro AD está presente na célula alvo; o adaptador compreende (i) um ADBD que se liga ao primeiro AD na dita célula alvo e (ii) um segundo AD; e o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao dito segundo AD, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular. Numa modalidade, um primeiro AD está presente na célula alvo; o adaptador compreende (i) um ADBD que compreende um ASBD que se liga ao primeiro AD na célula alvo e (ii) um segundo AD; e o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao dito segundo AD, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular. Nos métodos para exterminar uma célula alvo num paciente que compreendem administrar uma célula que expressa um CAR e um adaptador a um paciente, a célula que expressa um CAR pode ser qualquer uma das células que expressam CARs descritos no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VII e na Seção XI) e o adaptador pode ser qualquer um dos adaptadores descritos no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção V e na Seção XI). Nos métodos para exterminar uma célula alvo num paciente que compreendem administrar uma célula que expressa um CAR e um adaptador a um paciente, a célula que expressa um CAR e o adaptador pode estar numa composição farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, a célula que expressa um CAR e o adaptador estão numa composição farmaceuticamente aceitável única. Em algumas modalidades, a célula que expressa um CAR e o adaptador estão em composições farmaceuticamente aceitáveis separadas. Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende uma modificação genética que reduz ou elimina a expressão de um AD ligado pelo CAR ou pelo adaptador.

[0514] Em certas modalidades, o CAR compreende um ADBD de fragmento variável de cadeia única (scFv). Em outras modalidades, o CAR compreende um ADBD de domínio de ligação de arcabouço alternativo (ASBD). Em modalidades adicionais, o CAR compreende um domínio D.

[0515] Em algumas modalidades, o CAR compreende 2 ADBDs. Em outras modalidades, o CAR compreende um ASBD e um scFv. Em modalidades adicionais, o CAR compreende um domínio D e um scFv. Em algumas modalidades, o CAR compreende 2 ASBDs. Em modalidades adicionais, o CAR compreende 2 domínios D.

[0516] Em algumas modalidades, o domínio intracelular de CAR é um domínio de sinalização. Em modalidades adicionais, o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização primário. Em certas modalidades, o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização primário CD3 ζ. Em algumas modalidades, o domínio intracelular CAR compreende adicionalmente um domínio de sinalização coestimulador. Em modalidades adicionais, o domínio de sinalização coestimulador é selecionado de: CD28, 41BB, CD27 e CD134. Em modalidades particulares, o domínio de sinalização intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização coestimulador de 41BB.

[0517] Em algumas modalidades, o CAR se liga a um antígeno selecionado a partir de: CD45, CD26, CD30, CD33 e CD38. Em modalidades adicionais, o CAR se liga a CD45. Em outras modalidades, o CAR se liga a CD26. Em outras modalidades, o CAR se liga a CD30. Em outras modalidades, o CAR se liga a CD33. Em outras modalidades, o CAR se liga a CD38. Em algumas modalidades, o CAR se liga a AD de CD45.

[0518] Em algumas modalidades, o CAR se liga a um antígeno selecionado a partir de: CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, HER2, TACI, BAFFR e PDL1. Em modalidades adicionais, o CAR se liga a BCMA. Em outras modalidades, o CAR se liga a CS1. Em outras modalidades, o CAR se liga a CD123. Em outras modalidades, o CAR se liga a CD19. Em outras

modalidades, o CAR se liga a CD22. Em outras modalidades, o CAR se liga a TACI. Em outras modalidades, o CAR se liga a BAFFR. Em outras modalidades, o CAR se liga a PDL1. Em outras modalidades, o CAR se liga a HER2.

[0519] Em algumas modalidades, o CAR compreende 2 ADBDs que se ligam a alvos separados. Em modalidades adicionais, o CAR se liga a CD19 e CD123. Em outras modalidades, o CAR se liga a BCMA e CS1. Em outras modalidades, o CAR se liga a CD22 e CD123. Em outras modalidades, o CAR se liga a PDL1 e CD123. Em algumas modalidades, o CAR se liga a CD45 e ao segundo alvo. Em certas modalidades, o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a CD19 e um segundo ASBD que se liga a CD123. Em outras modalidades, o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a CD19 e um segundo domínio D que se liga a CD123. Em outras modalidades, o CAR compreende um domínio D que se liga a CD19 e um scFv que se liga a CD123. Em certas modalidades, o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a BCMA e um segundo ASBD que se liga a CS1. Em outras modalidades, o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a BCMA e um segundo domínio D que se liga a CS1. Em outras modalidades, o CAR compreende um domínio D que se liga a CS1 e um scFv que se liga a BCMA. Em outras modalidades, o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a CD22 e um segundo ASBD que se liga a CD123. Em outras modalidades, o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a CD22 e um segundo domínio D que se liga a CD123. Em algumas modalidades, o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a um AD de CD45 e um segundo domínio D que se liga a um segundo AD. Em outras modalidades, o CAR compreende um domínio D que se liga a CD22 e um scFv que se liga a CD123. Em algumas modalidades, o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a PDL1 e um segundo ASBD que se liga a CD123. Em algumas modalidades, o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a PDL1 e um segundo domínio D que se liga a CD123. Em algumas modalidades, o CAR compreende um

domínio D que se liga a PDL1 e um scFv que se liga a CD123. Em algumas das modalidades, o CAR compreende um ASBD que se liga a CD19 e um scFv que se liga a CD123.

[0520] Em algumas modalidades, o adaptador compreende um AD de um antígeno tumoral. Em modalidades adicionais, o antígeno tumoral é selecionado a partir do grupo: CD45, CD26, CD30, CD33 e CD38.

[0521] Em algumas modalidades, o adaptador compreende um AD de um antígeno tumoral. Em modalidades adicionais, o antígeno tumoral é selecionado a partir do grupo: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR e PDL1.

[0522] Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD que é um scFv. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende um ADBD que é um ASBD. Em algumas modalidades, o adaptador compreende um domínio D.

[0523] Em algumas modalidades, o adaptador compreende dois ADBDs. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende dois ADBDs que (a) são iguais, (b) se ligam ao mesmo determinante antigênico, (c) se ligam a diferentes ADs do mesmo antígeno, (d) se ligam a antígenos diferentes na mesma célula, ou (e) se ligam a antígenos diferentes em diferentes células. Em algumas modalidades, o adaptador compreende dois ASBDs. Em certas modalidades, o adaptador compreende dois domínios D. Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD que é um scFv e um ADBD que é um ASBD. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que é um scFv e um ADBD que é um domínio D.

[0524] Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a um membro selecionado de: CD45, CD26, CD30, CD33 e CD38. Em certas modalidades, o adaptador compreende um ADBD se liga a CD26. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD30. Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD33. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que

se liga a CD38. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD45.

[0525] Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a um membro selecionado de: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR e PDL1. Em certas modalidades, o adaptador compreende um ADBD se liga a BCMA. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD123. Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD19. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD22. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CS1. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a TACI. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a BAFFR. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a PDL1.

[0526] Em algumas modalidades, o adaptador é biespecífico. Em modalidades adicionais, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD19 e um ADBD que se liga a CD123. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a BCMA e um ADBD que se liga a CS1. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD22 e um ADBD que se liga a CD123. Em outras modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a PDL1 e um ADBD que se liga a CD123. Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a um AD de CD45 e um ADBD que se liga a um segundo AD.

[0527] Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula tumoral. Em modalidades adicionais, a célula tumoral é selecionada a partir do grupo: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplásica, leucemia de célula pilosa e mielodisplasia. Em modalidades adicionais, a célula tumoral é selecionada a partir do grupo: leucemia mieloide aguda (AML), leucemia

linfocítica crônica (CLL) ou mieloma múltiplo (MM). Em algumas modalidades, a célula tumoral é uma célula tumoral de AML. Em algumas modalidades, a célula tumoral é uma célula tumoral de CLL. Em algumas modalidades, a célula tumoral é uma célula tumoral de MM.

[0528] Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula cancerosa. Em modalidades adicionais, uma célula cancerosa é selecionada a partir do grupo: câncer de mama, câncer de próstata, câncer de ovário, câncer pancreático, câncer de cólon e câncer de pulmão. Em modalidades adicionais, a célula cancerosa é câncer de mama. Em algumas modalidades, a célula cancerosa é câncer de ovário.

[0529] Em algumas modalidades, a composição compreende pelo menos duas células alvo. Em algumas modalidades, pelo menos uma célula alvo é uma célula tumoral. Em modalidades adicionais, a primeira e a segunda células alvo são células tumorais. Em certas modalidades, a primeira e a segunda células tumorais são do mesmo tipo de tumor. Em outras modalidades, a primeira e a segunda células tumorais são de um tipo de tumor diferente. Em algumas modalidades, as células tumorais são selecionadas de: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplásica, leucemia de célula pilosa e mielodisplasia. Em algumas modalidades, as células tumorais são selecionadas de: leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crônica (CLL) ou mieloma múltiplo (MM). Em algumas modalidades, as células tumorais são mieloma múltiplo (MM).

[0530] Em algumas modalidades, a célula que expressa o CAR é uma célula efetora imune. Em modalidades adicionais, a célula efetora imune é uma célula T. Em outras modalidades, a célula efetora imune é uma célula NK. Em algumas modalidades, a célula que expressa o CAR extermina a célula alvo. Em algumas modalidades, a ligação do adaptador a um AD bloqueia a atividade do antígeno que compreende o AD.

[0531] Nas modalidades, um método para exterminar uma célula alvo num paciente compreende administrar um adaptador e uma célula que expressa um CAR ao paciente. O adaptador e a célula que expressa o CAR podem ser administrados na mesma composição farmacêutica ou em composições farmacêuticas diferentes. O adaptador e a célula que expressa o CAR podem ser administrados em composições farmacêuticas diferentes. O adaptador e a célula que expressa o CAR podem ser administrados de modo simultâneo ou consecutivo.

[0532] Numa modalidade dos métodos para exterminar uma célula alvo num paciente ou os métodos para redirecionar o extermínio de célula alvo num paciente, o paciente foi diagnosticado com câncer, e a célula alvo é uma célula cancerosa. Numa modalidade, a célula cancerosa é uma célula de câncer de próstata, uma célula de câncer de mama, uma célula de câncer colorretal, uma célula de câncer de pulmão, uma célula de osteossarcoma ou uma célula de glioblastoma. Assim, em algumas modalidades, os métodos fornecidos no presente documento tratam câncer.

[0533] Os cânceres que podem ser tratados incluem tumores que não são vascularizados ou não ainda substancialmente vascularizados, assim como tumores vascularizados. Os cânceres podem compreender tumores não sólidos (tais como tumores hematológicos, por exemplo, leucemias e linfomas) ou podem compreender tumores sólidos. Os tipos de cânceres a serem tratados incluem, porém sem limitação, carcinoma, blastoma e sarcoma, e certas malignidades leucêmicas ou linfoides, tumores benignos e malignos e malignidades, por exemplo, sarcomas, carcinomas e melanomas. Tumores/cânceres em adulto e tumores/cânceres pediátricos estão também incluídos.

[0534] Os exemplos de tumores sólidos, tais como sarcomas e carcinomas, incluem fibrossarcoma, mixossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, osteossarcoma e outros sarcomas, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma, carcinoma de cólon,

malignidade linfoide, câncer pancreático, câncer de mama, cânceres de pulmão, câncer ovariano, câncer de próstata, carcinoma hepatocelular, carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula basal, adenocarcinoma, carcinoma de glândula sudorípara, carcinoma medular da tireoide, carcinoma papilar da tireoide, feocromocitomas, carcinoma de glândula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, carcinoma medulares, carcinoma broncogênicos, carcinoma de célula renal, hepatoma, carcinoma do duto biliar, coriocarcinoma, tumor de Wilms, câncer cervical, tumor testicular, seminoma, carcinoma da bexiga, melanoma e tumores do CNS (tal como um glioma (tal como glioma do tronco cerebral e gliomas mistos), glioblastoma (também conhecido como glioblastoma multiforme), astrocitoma, linfoma do CNS, germinoma, meduloblastoma, craniofariogioma de Schwannoma, ependimoma, pineaioma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, menangioma, neuroblastoma, retinoblastoma e metástases cerebrais). Em algumas modalidades, o tumor sólido é câncer de mama. Em algumas modalidades, o tumor sólido é câncer de ovário.

[0535] Em outra modalidade, os métodos descritos no presente documento são úteis para tratar um paciente que tem um câncer hematológico. Os exemplos de cânceres hematológicos (ou hematogênicos) incluem leucemias, incluindo leuceminas agudas (tal como leucemia linfocítica crônica, leucemia mielocítica aguda, leucemia mielógena aguda e mieloblastos, promieiocítica, mielomonocítica, monocítica e eritroleucemia), leucemias crônicas (tal como leucemia mielocítica crônica (granulocítica), leucemia mielógena crônica e leucemia linfocítica crônica), policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin (formas indolentes e de alto grau), mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplástica, leucemina de célula pilosa e mielodisplasia. Exemplos adicionais de cânceres hematológicos (ou hematogênicos) incluem leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crônica (CLL) ou mieloma múltiplo (MM). Em algumas modalidades, o câncer hematológico (ou

hematogênico) é AML. Em algumas modalidades, o câncer hematológico (ou hematogênico) é CLL. Em algumas modalidades, o câncer hematológico (ou hematogênico) é MM.

[0536] Em algumas modalidades, o câncer é uma recidiva de câncer refratário. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer recidivo. Em algumas modalidades, o câncer sofreu recidiva após quimioterapia. Em algumas modalidades, o câncer sofreu recidiva após o tratamento com um agente biológico. Em algumas modalidades, o agente biológico é um anticorpo terapêutico ou uma célula CAR-T. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer refratário. Em algumas modalidades, o câncer é refratário à quimioterapia. Em algumas modalidades, o câncer é refratário ao tratamento com um agente biológico. Em algumas modalidades, o agente biológico é um anticorpo terapêutico ou uma célula CAR-T.

[0537] Em algumas modalidades, o câncer é uma recidiva de câncer hematológico refratário. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer hematológico recidivo. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer hematológico que sofreu recidiva após a quimioterapia. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer hematológico que sofreu recidiva após tratamento com um agente biológico. Em algumas modalidades, o agente biológico é um anticorpo terapêutico ou uma célula CAR-T. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer hematológico que sofreu recidiva após o transplante de medula óssea autólogo. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer hematológico que sofreu recidiva após o transplante de medula óssea alogênico. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer hematológico que sofreu recidiva após o transplante de células tronco hematopoiéticas (HSCT). Em algumas modalidades, o HSCT é HSCT autólogo. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer hematológico refratário. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer hematológico que é refratário à quimioterapia. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer hematológico que é refratário ao tratamento com um agente biológico. Em algumas

modalidades, o agente biológico é um anticorpo terapêutico ou uma célula CAR-T. Em algumas modalidades, o câncer hematológico é leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crônica (CLL) ou mieloma múltiplo (MM). Em algumas modalidades, o câncer hematológico é AML. Em algumas modalidades, o câncer hematológico é CLL. Em algumas modalidades, o câncer hematológico é MM. Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula B. Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula T. Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula T virgem. Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula T de memória. Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula de mieloma

[0538] Numa modalidade, um método para distribuir uma resposta imune a uma célula de mieloma múltiplo num paciente compreende administrar um adaptador ao paciente. Em outra modalidade, um método para exterminar uma célula de mieloma múltiplo num paciente compreende administrar um adaptador ao paciente. Em outra modalidade, um método para depletar células de mieloma múltiplo num paciente compreende administrar um adaptador ao paciente. Em outra modalidade, um método para tratar mieloma múltiplo num paciente compreende administrar um adaptador ao paciente. Numa modalidade, o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) na dita célula de mieloma múltiplo (por exemplo, CS1 ou BCMA), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na dita célula de mieloma múltiplo (por exemplo, CS1 ou BCMA). Numa modalidade, o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) (por exemplo, p26 de AFP ou uma variante do mesmo), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio

intracelular; e o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na dita célula de mieloma múltiplo (por exemplo, CS1 ou BCMA). Numa modalidade, o paciente foi tratado com uma célula que expressa receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) (por exemplo, p26 de AFP ou uma variante do mesmo), (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que é um ASBD que se liga a um segundo AD na dita célula de mieloma múltiplo (por exemplo, CS1 ou BCMA). Nos métodos para exterminar uma célula de mieloma múltiplo num paciente que compreende administrar um adaptador a um paciente, o adaptador pode ser qualquer um dos adaptadores descritos no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção V e na Seção XI) e/ou o paciente pode ter sido tratado com qualquer uma das células que expressam CARS descritos no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VII e na Seção XI). Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD (por exemplo, domínio D) que se liga a CS1, BCMA ou CS1 e BCMA. Em algumas modalidades, o CAR compreende um ADBD (por exemplo, domínio D) que se liga a CS1, BCMA ou CS1 e BCMA. Em algumas modalidades, o CAR compreende um ADBD (por exemplo, domínio D) que se liga a p26 de AFP ou uma variante do mesmo. Em algumas modalidades do métodos para exterminar uma célula de mieloma múltiplo num paciente que compreende administrar um adaptador a um paciente, o paciente foi anteriormente tratado com um adaptador (adicionalmente à célula que expressa um CAR). Em algumas modalidades, o adaptador que é administrado ao paciente e o adaptador que foi administrado anteriormente se liga a diferentes ADs (por exemplo, em células de mieloma múltiplo iguais ou diferentes). Em algumas modalidades, o adaptador que é administrado ao paciente se liga a CS1 e o adaptador que foi administrado anteriormente ao paciente se liga a BCMA. Em algumas modalidades, o adaptador que é

administrado ao paciente se liga a BCMA e o adaptador que foi administrado anteriormente ao paciente se liga a CS1. Nos métodos para exterminar uma célula de mieloma múltiplo num paciente que compreendem administrar um adaptador a um paciente, o adaptador pode estar numa composição farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, o paciente tem mieloma múltiplo recidivo. Em algumas modalidades, o paciente tem mieloma múltiplo recidivo após tratamento com um agente biológico, por exemplo, anticorpo ou célula CAR-T. Em algumas modalidades, o paciente tem mieloma múltiplo recidivo após tratamento com anticorpo ou célula CAR-T que tinha como alvo CS1 ou BCMA.

[0539] Numa modalidade, um método para distribuir uma resposta imune a uma célula de mieloma múltiplo num paciente compreende administrar um adaptador ao paciente. Em outra modalidade, um método para exterminar uma célula de mieloma múltiplo num paciente compreende administrar um adaptador ao paciente. Em outra modalidade, um método para depletar células de mieloma múltiplo num paciente compreende administrar um adaptador ao paciente. Em outra modalidade, um método para tratar mieloma múltiplo num paciente compreende administrar um adaptador ao paciente. Numa modalidade, o paciente compreende uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) na dita célula de mieloma múltiplo (por exemplo, CS1 ou BCMA), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na dita célula de mieloma múltiplo (por exemplo, CS1 ou BCMA). Numa modalidade, o paciente compreende uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) (por exemplo, p26 de AFP ou uma variante do mesmo), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio

intracelular; e o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na dita célula de mieloma múltiplo (por exemplo, CS1 ou BCMA). Numa modalidade, o paciente compreende uma célula que expressa receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) (por exemplo, p26 de AFP ou uma variante do mesmo), (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que é um ASBD que se liga a um segundo AD na dita célula de mieloma múltiplo (por exemplo, CS1 ou BCMA). Nos métodos para exterminar uma célula de mieloma múltiplo num paciente que compreendem administrar um adaptador a um paciente, o adaptador pode ser qualquer um dos adaptadores descritos no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção V e na Seção XI) e/ou o paciente pode compreender qualquer uma das células que expressam CARS descritos no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VII e na Seção XI). Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD (por exemplo, domínio D) que se liga a CS1, BCMA ou CS1 e BCMA. Em algumas modalidades, o CAR compreende um ADBD (por exemplo, domínio D) que se liga a CS1, BCMA ou CS1 e BCMA. Em algumas modalidades, o CAR compreende um ADBD (por exemplo, domínio D) que se liga a p26 de AFP ou uma variante do mesmo. Em algumas modalidades do métodos para exterminar uma célula de mieloma múltiplo num paciente que compreende administrar um adaptador a um paciente, o paciente compreende um adaptador (adicionalmente à célula que expressa um CAR). Em algumas modalidades, o adaptador que é administrado ao paciente e o adaptador compreendido pelo paciente se ligam a diferentes ADs (por exemplo, em células de mieloma múltiplo iguais ou diferentes). Em algumas modalidades, o adaptador que é administrado ao paciente se liga a CS1, e o adaptador compreendido pelo paciente se liga a BCMA. Em algumas modalidades, o adaptador que é administrado ao paciente se liga a BCMA, e o

adaptador compreendido pelo paciente se liga a CS1. Nos métodos para exterminar uma célula de mieloma múltiplo num paciente que compreendem administrar um adaptador a um paciente, o adaptador pode estar numa composição farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, o paciente tem mieloma múltiplo recidivo. Em algumas modalidades, o paciente tem mieloma múltiplo recidivo após tratamento com um agente biológico, por exemplo, anticorpo ou célula CAR-T. Em algumas modalidades, o paciente tem mieloma múltiplo recidivo após tratamento com anticorpo ou célula CAR-T que tinha como alvo CS1 ou BCMA.

[0540] Numa modalidade, um método para redirecionar uma resposta imune to uma célula de mieloma múltiplo num paciente compreende administrar um adaptador ao paciente. Em outra modalidade, um método para redirecionar o extermínio de célula de mieloma múltiplo num paciente compreende administrar um adaptador ao paciente. Em outra modalidade, um método para redirecionar depleção de linfócito num paciente compreende administrar um adaptador ao paciente. Em outra modalidade, um método para redirecionar o tratamento de mieloma múltiplo compreende administrar um adaptador ao paciente. Em certas modalidades, um método para redirecionar o tratamento de uma doença ou distúrbio autoimune compreende administrar um adaptador ao paciente. Numa modalidade, o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) na dita célula de mieloma múltiplo (por exemplo, CS1 ou BCMA), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na dita célula de mieloma múltiplo (por exemplo, CS1 ou BCMA). Numa modalidade, o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) (por

exemplo, p26 de AFP ou uma variante do mesmo), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na dita célula de mieloma múltiplo (por exemplo, CS1 ou BCMA). Numa modalidade, o paciente foi tratado com uma célula que expressa receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) (por exemplo, p26 de AFP ou uma variante do mesmo), (ii) um domínio transmembranar, e (iii) um domínio intracelular; e o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que é um ASBD que se liga a um segundo AD na dita célula de mieloma múltiplo (por exemplo, CS1 ou BCMA). Nos métodos para exterminar uma célula de mieloma múltiplo num paciente que compreende administrar um adaptador a um paciente, o adaptador pode ser qualquer um dos adaptadores descritos no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção V e na Seção XI) e/ou o paciente pode ter sido tratado com qualquer uma das células que expressam CARS descritos no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VII e na Seção XI). Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD (por exemplo, domínio D) que se liga a CS1, BCMA ou CS1 e BCMA. Em algumas modalidades, o CAR compreende um ADBD (por exemplo, domínio D) que se liga a CS1, BCMA ou CS1 e BCMA. Em algumas modalidades, o CAR compreende um ADBD (por exemplo, domínio D) que se liga a p26 de AFP ou uma variante do mesmo. Em algumas modalidades do métodos para exterminar uma célula de mieloma múltiplo num paciente que compreende administrar um adaptador a um paciente, o paciente foi anteriormente tratado com um adaptador (adicionalmente à célula que expressa um CAR). Em algumas modalidades, o adaptador que é administrado ao paciente e o adaptador que foi administrado anteriormente se liga a diferentes ADs (por exemplo, em células de mieloma múltiplo iguais ou diferentes). Em algumas modalidades, o adaptador que é administrado ao paciente se liga a CS1 e o

adaptador que foi administrado anteriormente ao paciente se liga a BCMA. Em algumas modalidades, o adaptador que é administrado ao paciente se liga a BCMA e o adaptador que foi administrado anteriormente ao paciente se liga a CS1. Nos métodos para redirecionar o extermínio de célula de mieloma múltiplo num paciente que compreende administrar um adaptador a um paciente, o adaptador pode estar numa composição farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, o paciente tem mieloma múltiplo recidivo. Em algumas modalidades, o paciente tem mieloma múltiplo recidivo após tratamento com um agente biológico, por exemplo, anticorpo ou célula CAR-T. Em algumas modalidades, o paciente tem mieloma múltiplo recidivo após tratamento com anticorpo ou célula CAR-T que tinha como alvo CS1 ou BCMA.

[0541] Numa modalidade, um método para proporcionar uma resposta imune a uma célula de mieloma múltiplo num paciente compreende administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente. Em outra modalidade, um método para exterminar uma célula de mieloma múltiplo num paciente compreende administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente. Em outra modalidade, um método para depletar células de mieloma múltiplo num paciente compreende administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente. Em outra modalidade, um método para tratar mieloma múltiplo num paciente compreende administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente. Numa modalidade, um primeiro AD (por exemplo, BCMA) e um segundo AD (por exemplo, CS1) estão presentes na célula de mieloma múltiplo, o paciente foi tratado com um adaptador que compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga ao segundo AD na dita célula de mieloma múltiplo; e o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao primeiro AD na célula de mieloma múltiplo ou ao adaptador, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular. Numa modalidade, o paciente foi tratado com um adaptador que compreende (i) um primeiro AD (por exemplo, BCMA) e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na célula de mieloma múltiplo (por exemplo, CS1); e o CAR compreende (i) um ADBD que

se liga ao dito primeiro AD no adaptador, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular. Numa modalidade, um primeiro AD está presente na célula de mieloma múltiplo (por exemplo, CS1); o paciente foi tratado com um adaptador que compreende (i) um ADBD que se liga ao primeiro AD na dita célula de mieloma múltiplo e (ii) um segundo AD (por exemplo, BCMA); e o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao dito segundo AD, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular. Numa modalidade, um primeiro AD está presente na célula de mieloma múltiplo (por exemplo, CS1); o paciente foi tratado com um adaptador que compreende (i) um ADBD que compreende um ASBD que se liga ao primeiro AD na célula de mieloma múltiplo e (ii) um segundo AD (por exemplo, BCMA); e o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao dito segundo AD, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular. Nos métodos para exterminar uma célula de mieloma múltiplo num paciente que compreende administrar uma célula que expressa um CAR a um paciente, a célula que expressa um CAR pode ser qualquer uma das células que expressam CARs descritos no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VII e na Seção XI) e/ou o paciente pode ter sido tratado com qualquer um dos adaptadores descritos no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção V e na Seção XI). Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD (por exemplo, domínio D) que se liga a CS1, BCMA ou CS1 e BCMA. Em algumas modalidades, o CAR compreende um ADBD (por exemplo, domínio D) que se liga a CS1, BCMA ou CS1 e BCMA. Em algumas modalidades, o CAR compreende um ADBD (por exemplo, domínio D) que se liga a p26 de AFP ou uma variante do mesmo. Nos métodos para exterminar uma célula de mieloma múltiplo num paciente que compreende administrar uma célula que expressa um CAR a um paciente, a célula que expressa um CAR pode estar numa composição farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, o paciente tem mieloma múltiplo recidivo. Em algumas modalidades, o paciente tem mieloma múltiplo recidivo após tratamento com um agente biológico, por

exemplo, anticorpo ou célula CAR-T. Em algumas modalidades, o paciente tem mieloma múltiplo recidivo após tratamento com anticorpo ou célula CAR-T que tinha como alvo CS1 ou BCMA.

[0542] Numa modalidade, um método para proporcionar uma resposta imune a uma célula de mieloma múltiplo num paciente compreende administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente. Em outra modalidade, um método para exterminar uma célula de mieloma múltiplo num paciente compreende administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente. Em outra modalidade, um método para tratar mieloma múltiplo num paciente compreende administrar uma célula que expressa um CAR ao paciente. Numa modalidade, um primeiro AD (por exemplo, BCMA) e um segundo AD (por exemplo, CS1) estão presentes na célula de mieloma múltiplo, o paciente compreende um adaptador que compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga ao segundo AD na dita célula de mieloma múltiplo; e o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao primeiro AD na célula de mieloma múltiplo ou ao adaptador, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular. Numa modalidade, o paciente compreende um adaptador que compreende (i) um primeiro AD (por exemplo, BCMA) e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD (por exemplo, CS1) na célula de mieloma múltiplo; e o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido primeiro AD no adaptador, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular. Numa modalidade, um primeiro AD está presente na célula de mieloma múltiplo (por exemplo, CS1); o paciente compreende um adaptador que compreende (i) um ADBD que se liga ao primeiro AD na dita célula de mieloma múltiplo e (ii) um segundo AD (por exemplo, BCMA); e o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao dito segundo AD, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular. Numa modalidade, um primeiro AD está presente na célula de mieloma múltiplo (por exemplo, CS1); o paciente compreende um adaptador que compreende (i) um ADBD que compreende um ASBD que se liga ao primeiro AD na célula de

mieloma múltiplo e (ii) um segundo AD (por exemplo, BCMA ou p26 de AFP ou uma variante do mesmo); e o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao dito segundo AD, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular. Nos métodos para exterminar uma célula de mieloma múltiplo num paciente que compreende administrar uma célula que expressa um CAR a um paciente, a célula que expressa um CAR pode ser qualquer uma das células que expressam CARs descritos no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VII e na Seção XI) e/ou o paciente pode compreender qualquer um dos adaptadores descritos no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção V e na Seção XI). Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD (por exemplo, domínio D) que se liga a CS1, BCMA ou CS1 e BCMA. Em algumas modalidades, o CAR compreende um ADBD (por exemplo, domínio D) que se liga a CS1, BCMA ou CS1 e BCMA. Em algumas modalidades, o CAR compreende um ADBD (por exemplo, domínio D) que se liga a p26 de AFP ou uma variante do mesmo. Nos métodos para exterminar uma célula de mieloma múltiplo num paciente que compreende administrar uma célula que expressa um CAR a um paciente, a célula que expressa um CAR pode estar numa composição farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, o paciente tem mieloma múltiplo recidivo. Em algumas modalidades, o paciente tem mieloma múltiplo recidivo após tratamento com um agente biológico, por exemplo, anticorpo ou célula CAR-T. Em algumas modalidades, o paciente tem mieloma múltiplo recidivo após tratamento com anticorpo ou célula CAR-T que tinha como alvo CS1 ou BCMA.

[0543] Numa modalidade, um método para proporcionar uma resposta imune a uma célula de mieloma múltiplo num paciente compreende administrar uma célula que expressa um CAR e um adaptador ao paciente. Em outra modalidade, um método para exterminar uma célula de mieloma múltiplo num paciente compreende administrar uma célula que expressa um CAR e um adaptador ao paciente. Em outra modalidade, um método para depletar células

de mieloma múltiplo num paciente compreende administrar uma célula que expressa um CAR e um adaptador ao paciente. Em outra modalidade, um método para tratar mieloma múltiplo num paciente compreende administrar uma célula que expressa um CAR e um adaptador ao paciente. Numa modalidade, um primeiro AD (por exemplo, BCMA) e um segundo AD (por exemplo, CS1) estão presentes na célula de mieloma múltiplo, o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga ao segundo AD na dita célula de mieloma múltiplo; e o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao primeiro AD na célula de mieloma múltiplo ou ao adaptador, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular. Numa modalidade, o adaptador compreende (i) um primeiro AD (por exemplo, BCMA) e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na célula de mieloma múltiplo (por exemplo, CS1); e o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao dito primeiro AD no adaptador, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular. Numa modalidade, um primeiro AD (por exemplo, CS1) está presente na célula de mieloma múltiplo; o adaptador compreende (i) um ADBD que se liga ao primeiro AD na dita célula de mieloma múltiplo e (ii) um segundo AD (por exemplo, BCMA); e o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao dito segundo AD, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular. Numa modalidade, um primeiro AD está presente na célula de mieloma múltiplo (por exemplo, CS1); o adaptador compreende (i) um ADBD que compreende um ASBD que se liga ao primeiro AD na célula de mieloma múltiplo e (ii) um segundo AD (por exemplo, BCMA ou p26 de AFP ou uma variante do mesmo); e o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao referido segundo AD, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular. Nos métodos para exterminar uma célula de mieloma múltiplo num paciente que compreende administrar uma célula que expressa um CAR e um adaptador a um paciente, a célula que expressa um CAR pode ser qualquer uma das células que expressam CARs descritos no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VII e na Seção XI) e o adaptador pode

ser qualquer um dos adaptadores descritos no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção V e na Seção XI). Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD (por exemplo, domínio D) que se liga a CS1, BCMA ou CS1 e BCMA. Em algumas modalidades, o CAR compreende um ADBD (por exemplo, domínio D) que se liga a CS1, BCMA ou CS1 e BCMA. Em algumas modalidades, o CAR compreende um ADBD (por exemplo, domínio D) que se liga a p26 de AFP ou uma variante do mesmo. Nos métodos para exterminar uma célula de mieloma múltiplo num paciente que compreende administrar uma célula que expressa um CAR e um adaptador a um paciente, a célula que expressa um CAR e o adaptador pode estar numa composição farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, a célula que expressa um CAR e o adaptador estão numa composição farmaceuticamente aceitável única. Em algumas modalidades, a célula que expressa um CAR e o adaptador estão em composições farmaceuticamente aceitáveis separadas. Em algumas modalidades, o paciente tem mieloma múltiplo recidivo. Em algumas modalidades, o paciente tem mieloma múltiplo recidivo após tratamento com um agente biológico, por exemplo, anticorpo ou célula CAR-T. Em algumas modalidades, o paciente tem mieloma múltiplo recidivo após tratamento com anticorpo ou célula CAR-T que tinha como alvo CS1 ou BCMA.

[0544] Numa modalidade, os métodos descritos no presente documento são úteis para inibir o crescimento de tumor, reduzir a neovascularização, reduzir a angiogênese, induzir a diferenciação, reduzir o volume de tumor e/ou reduzir a tumorigenicidade de um tumor.

[0545] Numa modalidade dos métodos para exterminar uma célula alvo num paciente ou os métodos para redirecionar o extermínio de célula alvo num paciente, o paciente foi diagnosticado com uma doença ou distúrbio do sistema imunológico e a célula alvo é uma célula do sistema imunológico. Assim, em algumas modalidades, os métodos fornecidos no presente documento tratar uma doença ou distúrbio do sistema imunológico.

[0546] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio do sistema imunológico é uma doença ou distúrbio autoimune. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio autoimune é diabetes Tipo I, esclerose sistêmica, esclerose múltipla, artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, psoríase, doença inflamatória intestinal (IBD), doença de Crohn, colite ulcerativa ou alopecia areata. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio autoimune é diabetes Tipo I. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio autoimune é esclerose sistêmica. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio autoimune é esclerose múltipla. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio autoimune é artrite reumatoide. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio autoimune é doença inflamatória intestinal (IBD). Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio autoimune é doença de Crohn. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio autoimune é colite ulcerativa.

[0547] Numa modalidade dos métodos para extermínio, uma célula alvo num paciente ou os métodos para redirecionar o extermínio de célula alvo numa paciente, a célula alvo é uma célula do sistema imunológico. Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula B. Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula T. Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula T virgem. Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula T de memória.

[0548] Numa modalidade dos métodos para exterminar uma célula alvo num paciente ou os métodos para redirecionar o extermínio de célula alvo num paciente, o paciente foi diagnosticado com uma doença ou distúrbio autoimune e a célula alvo é uma célula do sistema imunológico que expressa AD de CD45. Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula B. Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula T. Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula T de memória. Em algumas modalidades, a célula alvo expressa CD45. Em algumas modalidades, a célula alvo expressa CD45RO.

[0549] Numa modalidade dos métodos para exterminar uma célula

alvo num paciente ou os métodos para redirecionar o extermínio de célula alvo num paciente, o paciente tem uma infecção, e a célula alvo é uma célula bacteriana (por exemplo, tuberculose, varíola e antrax), uma célula de um parasita (por exemplo, malaria ou leishmaniose), uma célula fúngica, um mofo, um micoplasma ou uma célula infectada com um vírus (por exemplo, HIV, hepatite b, raiva, vírus Nipah, vírus do Nilo Ocidental, um vírus da meningite ou CMV). Assim, em algumas modalidades, os métodos fornecidos no presente documento tratam uma infecção.

[0550] Numa modalidade, os métodos descritos no presente documento são úteis para preparar ou condicionar um paciente para transplante de medula óssea (BMT) ou transplante de célula-tronco hematopoiética (HSCT). Assim, em algumas modalidades, os métodos para exterminar uma célula alvo num paciente ou os métodos para redirecionar o extermínio de célula alvo num paciente fornecidos no presente documento condicionam um indivíduo para BMT ou HSCT. Em algumas modalidades, os métodos fornecidos no presente documento condicionam um indivíduo para HSCT. Em algumas modalidades, o HSCT é HSCT autólogo. Em algumas modalidades, os métodos para condicionar um paciente divulgados no presente documento não compreendem quimioterapia em alta dose ou irradiação corporal total (TBI). Em algumas modalidades, os métodos para condicionamento divulgados no presente documento compreendem quimioterapia de intensidade reduzida. Em algumas modalidades, os métodos para condicionamento divulgados no presente documento compreendem irradiação corporal total. Em algumas modalidades, o paciente tem mais de 65 anos de idade. Em algumas modalidades, o paciente tem câncer. Em algumas modalidades, o paciente tem um câncer hematológico. Em algumas modalidades, o paciente tem um câncer hematológico recidivo. Em algumas modalidades, o câncer hematológico é leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crônica (CLL) ou mieloma múltiplo (MM). Em algumas modalidades, o paciente tem uma doença ou distúrbio autoimune. Em algumas

modalidades, a doença ou distúrbio autoimune é diabetes Tipo I, esclerose múltipla, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal (IBD), doença de Crohn ou ulcerativa.

[0551] Em diversas modalidades, a administração das células de adaptador e/ou receptor de antígeno quimérico é intravenosa, embora outras vias, tal como intra-arterial, intramuscular, local ou outra via aceitável, possam ser usadas para um dado cenário de tratamento.

[0552] São também fornecidas no presente documento composições terapêuticas úteis para praticar métodos terapêuticos descritos no presente documento. Numa modalidade, as composições terapêuticas fornecidas no presente documento contêm um carreador fisiologicamente tolerável juntamente com pelo menos uma espécie de adaptador, conforme descrito no presente documento, dissolvido ou disperso no mesmo como um ingrediente ativo. Em outra modalidade, as composições terapêuticas fornecidas no presente documento contêm um carreador fisiologicamente tolerável juntamente com pelo menos uma espécie de uma célula de CAR, conforme descrito no presente documento, dissolvido ou disperso no mesmo como um ingrediente ativo. Numa modalidade preferencial, a composição terapêutica não é imunogênica quando administrada a um paciente humano para propósitos terapêuticos.

[0553] A preparação de uma composição farmacológica que contém ingredientes ativos dissolvidos ou dispersos na mesma é bem entendida na técnica. Tipicamente tais composições são preparadas como injetáveis estéreis como soluções ou suspensões líquidas, aquosas ou não aquosas. Entretanto, formas sólidas adequadas para solução, ou suspensões, em líquido antes do uso podem ser também preparadas. A preparação pode ser também emulsificada. Assim, uma composição contendo adaptador pode assumir a forma de soluções, suspensões, tabletes, cápsulas, formulações de liberação prolongada ou pós, ou outras formas composicionais. Em algumas modalidades, as composições de adaptador são formuladas para garantir ou

otimizar a distribuição in vivo, por exemplo, a barreira sangue-cérebro (BBB) exclui muitos compostos altamente hidrofílicos e, se assim for desejado, as composições são preparadas de modo a aumentar a transferência através da BBB, por exemplo, por formulação em lipossomas. Para métodos para fabricar lipossomas, consultar, por exemplo, as Patentes U.S. nos 4.522.811, 5.374.548 e 5.399.331. Os lipossomas podem compreender uma ou mais porções químicas que são seletivamente transportadas para células ou órgãos específicos, assim, aumentando a distribuição de fármaco alvejada (consultar, por exemplo, Ranade, Clin. Pharmacol. 29: 685 (1989)).

[0554] O adaptador (e/ou célula de CAR) pode ser misturado a outros ingredientes ativos e/ou excipientes que são farmaceuticamente aceitáveis e compatíveis com o ingrediente ativo e em quantidades adequadas para uso em métodos terapêuticos descritos no presente documento. Os excipientes adequados são, por exemplo, água, solução salina, dextrose, glicerol, etanol ou similares, e combinações dos mesmos. Adicionalmente, se for desejado, a composição pode conter quantidades menores de substâncias auxiliares, tais como agentes umectantes ou emulsificantes, agentes de tamponamento de pH e outras substâncias auxiliares conhecidas na técnica, que aumentam a efetividade do ingrediente ativo.

[0555] As formulações de adaptador terapêuticas podem incluir sais farmaceuticamente aceitáveis dos componentes nas mesmas. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de adição ácidos (formados com os grupos amino livres do polipeptídeo) que são formados com ácidos inorgânicos, tais como, por exemplo, ácidos clorídrico ou fosfórico, ou tais ácidos orgânicos, como acético, tartárico, mandélico e outros sais farmaceuticamente aceitáveis conhecidos na técnica. Os sais formados com os grupos carboxila livres podem ser também derivados de bases inorgânicas, tais como, por exemplo, hidróxidos de sódio, potássio, amônio, cálcio ou ferro, e tais bases orgânicas como isopropilamina, trimetilamina, 2-etilamino etanol, histidina, procaína e outros sais derivados de bases inorgânicas conhecidas na técnica.

[0556] Carreadores fisiologicamente toleráveis são conhecidos na técnica. Os exemplos de carreadores líquidos são soluções aquosas estéreis que não contêm materiais adicionalmente aos ingredientes ativos e água ou contêm um tampão, tal como fosfato de sódio em valor de pH fisiológico, solução salina fisiológica ou ambos, tal como solução salina tamponada com fosfato. Além disso, os carreadores aquosos podem conter mais de um sal de tampão, assim como sais tais como cloretos de sódio e potássio, dextrose, propilenoglicol, polietilenoglicol e outros solutos.

[0557] As composições líquidas também podem conter fases líquidas adicionalmente a e à exclusão de água. Os exemplos de tais fases líquidas adicionais são glicerina, óleos vegetais, tal como óleo de semente de algodão, ésteres orgânicos, tal como oleato de etila, e emulsões de água-óleo.

[0558] Numa modalidade, uma composição terapêutica contêm um adaptador, tipicamente numa quantidade de pelo menos 0,1 por cento em peso de adaptador por peso de composição terapêutica total. Uma porcentagem em peso é uma razão em peso de adaptador por composição total. Assim, por exemplo, 0,1 por cento em peso é 0,1 grama de adaptador por 100 gramas de composição total.

[0559] As composições terapêuticas contendo adaptador contêm cerca de 10 microgramas (μg) por mililitro (ml) a cerca de 100 miligramas (mg) por ml de adaptador como ingrediente ativo por volume de composição e, mais preferencialmente, contém cerca de 1 mg/ml a cerca de 10 mg/ml (isto é, cerca de 0,1 a 1 por cento em peso).

[0560] As faixas de dosagem para a administração do adaptador são aquelas grandes o suficiente para produzir o efeito desejado em que os sintomas da doença mediados pela molécula alvo são atenuados. A dosagem não deve ser tão grande que cause efeitos colaterais adversos, tais como sintomas de hiperviscosidade, edema pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva e outros efeitos colaterais adversos conhecidos na técnica. De modo geral, a dosagem variará com a idade, condição, sexo e extensão da

doença no paciente e pode ser determinada por um profissional versado na técnica. A dosagem pode ser ajustada pelo médico individual no caso de qualquer complicação.

[0561] O adaptador pode ser administrado por via parenteral por injeção ou por infusão gradual ao longo do tempo. Embora a molécula alva possa ser tipicamente acessada no corpo por administração sistêmica e, portanto, mais frequentemente tratada por administração intravenosa de composições terapêuticas, são contemplados outros tecidos e meios de distribuição em que há uma probabilidade de que o tecido alvejado contenha a molécula alvo. Assim, o adaptador pode ser administrado por via intravenosa, por via intraperitoneal, por via intramuscular, por via subcutânea, intracavidade, por via transdérmica e pode ser distribuído por meios peristálticos. O adaptador pode ser também distribuído por aerossol às vias aéreas e pulmões.

[0562] As composições terapêuticas contendo um adaptador podem ser administradas convencionalmente por via intravenosa, como por injeção de uma dose unitária, por exemplo. O termo “dose unitária”, quando usado em referência a uma composição terapêutica fornecida no presente documento, refere-se a unidades fisicamente distintas adequadas como dosagem unitária para o indivíduo, em que cada unidade contém uma quantidade predeterminada de material ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação ao diluente necessário; por exemplo, carreador ou veículo. Numa modalidade específica, as composições terapêuticas contendo um adaptador são administradas por via subcutânea.

[0563] Em algumas modalidades, o adaptador é administrado de uma maneira compatível com a formulação de dosagem e numa quantidade terapeuticamente eficaz. A quantidade a ser administrada depende do indivíduo a ser tratado, capacidade do sistema do indivíduo de utilizar o ingrediente ativo e grau de efeito terapêutico desejado. As quantidades exatas de ingrediente ativo que precisam ser administradas dependem do discernimento do profissional e são peculiares para cada indivíduo. Entretanto, as faixas de

dosagem adequadas para aplicação sistêmica são divulgadas no presente documento e dependem da via de administração. Os regimes adequados para administração são também viáveis, mas são tipificados por uma administração inicial seguida por doses repetidas em intervalos de uma ou mais horas por uma injeção subsequente ou outra administração. Alternativamente, é contemplada infusão intravenosa contínua suficiente para manter as concentrações no sangue nas faixas especificadas para terapias in vivo.

[0564] O adaptador compreende composições que são formuladas, dosadas e administradas de uma forma consistente com a boa prática médica. Os fatores para consideração neste contexto incluem o distúrbio particular que é tratado, o mamífero particular que é tratado, a condição clínica do paciente individual, a causa do distúrbio, o sítio de distribuição do agente, o método de administração, o cronograma de administração e outros fatores conhecidos pelos profissionais da área médica. As faixas de dosagem para a administração do adaptador são aquelas grandes o suficiente para produzir o efeito desejado em que os sintomas da doença mediados pela molécula alvo são atenuados. A dosagem não deve ser tão grande que cause efeitos colaterais adversos, tais como sintomas de hiperviscosidade, edema pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva e outros efeitos colaterais adversos conhecidos na técnica. De modo geral, a dosagem variará com a idade, condição, sexo e extensão da doença no paciente e pode ser determinada por um profissional versado na técnica. A dosagem pode ser ajustada pelo médico individual no caso de qualquer complicação.

[0565] O cronograma de dosagem e as quantidades eficazes para usos terapêuticos e profiláticos, isto é, o “regime de dosagem”, dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a causa, estágio e gravidade da doença ou distúrbio, a saúde, estado físico, idade do mamífero que é tratado e o sítio e modo da distribuição do adaptador. A eficácia terapêutica e a toxicidade do complexo e a formação podem ser determinados por procedimentos farmacêuticos, farmacológicos e toxicológicos padrão em culturas celulares ou

animais experimentais. Os dados obtidos a partir destes procedimentos podem ser similarmente usados na formulação de uma faixa de dosagens para uso humano. Além disso, o índice terapêutico (isto é, a dose terapeuticamente eficaz em 50 por cento da população dividida pela dose letal para 50 por cento da população (ED50/LD50)) pode ser prontamente determinada usando procedimentos conhecidos. A dosagem está, de preferência, dentro de uma faixa de concentrações que inclui o ED50 com pouca ou nenhuma toxicidade e pode variar dentro desta faixa dependendo da forma de dosagem empregada, sensibilidade do paciente e da via de administração.

[0566] O regime de dosagem também considera os parâmetros farmacocinéticos conhecidos na técnica, tal como, taxa de absorção de fármaco, biodisponibilidade, metabolismo e eliminação (consultar, por exemplo, Hidalgo-Aragones, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 58: 611-617 (1996); Gröning et al., Pharmazie 51: 337-341 (1996); Fotherby, Contraception 54: 59-69 (1996); e Johnson et al., J. Pharm. Sei. 84: 1144-1146 (1995)). Está bem dentro do estado da técnica para o médico determinar o regime de dosagem para cada indivíduo que é tratado. Além disso, administrações únicas ou múltiplas de composições de adaptador podem ser realizadas dependendo da dosagem e frequência conforme necessário e tolerado pelo indivíduo. A duração de tratamento profilático e terapêutico variará dependendo da doença ou afecção particular que é tratada. Algumas doenças são receptivas a tratamento agudo, enquanto outras exigem terapia crônica a longo prazo. O adaptador pode ser administrado em série ou simultaneamente com o agente terapêutico adicional.

[0567] Em algumas modalidades, o adaptador é administrado a cerca de 1 mg/kg a cerca de 50 mg/kg, cerca de 1 mg/kg a cerca de 25 mg/kg, cerca de 1 mg/kg a cerca de 20 mg/kg, cerca de 1 mg/kg a cerca de 15 mg/kg, cerca de 1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg ou cerca de 1 mg/kg a cerca de 5 mg/kg.

[0568] Em outra modalidade, um adaptador é administrado em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

[0569] Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador, tal como uma proteína de fusão adaptadora, pode ser uma quantidade de modo que, quando administrada numa composição fisiologicamente tolerável, seja suficiente para atingir uma concentração plasmática de cerca de 0,1 micrograma (μg) por mililitro (ml) a cerca de 100 μg/ml, de preferência, de cerca de 1 μg/ml a cerca de 5 μg/ml e usualmente cerca de 5 μg/ml. Dito de outro modo, a dosagem pode variar de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 300 mg/kg, de preferência, de cerca de 0,2 mg/kg a cerca de 200 mg/kg, com máxima preferência, de cerca de 0,5 mg/kg a cerca de 20 mg/kg, em uma ou mais administrações de dose diárias, por um ou diversos dias.

[0570] Numa modalidade, a doença ou distúrbio é uma doença ou distúrbio do sistema imunológico, tal como inflamação ou uma doença autoimune.

[0571] As células que expressam um CAR fornecido no presente documento podem ser administradas sozinhas ou como uma composição farmacêutica em combinação com diluentes e/ou com outros componentes, tais como produtos quimioterápicos, anticorpos, citocinas ou populações de células. As composições fornecidas no presente documento são, de preferência, formuladas para administração intravenosa que pode ser administrada uma ou mais vezes.

[0572] As células T modificadas com CAR podem também servir como um tipo de vacina para imunização ex vivo e/ou terapia in vivo num mamífero. De preferência, o mamífero é um ser humano.

[0573] Os cânceres que podem ser tratados com o adaptador ou células de CAR incluem tumores que não são vascularizados ou não ainda substancialmente vascularizados, assim como tumores vascularizados. Os cânceres podem compreender tumores não sólidos (tais como tumores hematológicos, por exemplo, leucemias e linfomas) ou podem compreender tumores sólidos. Os tipos de cânceres a serem tratados com o adaptador incluem, porém sem limitação, carcinoma, blastoma e sarcoma, e certas

malignidades leucêmicas ou linfoides, tumores benignos e malignos e malignidades, por exemplo, sarcomas, carcinomas e melanomas. Tumores/cânceres em adulto e tumores/cânceres pediátricos estão também incluídos.

[0574] Os exemplos de tumores sólidos, tais como sarcomas e carcinomas, incluem fibrossarcoma, mixossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, osteossarcoma e outros sarcomas, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma, carcinoma de cólon, malignidade linfoide, câncer pancreático, câncer de mama, cânceres de pulmão, câncer ovariano, câncer de próstata, carcinoma hepatocelular, carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula basal, adenocarcinoma, carcinoma de glândula sudorípara, carcinoma medular da tireoide, carcinoma papilar da tireoide, feocromocitomas, carcinoma de glândula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, carcinoma medulares, carcinoma broncogênicos, carcinoma de célula renal, hepatoma, carcinoma do duto biliar, coriocarcinoma, tumor de Wilms, câncer cervical, tumor testicular, seminoma, carcinoma da bexiga, melanoma e tumores do CNS (tal como um glioma (tal como glioma do tronco cerebral e gliomas mistos), glioblastoma (também conhecido como glioblastoma multiforme), astrocitoma, linfoma do CNS, germinoma, meduloblastoma, craniofariogioma de Schwannoma, ependimoma, pineaioma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, menangioma, neuroblastoma, retinoblastoma e metástases cerebrais). Em algumas modalidades, o tumor sólido é câncer de mama. Em algumas modalidades, o tumor sólido é câncer de ovário.

[0575] Em outra modalidade, os Adaptaores e/ou células de CAR descritos no presente documento são úteis para tratar um paciente que tem cânceres hematológicos. Os exemplos de cânceres hematológicos (ou hematogênicos) incluem leucemias, incluindo leuceminas agudas (tal como leucemia linfocítica crônica, leucemia mielocítica aguda, leucemia mielógena aguda e mieloblastos, promieiocítica, mielomonocítica, monocítica e

eritroleucemia), leucemias crônicas (tal como leucemia mielocítica crônica (granulocítica), leucemia mielógena crônica e leucemia linfocítica crônica), policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin (formas indolentes e de alto grau), mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplástica, leucemina de célula pilosa e mielodisplasia. Exemplos adicionais de cânceres hematológicos (ou hematogênicos) incluem leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crônica (CLL) ou mieloma múltiplo (MM). Em algumas modalidades, o câncer hematológico (ou hematogênico) é AML. Em algumas modalidades, o câncer hematológico (ou hematogênico) é CLL. Em algumas modalidades, o câncer hematológico (ou hematogênico) é MM.

[0576] Numa modalidade, a porção de domínio de ligação de determinante antigênico do adaptador e/ou CAR é projetada para tratar um câncer particular. Os cânceres que podem ser tratados incluem tumores que não são vascularizados ou não ainda substancialmente vascularizados, assim como tumores vascularizados. Os cânceres podem compreender tumores não sólidos (tais como tumores hematológicos, por exemplo, leucemias e linfomas) ou podem compreender tumores sólidos. Os tipos de cânceres a serem tratados com os CARs incluem, porém sem limitação, carcinoma, blastoma e sarcoma, e certas malignidades leucêmicas ou linfoides, tumores benignos e malignos e malignidades, por exemplo, sarcomas, carcinomas e melanomas. Tumores/cânceres em adulto e tumores/cânceres pediátricos estão também incluídos.

[0577] Os exemplos de cânceres hematológicos (ou hematogênicos) incluem leucemias, incluindo leucemias agudas (tal como leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia mielógena aguda e mieloblastos, promielocítica, mielomonocítica, monocítica e eritroleucemia), leucemias crônicas (tal como leucemia mielocítica crônica (granulocítica), leucemia mielógena crônica e leucemia linfocítica crônica), policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin (formas

indolente e de alto grau), mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplástica, leucemia de célula pilosa e mielodisplasia. Exemplos adicionais de cânceres hematológicos (ou hematogênicos) incluem leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crônica (CLL) ou mieloma múltiplo (MM). Em algumas modalidades, o câncer hematológico (ou hematogênico) é AML. Em algumas modalidades, o câncer hematológico (ou hematogênico) é CLL. Em algumas modalidades, o câncer hematológico (ou hematogênico) é MM.

[0578] Os exemplos de tumores sólidos, tais como sarcomas e carcinomas, incluem fibrossarcoma, mixossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, osteossarcoma e outros sarcomas, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma, carcinoma de cólon, malignidade linfoide, câncer pancreático, câncer de mama, cânceres de pulmão, câncer ovariano, câncer de próstata, carcinoma hepatocelular, carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula basal, adenocarcinoma, carcinoma de glândula sudorípara, carcinoma medular da tireoide, carcinoma papilar da tireoide, feocromocitomas, carcinoma da glândula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, carcinoma medular, carcinoma broncogênico, carcinoma de célula renal, hepatoma, carcinoma do duto biliar, coriocarcinoma, tumor de Wilms, câncer cervical, tumor testicular, seminoma, carcinoma de bexiga, melanoma e tumores do CNS (tal como um glioma (tal como glioma do tronco cerebral e gliomas mistos), glioblastoma (também conhecido como glioblastoma multiforme), astrocitoma, linfoma do CNS, germinoma, meduloblastoma, Schwannoma, craniofariogioma, ependimoma, pineaioma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, menangioma, neuroblastoma, retinoblastoma e metástases cerebrais).

[0579] Numa modalidade, os cânceres e doenças podem ser tratados usando os adaptadores ou células de CAR que têm como alvo CD19, CD20, CD22 e ROR1. Em uma modalidade específica, o CAR, o adaptador e/ou a combinação de CAR/adaptador tem como alvo CD22 e são usados para

tratar linfoma de célula B. Em outra modalidade, o CAR, o adaptador e/ou a combinação de CAR/adaptador tem como alvo CD19 e são usados para tratar cânceres e distúrbios, incluindo, porém sem limitação, ALL pré-B (indicação pediátrica), ALL em adulto, linfoma de células do manto, linfoma de células B grandes difuso e recuperação após transplante de medula óssea alogênico. Em outra modalidade, o CAR, o adaptador e/ou a combinação de CAR/adaptador tem como alvo CS1 e são usados para tratar mieloma múltiplo. Em outra modalidade, o CAR, o adaptador e/ou a combinação de CAR/adaptador tem como alvo BCMA e são usados para tratar mieloma múltiplo. Em outra modalidade, o CAR, o adaptador e/ou a combinação de CAR/adaptador tem como alvo CS1 e BCMA e são usados para tratar mieloma múltiplo.

[0580] "Doenças associadas a célula B", conforme usado no presente documento, incluem imunodeficiências de célula B, doenças autoimunes e/ou proliferação celular excessiva/descontrolada associada a células B (incluindo linfomas e/ou leucemias). Os exemplos de tais doenças, em que os CARs, os Adaptadores e/ou as combinações de CAR/adaptador fornecidos no presente documento podem ser usados para abordagens terapêuticas, incluem, porém sem limitação: lúpus eritematoso sistêmico (SLE), diabetes, artrite reumatoide (RA), artrite reativa, esclerose múltipla (MS), pênfigo vulgar, doença celíaca, doença de Crohn, doença inflamatória intestinal, colite ulcerativa, doença autoimune da tireoide, agamaglobulinemia ligada ao X, leucemia linfoblástica aguda pré-B, lúpus eritematoso sistêmico, imunodeficiência variável comum, leucemia linfocítica crônica, doenças associadas com a deficiência de IgA seletiva e/ou deficiência de subclasse IgG, linfomas de linhagem B (linfoma de Hodgkin e/ou linfoma não Hodgkin), imunodeficiência com timoma, hipogamaglobulinemia transiente e/ou síndrome de hiper IgM, bem como doenças de célula B mediadas viralmente, tal como doença linfoproliferativa mediada por EBV e infecções crônicas nas quais as células B participar na fisiopatologia.

[0581] Numa modalidade, o CAR, o adaptador e/ou a combinação

de CAR/adaptador são projetados para ter como alvo mesotelina para tratar mesotelioma, câncer pancreático, câncer ovariano e outros cânceres que expressam mesotelina conhecidos na técnica. Numa modalidade, o CAR, o adaptador e/ou a combinação de CAR/adaptador são projetados para ter como alvo CD33/IL3Ra para tratar leucemia mielógena aguda e outros cânceres que expressam CD33/IL3Ra conhecidos na técnica. Numa modalidade, o CAR, o adaptador e/ou a combinação de CAR/adaptador são projetados para ter como alvo c-Met para tratar câncer de mama triplo negativo, câncer de pulmão de células não pequenas e outros cânceres que expressam c-Met conhecidos na técnica. Numa modalidade, o CAR, o adaptador e/ou a combinação de CAR/adaptador são projetados para ter como alvo PSMA para tratar câncer de próstata e outros cânceres que expressam PSMA na técnica. Numa modalidade, o CAR, o adaptador e/ou a combinação de CAR/adaptador são projetados para ter como alvo Glicolipídio F77 para tratar câncer de próstata e outros cânceres que expressam Glicolipídio F77conhecidos na técnica. Numa modalidade, o CAR, o adaptador e/ou a combinação de CAR/adaptador são projetados para ter alvo EGFRvIII para tratar gliobastoma e outros cânceres que expressam EGFRvIII conhecidos na técnica. Numa modalidade, o CAR, o adaptador e/ou a combinação de CAR/adaptador são projetados para ter alvo GD2 para tratar neuroblastoma, melanoma e outros cânceres que expressam GD2 conhecidos na técnica. Numa modalidade, o CAR, o adaptador e/ou a combinação de CAR/adaptador são projetados para ter como alvo NY-ESO-1 para tratar mieloma, sarcoma, melanoma e outros cânceres que expressam NY-ESO-1 conhecidos na técnica. Numa modalidade, CAR, o adaptador e/ou a combinação de CAR/adaptador podem ser projetados para ter como alvo MAGEA3 para tratar mieloma, sarcoma, melanoma e outros cânceres que expressam MAGEA3 conhecidos na técnica. Entretanto, a invenção não deve ser interpretada como sendo limitada somente aos alvos de antígeno e doenças divulgados no presente documento. Pelo contrário, a invenção deve ser interpretada de forma a incluir qualquer alvo antigênico que esteja

associado a uma doença, em que um CAR, um adaptador e/ou uma combinação de CAR/adaptador pode ser usado para tratar a doença.

[0582] Numa modalidade preferencial, o CAR é expresso numa célula T e fornece um método para tratar ou prevenir câncer, que compreende a administração de células hospedeiras que expressam CAR a um pacietne com câncer, em que a célula cancerosa expressa um antígeno tumoral em sua superfície, e em que o adaptador se liga especificamente ao antígeno alvo. Os determinantes antigênicos alvo exemplificativos ao quais o adaptador e CAR se ligam incluem, porém sem limitação, BCMA, CS1, CD19, CD123, TSLPR e CD267. Em algumas modalidades, o CAR é expresso numa célula T e fornece um método para tratar mieloma múltiplo, compreendendo a administração de células hospedeiras que expressam CAR a um paciente com mieloma múltiplo, em que a célula tumoral expressa BCMA e/ou CS1 em sua superfície e em que o adaptador se liga especificamente a BCMA, CS1 ou BCMA e CS1.

[0583] Artigos de manufatura, incluindo kits contendo o adaptador, célula de CAR e/ou composições de célula de CAR/adaptador, são fornecidos no presente documento. O artigo de manufatura pode compreender um recipiente e uma identificação ou bula em ou associada ao recipiente. Os recipientes adequados incluem, por exemplo, garrafas, frascos ou seringas. Os recipientes podem ser formados a partir de uma variedade de materiais, tal como vidro ou plástico. O recipiente retém um ou mais adaptadores, células de CAR, ácidos nucleicos que codificam adaptador e/ou vetores ou células hospedeiras da presente divulgação. A etiqueta ou bula pode incluir orientações para administrar o adaptador, célula de CAR e/ou composições de célula de CAR/adaptador a um paciente. Tais kits têm usos que incluem, porém sem limitação, aplicações terapêuticas do adaptador, célula de CAR e/ou composições de CAR/adaptador.

XI. OUTRAS COMPOSIÇÕES E MÉTODOS QUE USAM AS MESMAS

[0584] Em algumas modalidades, a divulgação fornece:

[1.] uma célula efetora imune manipulada que compreende

a) um receptor de antígeno quimérico (CAR) que compreende (1) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga especificamente a um determinante antigênico CD45 humano (AD), (2) um domínio transmembranar e (3) um domínio intracelular; e

b) uma modificação genética que elimina a expressão do AD de CD45 humano na célula manipulada,

em que a célula manipulada é capaz de direcionar uma resposta imune a uma célula que expressa AD de CD45 num ensaio in vitro, e em que a célula manipulada não expressa o AD de CD45;

[2.] a célula manipulada de acordo com [1], em que a resposta imune é exterminar a célula que expressa AD de CD45;

[3.] a célula manipulada de acordo com [1] ou [2], em que o AD de CD45 está presente na isoforma de CD45R0 humano, mas não nas isoformas de CD45RA, CD45RAB ou CD45RABC humano;

[4.] a célula manipulada de acordo com [1] ou [2], em que o AD de CD45 está presente na isoforma de CD45RA humano, mas não na isoforma de CD45R0 humano;

[5.] a célula manipulada de acordo com [1] ou [2], em que o AD de CD45 está presente nas isoformas de CD45R0 e CD45RABC humano;

[6.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [5], em que o ADBD compete com o anticorpo de UCHL-1, A6 ou ODP4 pela ligação ao AD de CD45 num ensaio de ligação in vitro;

[7.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [5], em que o ADBD compete com o anticorpo de 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 ou MT2 pela ligação ao AD de CD45 num ensaio de ligação in vitro;

[8.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [7], em que a modificação genética é uma deleção, inserção ou substituição num gene ou fragmento do mesmo que codifica o AD de CD45 humano;

[9.] a célula manipulada de acordo com [8], em que a modificação

genética é uma deleção, inserção ou substituição que elimina a expressão de CD45 humano;

[10.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [9], em que a modificação genética é uma substituição de um gene ou fragmento do mesmo que codifica o AD de CD45 com uma sequência de nucleotídeos que codifica um homólogo, variante ou derivado de CD45 humano, em que o homólogo, variante ou derivado codificado não compreende o AD de CD45 humano;

[11.] a célula manipulada de acordo com [10], em que o homólogo é um CD45 de primata não humano;

[12.] a célula manipulada de acordo com [10], em que a variante é de ocorrência natural;

[13.] a célula manipulada de acordo com [10] ou [12], em que a variante ou derivado é capaz de sinalização;

[14.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [13], em que o ADBD compreende um fragmento variável de cadeia única (scFv);

[15.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [13], em que o ADBD compreende um domínio de ligação de arcabouço alternativo (ASBD);

[16.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [13], em que o ADBD compreende um domínio D;

[17.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [16], em que o CAR compreende 2 ou mais ADBDs;

[18.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [16], em que o CAR compreende 2 ADBDs;

[19.] a célula manipulada de [18], em que o CAR compreende um ASBD e um scFv;

[20.] a célula manipulada de [18], em que o CAR compreende um domínio D e um scFv;

[21.] a célula manipulada de [18], em que o CAR compreende 2 ASBDs;

[22.] a célula manipulada de [18], em que o CAR compreende 2 domínios D;

[23.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [16], em que o CAR compreende 2 scFvs;

[24.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [16], em que o CAR compreende 2 ASBDs;

[25.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [16], em que o CAR compreende 3, 4 ou 5 ASBDs;

[26.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [16], em que o CAR compreende 2 domínios D;

[27.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [16], em que o CAR compreende 3, 4 ou 5 domínios D;

[28.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [17] a [27], em que pelo menos um ADBD se liga especificamente a um determinante antigênico de AFP, BCMA, CS1, CD123, CD19, CD20, CD22 ou CD137;

[29.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [17] a [27], em que pelo menos um ADBD se liga especificamente a p26 de AFP ou uma variante do mesmo (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 ou 1123);

[30.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [17] a [27], em que pelo menos um ADBD compreende uma sequência selecionada dentre SEQ ID NO: 841-984;

[31.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [30], em que o domínio intracelular de CAR é um domínio de sinalização;

[32.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [31], em que o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização primário;

[33.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [32], em que o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização primário de CD3ζ;

[34.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [33], em que o domínio intracelular de CAR compreende, ainda, um domínio de sinalização coestimulante;

[35.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [34], em que o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização coestimulante selecionado dentre: CD28, 41BB, CD27 e CD134;

[36.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [34], em que o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização coestimulante de 41BB;

[37.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [36], em que o efetor imune é uma célula T;

[38.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [36], em que a célula efetora imune é uma célula NK;

[39.] um método para exterminar uma célula alvo que compreende colocar a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [38] em contato com a célula alvo, em que a célula alvo expressa CD45 humano;

[40.] o método de acordo com [39], em que a célula alvo expressa a isoforma de CD45R0 humano ou de CD45RA humano;

[41.] um método para proporcionar uma resposta imune a uma célula alvo que compreende colocar a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [38] em contato com a célula alvo, em que a célula alvo expressa CD45 humano;

[42.] o método de acordo com [41], em que a célula alvo expressa a isoforma de CD45R0 humano ou de CD45RA humano;

[43.] o método de acordo com qualquer um dentre [39] a [42], em que o contato é realizado in vitro;

[44.] o método de acordo com qualquer um dentre [39] a [42], em

que o contato é realizado in vivo;

[45.] o método de acordo com qualquer um dentre [39] a [42], em que o contato é realizado ex vivo;

[46.] um método para direcionar uma resposta imune a uma célula alvo num indivíduo que compreende administrar ao indivíduo, que necessita do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] ou [38];

[47.] um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo que compreende administrar ao indivíduo, que necessita do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [38];

[48.] um método para depletar linfócitos que compreende administrar a um indivíduo, que necessita do mesmo, uma quantidade eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [38];

[49.] um método para depletar a célula T de memória que compreende administrar a um indivíduo, que necessita do mesmo, uma quantidade eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [38];

[50.] o método de acordo com [49], em que o AD de CD45 é um AD específico para CD45RO;

[51.] um método para tratar uma doença ou distúrbio autoimune que compreende administrar a um indivíduo, que necessita do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [38];

[52.] o método de acordo com [51], em que o AD de CD45 é um AD específico para CD45RO;

[53.] o método de acordo com [51] ou [52], em que a doença ou distúrbio autoimune é diabetes Tipo I, esclerose sistêmica, esclerose múltipla, artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, psoríase, doença inflamatória

intestinal (IBD), doença de Crohn, colite ulcerativa ou alopecia areata;

[54.] um método para condicionar um indivíduo para transplante que compreende administrar ao indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [38];

[55.] o método de acordo com [54], em que o transplante é transplante de medula óssea (BMT);

[56.] o método de acordo com [54], em que o transplante é transplante de célula-tronco hematopoiética (HSCT);

[57.] o método de acordo com qualquer um dentre [54] a [56], em que o transplante é transplante autólogo;

[58.] o método de acordo com qualquer um dentre [54] a [56], em que o transplante é transplante alogeneico;

[59.] o método de acordo com qualquer um dentre [54] a [58], em que o indivíduo tem câncer hematológico;

[60.] o método de acordo com qualquer um dentre [54] a [59], em que o indivíduo tem câncer hematológico recidivo;

[61.] um método para tratar um câncer hematológico que compreende administrar a um indivíduo, que necessita do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [1] a [38];

[62.] o método de acordo com qualquer um dentre [59] a [61], em que o câncer hematológico é selecionado a partir de: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplástica, leucemia de célula capilar e mielodisplasia;

[63.] o método de acordo com qualquer um dentre [59] a [61], em que o câncer hematológico é AML, CLL ou mieloma múltiplo;

[64.] uma célula efetora imune manipulada que compreende

a) um receptor de antígeno quimérico (CAR) que compreende (1) um primeiro domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga

especificamente a um primeiro determinante antigênico (AD), (2) um domínio transmembranar e (3) um domínio intracelular; e

b) uma modificação genética que elimina a expressão de pelo menos um AD de CD45 humano na célula manipulada,

em que o primeiro AD não é o pelo menos um AD de CD45 humano, em que a célula manipulada usada em combinação com um adaptador é capaz de direcionar uma resposta imune a um AD de CD45 que expressa célula num ensaio in vitro, em que o adaptador compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao um AD de CD45 humano, e em que a célula manipulada não expressa o pelo menos um AD de CD45 humano;

[65.] a célula manipulada de acordo com [64], em que a resposta imune é exterminar a célula que expressa AD de CD45;

[66.] a célula manipulada de acordo com [64] ou [65], em que o pelo menos um AD de CD45 está presente na isoforma de CD45R0 humano, mas não nas isoformas de CD45RA, CD45RAB ou CD45RABC humano;

[67.] a célula manipulada de acordo com [64] ou [65], em que o pelo menos um AD de CD45 está presente na isoforma de CD45RA humano, mas não na isoforma de CD45R0 humano;

[68.] a célula manipulada de acordo com [64] ou [65], em que o pelo menos um AD de CD45 está presente nas isoformas de CD45R0 e CD45RABC humano;

[69.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [68], em que o segundo ADBD compete com o anticorpo de UCHL-1, A6 ou ODP4 pela ligação ao AD de CD45 num ensaio de ligação in vitro;

[70.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [68], em que o segundo ADBD compete com o anticorpo de 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 ou MT2 pela ligação ao AD de CD45 num ensaio de ligação in vitro;

[71.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [70], em que a modificação genética é uma deleção, inserção ou substituição num gene ou fragmento do mesmo que codifica o AD de CD45 humano;

[72.] a célula manipulada de acordo com [71], em que a modificação genética é uma deleção, inserção ou substituição que elimina a expressão de CD45 humano;

[73.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [72], em que a modificação genética é uma substituição de um gene ou fragmento do mesmo que codifica o AD de CD45 com uma sequência de nucleotídeos que codifica um homólogo, variante ou derivado de CD45 humano, em que o homólogo, variante ou derivado codificado não compreende o AD de CD45 humano;

[74.] a célula manipulada de acordo com [73], em que o homólogo é um CD45 de primata não humano;

[75.] a célula manipulada de acordo com [73], em que a variante é de ocorrência natural;

[76.] a célula manipulada de acordo com [73] ou [75], em que a variante ou derivado é capaz de sinalização;

[77.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [76], em que o ADBD compreende um fragmento variável de cadeia única (scFv);

[78.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [76], em que o ADBD compreende um domínio de ligação de arcabouço alternativo (ASBD);

[79.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [76], em que o ADBD compreende um domínio D;

[80.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [79], em que o primeiro ADBD se liga especificamente a um determinante antigênico de AFP, BCMA, CS1, CD123, CD19, CD20, CD22 ou CD137;

[81.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [79], em que o primeiro ADBD se liga especificamente a p26 de AFP ou uma variante do mesmo (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121,

1122 ou 1123),

[82.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [79], em que o primeiro ADBD compreende uma sequência selecionada dentre SEQ ID NO: 841-984;

[83.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [82], em que o CAR compreende 2 ou mais ADBDs;

[84.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [82], em que o CAR compreende 2 ADBDs;

[85.] a célula manipulada de [84], em que o CAR compreende um ASBD e um scFv;

[86.] a célula manipulada de [84], em que o CAR compreende um domínio D e um scFv

[87.] a célula manipulada de [84], em que o CAR compreende 2 ASBDs;

[88.] a célula manipulada de [84], em que o CAR compreende 2 domínios D;

[89.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [82], em que o CAR compreende 2 scFvs;

[90.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [82], em que o CAR compreende 2 ASBDs;

[91.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [82], em que o CAR compreende 3, 4 ou 5 ASBDs;

[92.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [82], em que o CAR compreende 2 domínios D;

[93.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [82], em que o CAR compreende 3, 4 ou 5 domínios D;

[94.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [93], em que o domínio intracelular de CAR é um domínio de sinalização;

[95.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [94], em que o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de

sinalização primário;

[96.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [95], em que o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização primário de CD3ζ;

[97.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [96], em que o domínio intracelular de CAR compreende, ainda, um domínio de sinalização coestimulante;

[98.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [97], em que o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização coestimulante selecionado dentre: CD28, 41BB, CD27 e CD134;

[99.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [97], em que o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização coestimulante de 41BB;

[100.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [99], em que o efetor imune é uma célula T;

[101.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [99], em que a célula efetora imune é uma célula NK;

[102.] um método para exterminar uma célula alvo que compreende colocar a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [101] em contato com um adaptador e a célula alvo, em que a célula alvo expressa CD45, e em que o adaptador compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[103.] um método para proporcionar uma resposta imune a uma célula alvo que compreende colocar a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [101] em contato com um adaptador e o célula alvo, em que a célula alvo expressa CD45, e em que o adaptador compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[104.] o método de acordo com [102] ou [103], em que a célula alvo expressa a isoforma de CD45R0 humano ou de CD45RA humano;

[105.] um método para tratar câncer hematológico que compreende colocar a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [101] em contato com um adaptador e uma célula cancerosa, em que a célula cancerosa expressa CD45, e em que o adaptador compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[106.] o método de acordo com qualquer um dentre [102] a [106], em que o contato é realizado in vitro;

[107.] o método de acordo com qualquer um dentre [102] a [106], em que o contato é realizado in vivo;

[108.] o método de acordo com qualquer um dentre [102] a [106], em que o contato é realizado ex vivo;

[109.] um método para direcionar uma resposta imune a uma célula alvo num indivíduo que compreende

a) administrar ao indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [101]; e

b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[110.] um método para direcionar uma resposta imune a uma célula alvo num indivíduo que compreende administrar ao indivíduo, que necessita do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [101], em que se administrou ao indivíduo um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[111.] um método para direcionar uma resposta imune a uma célula alvo num indivíduo que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano, em que se administrou ao indivíduo a célula

manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [101];

[112.] um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo que compreende

a) administrar ao indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [101]; e

b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[113.] um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo que compreende administrar ao indivíduo, que necessita do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [101], em que se administrou ao indivíduo um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[114.] um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo que compreende administrar a um indivíduo, que necessita do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano, em que se administrou ao indivíduo a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [101];

[115.] um método para depletar linfócitos que compreende

a) administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [101]; e

b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se

liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[116.] um método para depletar linfócitos que compreende administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [101], em que se administrou ao indivíduo um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[117.] um método para depletar linfócitos que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano, em que se administrou ao indivíduo a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [101];

[118.] um método para depletar célula T de memória que compreende

a) administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [101]; e

b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[119.] um método para depletar célula T de memória que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano, em que se administrou ao indivíduo a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [101];

[120.] um método para depletar célula T de memória que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o

primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano, em que se administrou ao indivíduo a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [101];

[121.] o método de acordo com qualquer um dentre [118] a [120], em que o AD de CD45 humano é um AD específico para CD45RO;

[122.] um método para tratar uma doença ou distúrbio autoimune que compreende

a) administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [101]; e

b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[123.] um método para tratar uma doença ou distúrbio autoimune que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano, em que se administrou ao indivíduo a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [101];

[124.] um método para tratar uma doença ou distúrbio autoimune que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano, em que se administrou ao indivíduo a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [101];

[125.] o método de acordo com qualquer um dentre [122] a [124], em que o AD de CD45 humano é um AD específico para CD45RO;

[126.] o método de acordo com qualquer um dentre [124] ou [125], em que a doença ou distúrbio autoimune é diabetes Tipo I, esclerose sistêmica, esclerose múltipla, artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, psoríase, doença

inflamatória intestinal (IBD), doença de Crohn, colite ulcerativa ou alopecia areata;

[127.] um método para condicionar um indivíduo para transplante que compreende

a) administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [101]; e

b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[128.] um método para condicionar um indicíduo para transplante que compreende administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [101], em que se administrou ao indivíduo um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[129.] um método para condicionar um indivíduo para transplante que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano, em que se administrou ao indivíduo a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [101];

[130.] o método de acordo com qualquer um dentre [127] a [129], em que o transplante é transplante de medula óssea (BMT);

[131.] o método de acordo com qualquer um dentre [127] a [129], em que o transplante é transplante de célula-tronco hematopoiética (HSCT);

[132.] o método de acordo com qualquer um dentre [127] a [131], em que o transplante é transplante autólogo;

[133.] o método de acordo com qualquer um dentre [127] a [131], em que o transplante é transplante alogeneico;

[134.] o método de acordo com qualquer um dentre [127] a [133], em que o indivíduo tem câncer hematológico;

[135.] o método de acordo com qualquer um dentre [127] a [133], em que o indivíduo tem câncer hematológico recidivo;

[136.] um método para tratar um câncer hematológico que compreende

a) administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [101]; e

b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[137.] um método para tratar um câncer hematológico que compreende administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [101], em que se administrou ao indivíduo um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

[138.] um método para tratar um câncer hematológico que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano, em que se administrou ao indivíduo a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [64] a [101];

[139.] o método de acordo com qualquer um dentre [127] a [139], em que o câncer hematológico é selecionado a partir de: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplástica, leucemia de célula capilar e mielodisplasia;

[140.] o método de acordo com qualquer um dentre [127] a [139], em

que o câncer hematológico é AML, CLL ou mieloma múltiplo;

[141.] o método de acordo com qualquer um dentre [64] a [140], em que o AD de CD45 está presente na isoforma de CD45R0 humano, mas não nas isoformas de CD45RA, CD45RAB ou CD45RABC humano;

[142.] o método de acordo com qualquer um dentre [64] a [140], em que o AD de CD45 está presente na isoforma de CD45RA humano, mas não na isoforma de CD45R0 humano;

[143.] o método de acordo com qualquer um dentre [64] a [140], em que o AD de CD45 está presente nas isoformas de CD45R0 e CD45RABC humano;

[144.] o método de acordo com qualquer um dentre [64] a [143], em que o segundo ADBD compete com o anticorpo de UCHL-1, A6 ou ODP4 pela ligação ao AD de CD45 num ensaio de ligação in vitro;

[145.] o método de acordo com qualquer um dentre [64] a [143], em que o segundo ADBD compete com o anticorpo de 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 ou MT2 pela ligação ao AD de CD45 num ensaio de ligação in vitro;

[146.] uma célula efetora imune manipulada que compreende:

a) um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) dois ou mais domínios de ligação de determinante antigênico (ADBD) que compreende um primeiro ADBD que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e

b) uma modificação genética que elimina a expressão do primeiro AD na célula manipulada,

em que a célula manipulada não expressa o primeiro AD;

[147.] a célula manipulada de acordo com [146], em que o primeiro AD é um AD de CD45 humano;

[148.] a célula manipulada de acordo com [146] ou [147], em que o AD de CD45 está presente na isoforma de CD45R0 humano, mas não nas isoformas de CD45RA, CD45RAB ou CD45RABC humano;

[149.] a célula manipulada de acordo com [146] ou [147], em que o AD de CD45 está presente na isoforma de CD45RA humano, mas não na isoforma de CD45R0 humano;

[150.] a célula manipulada de acordo com [146] ou [147], em que o AD de CD45 está presente nas isoformas de CD45R0 e CD45RABC humano;

[151.] a célula manipulada de acordo com [146], em que o primeiro AD é um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano;

[152.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [151], em que os dois ou mais ADBDs se ligam aos ADs expressos na mesma célula alvo;

[153.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [151], em que os dois ou mais ADBDs se ligam aos ADs expressos em células alvo diferentes;

[154.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [153], em que a modificação genética é uma deleção, inserção ou substituição num gene ou fragmento do mesmo que codifica um polipeptídeo que compreende o primeiro AD;

[155.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [154], em que a modificação genética é uma substituição de um gene ou fragmento do mesmo que codifica um polipeptídeo que compreende o primeiro AD com uma sequência de nucleotídeos que codifica um homólogo, variante ou derivado do polipeptídeo que compreende o primeiro AD, em que o homólogo, variante ou derivado codificado não compreende o primeiro AD;

[156.] a célula manipulada de acordo com [155], em que o homólogo é um homólogo de primata não humano;

[157.] a célula manipulada de acordo com [155], em que a variante é de ocorrência natural;

[158.] a célula manipulada de acordo com [155] ou [157], em que a variante ou derivado é capaz de sinalização;

[159.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146]

a [158], em que o CAR compreende 2 ADBDs que se ligam a diferentes alvos;

[160.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [159], em que o CAR compreende 2 ADBDs que (a) são iguais, (b) se ligam ao mesmo AD, (c) se ligam a diferentes ADs do mesmo antígeno, (d) se ligam a diferentes ADs na mesma célula ou (e) se ligam a diferentes ADs em células diferentes;

[161.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [160], em que o primeiro ADBD se liga especificamente a um determinante antigênico de AFP, BCMA, CS1, CD123, CD19, CD20, CD22 ou CD137;

[162.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [160], em que o primeiro ADBD se liga especificamente a p26 de AFP ou uma variante do mesmo (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 ou 1123);

[163.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [160], em que o primeiro ADBD compreende uma sequência selecionada dentre SEQ ID NO: 841-984;

[164.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [163], em que o CAR se liga especificamente a um antígeno selecionado dentre: CD19, CD22, CD123, CS1, HER2, BCMA, TACI, BAFFR e PDL1;

[165.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [163], em que o CAR se liga especificamente a BCMA e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada dentre SEQ ID NO: 44-338 e 339;

[166.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [163], em que o CAR se liga especificamente a CD123 e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada dentre SEQ ID NO: 340-772 e 773;

[167.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [163], em que o CAR se liga especificamente a CD19 e opcionalmente em

que o CAR compreende uma sequência selecionada dentre SEQ ID NO: 1030-1058 e 1059;

[168.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [163], em que o CAR se liga especificamente a CD22 e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada dentre SEQ ID NO: 1060-1068 e 1069;

[169.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [163], em que o CAR se liga especificamente a CS1 e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada dentre SEQ ID NO: 780-794 e 796;

[170.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [163], em que o CAR se liga especificamente a PDL1 e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada dentre SEQ ID NO: 1010-1016, 1074-1078 e 1079;

[171.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [170], em que o CAR compreende 2 ADBDs;

[172.] a célula manipulada de [171], em que o CAR compreende um ASBD e um scFv;

[173.] a célula manipulada de [171], em que o CAR compreende um domínio D e um scFv

[174.] a célula manipulada de [171], em que o CAR compreende 2 ASBDs;

[175.] a célula manipulada de [171], em que o CAR compreende 2 domínios D;

[176.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [170], em que o CAR compreende 2 scFvs;

[177.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [170], em que o CAR compreende 2 ASBDs;

[178.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [170], em que o CAR compreende 3, 4 ou 5 ASBDs;

[179.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [170], em que o CAR compreende 2 domínios D;

[180.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [170], em que o CAR compreende 3, 4 ou 5 domínios D;

[181.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [180], em que o domínio intracelular de CAR é um domínio de sinalização;

[182.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [181], em que o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização primário;

[183.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [182], em que o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização primário de CD3ζ;

[184.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [183], em que o domínio intracelular de CAR compreende, ainda, um domínio de sinalização coestimulante;

[185.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [184], em que o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização coestimulante selecionado dentre: CD28, 41BB, CD27 e CD134;

[186.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [184], em que o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização coestimulante de 41BB;

[187.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [186], em que o efetor imune é uma célula T;

[188.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [186], em que a célula efetora imune é uma célula NK;

[189.] um método para exterminar uma célula alvo que compreende colocar a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [188] em contato com a célula alvo;

[190.] o método de acordo com [189], em que a célula alvo expressa CD45 humano;

[191.] o método de acordo com [189], em que a célula alvo expressa a isoforma de CD45R0 humano ou de CD45RA humano;

[192.] um método para proporcionar uma resposta imune a uma célula alvo que compreende colocar a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [188] em contato com a célula alvo;

[193.] o método de acordo com [192], em que a célula alvo expressa CD45 humano;

[194.] o método de acordo com [192], em que a célula alvo expressa a isoforma de CD45R0 humano ou de CD45RA humano;

[195.] o método de acordo com qualquer um dentre [189] a [194], em que o contato é realizado in vitro;

[196.] o método de acordo com qualquer um dentre [189] a [194], em que o contato é realizado in vivo;

[197.] o método de acordo com qualquer um dentre [189] a [194], em que o contato é realizado ex vivo;

[198.] um método para direcionar uma resposta imune a uma célula alvo num indivíduo que compreende administrar ao indivíduo, que necessita do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [188];

[199.] um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo que compreende administrar ao indivíduo, que necessita do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [188];

[200.] um método para depletar linfócitos que compreende administrar a um indivíduo, que necessita do mesmo, uma quantidade eficaz da célula manipulada de acordo com quaquer um dentre [146] a [188];

[201.] um método para condicionar um indivíduo para transplante que compreende administrar ao indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre

[146] a [188];

[202.] o método de acordo com [201], em que o transplante é transplante de medula óssea (BMT);

[203.] o método de acordo com [201], em que o transplante é transplante de célula-tronco hematopoiética (HSCT);

[204.] o método de acordo com qualquer um dentre [201] a [203], em que o transplante é transplante autólogo;

[205.] o método de acordo com qualquer um dentre [201] a [203], em que o transplante é transplante alogeneico;

[206.] o método de acordo com qualquer um dentre [201] a [205], em que o indivíduo tem câncer hematológico;

[207.] o método de acordo com qualquer um dentre [201] a [205], em que o indivíduo tem câncer hematológico recidivo;

[208.] um método para tratar um câncer hematológico que compreende administrar a um indivíduo, que necessita do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [188];

[209.] o método de acordo com qualquer um dentre [206] a [208], em que o câncer hematológico é selecionado a partir de: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplástica, leucemia de célula capilar e mielodisplasia;

[210.] o método de acordo com qualquer um dentre [206] a [208], em que o câncer hematológico é AML, CLL ou mieloma múltiplo;

[211.] um método para exterminar uma célula alvo que compreende colocar a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [188] em contato com um adaptador e a célula alvo, em que o adaptador compreende um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD;

[212.] um método para proporcionar uma resposta imune a uma célula alvo que compreende colocar a célula manipulada de acordo com

qualquer um dentre [146] a [188] em contato com um adaptador e a célula alvo, e em que o adaptador compreende um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de se ligar a um segundo AD na célula alvo;

[213.] um método para tratar câncer hematológico que compreende colocar a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [188] em contato com um adaptador e uma célula cancerosa, em que o adaptador compreende um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de se ligar a um segundo AD na célula cancerosa;

[214.] o método de acordo com qualquer um dentre [211] a [213], em que o contato é realizado in vitro;

[215.] o método de acordo com qualquer um dentre [211] a [213], em que o contato é realizado in vivo;

[216.] o método de acordo com qualquer um dentre [211] a [213], em que o contato é realizado ex vivo;

[217.] um método para direcionar uma resposta imune a uma célula alvo num indivíduo que compreende

a) administrar ao indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [188]; e

b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de se ligam a um segundo AD na célula alvo;

[218.] um método para direcionar uma resposta imune a um célula alvo num indivíduo que compreende administrar ao indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [188], em que se administrou ao indivíduo um adaptador que compreende um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de se ligar a um segundo AD na célula alvo;

[219.] um método para direcionar uma resposta imune a uma célula alvo num indivíduo que compreende administrar a um indivíduo que necessita

do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de se ligar a um segundo AD na célula alvo, em que se administrou ao indivíduo a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [188];

[220.] um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo que compreende

a) administrar ao indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [188]; e

b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de ligar um segundo AD numa célula-alvo;

[221.] um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo que compreende administrar ao indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [188], em que se administrou ao indivíduo um adaptador que compreende um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de se ligar a um segundo AD numa célula alvo;

[222.] um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de se ligar a um segundo AD numa célula alvo, em que se administrou ao indivíduo a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [188];

[223.] um método para depletar linfócitos que compreende

a) administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com

qualquer um dentre [146] a [188]; e

b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de ligar um segundo AD numa célula-alvo;

[224.] um método para depletar linfócitos que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [188], em que foi administrado ao indivíduo um adaptador que compreende um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de se ligar a um segundo AD numa célula alvo;

[225.] um método para depletar linfócitos que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de se ligar a um segundo AD numa célula alvo, em que foi administrado ao indivíduo a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [188];

[226.] um método para condicionar um indivíduo para transplante que compreende

a) administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [188]; e

b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de ligar um segundo AD numa célula-alvo;

[227.] um método para condicionar um indivíduo para transplante que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [188], em que foi administrado ao indivíduo um adaptador que compreende um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de se ligar a um segundo AD numa célula alvo;

[228.] um método para condicionar um indivíduo para transplante que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de se ligar a um segundo AD numa célula alvo, em que foi administrado ao indivíduo a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [188];

[229.] o método de acordo com qualquer um dentre [226] a [228], em que o transplante é transplante de medula óssea (BMT);

[230.] o método de acordo com qualquer um dentre [226] a [228], em que o transplante é transplante de célula-tronco hematopoiética (HSCT);

[231.] o método de acordo com qualquer um dentre [226] a [230], em que o transplante é transplante autólogo;

[232.] o método de acordo com qualquer um dentre [226] a [230], em que o transplante é transplante alogeneico;

[233.] o método de acordo com qualquer um dentre [226] a [232], em que o indivíduo tem câncer hematológico;

[234.] o método de acordo com qualquer um dentre [226] a [232], em que o indivíduo tem câncer hematológico recidivo;

[235.] um método para tratar um câncer hematológico que compreende

a) administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [188]; e

b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de ligar um segundo AD numa célula-alvo;

[236.] um método para tratar um câncer hematológico que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [188], em que foi administrado ao indivíduo um

adaptador que compreende um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de se ligar a um segundo AD numa célula alvo;

[237.] um método para tratar um câncer hematológico que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que é capaz de se ligar a um segundo AD numa célula alvo, em que foi administrado ao indivíduo a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [146] a [188];

[238.] o método de acordo com qualquer um dentre [233] a [237], em que o câncer hematológico é selecionado a partir de: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplástica, leucemia de célula capilar e mielodisplasia;

[239.] o método de acordo com qualquer um dentre [233] a [237], em que o câncer hematológico é AML, CLL ou mieloma múltiplo;

[240.] uma célula efetora imune manipulada que compreende:

a) um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um primeiro domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga especificamente a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e

b) uma modificação genética que elimina a expressão de um segundo AD na célula manipulada,

em que a célula manipulada usada em combinação com um adaptador é capaz de direcionar uma resposta imune a uma célula que expressa o segundo AD num ensaio in vitro, em que o adaptador compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, e em que a célula manipulada não expressa o segundo AD;

[241.] a célula manipulada de acordo com [240], em que a resposta imune é exterminar a célula que expressa o segundo AD;

[242.] a célula manipulada de acordo com [240] ou [241], em que o

segundo AD é um AD de CD45 humano;

[243.] a célula manipulada de acordo com [242], em que o AD de CD45 está presente na isoforma de CD45R0 humano, mas não nas isoformas de CD45RA, CD45RAB ou CD45RABC humano;

[244.] a célula manipulada de acordo com [242], em que o AD de CD45 está presente na isoforma de CD45RA humano, mas não na isoforma de CD45R0 humano;

[245.] a célula manipulada de acordo com [242], em que o AD de CD45 está presente nas isoformas de CD45R0 e CD45RABC humano;

[246.] a célula manipulada de acordo com [240] ou [241], em que o segundo AD é um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano;

[247.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [246], em que o primeiro AD não é expresso numa célula alvo e o segundo AD é expresso numa célula alvo;

[248.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [246], em que o primeiro AD é expresso numa célula alvo;

[249.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [246], em que o primeiro AD e o segundo AD são expressos na mesma célula alvo;

[250.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [246], em que o primeiro AD e o segundo AD são expressos em diferentes células alvo;

[251.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [250], em que a modificação genética é uma deleção, inserção ou substituição num gene ou fragmento do mesmo que codifica um polipeptídeo que compreende o segundo AD;

[252.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [250], em que a modificação genética é uma substituição de um gene ou fragmento do mesmo que codifica um polipeptídeo que compreende o segundo AD com uma sequência de nucleotídeos que codifica um homólogo, variante ou

derivado do polipeptídeo que compreende o segundo AD, em que o homólogo, variante ou derivado codificado não compreende o segundo AD;

[253.] a célula manipulada de [252], em que o homólogo é um homólogo de primata não humano;

[254.] a célula manipulada de [252], em que a variante é de ocorrência natural;

[255.] a célula manipulada de [252] ou [254], em que a variante ou derivado é capaz de sinalização;

[256.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [255], em que o primeiro ADBD compreende um fragmento variável de cadeia única (scFv);

[257.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [255], em que o primeiro ADBD compreende um domínio de ligação de arcabouço alternativo (ASBD);

[258.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [255], em que o primeiro ADBD compreende um domínio D;

[259.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [258], em que o primeiro ADBD se liga especificamente a um determinante antigênico de AFP, BCMA, CS1, CD123, CD19, CD20, CD22 ou CD137;

[260.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [258], em que o primeiro ADBD se liga especificamente a p26 de AFP ou uma variante do mesmo (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 ou 1123);

[261.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [258], em que o primeiro ADBD compreende uma sequência selecionada dentre SEQ ID NO: 841-984;

[262.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [261], em que o CAR compreende 2 ou mais ADBDs;

[263.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240]

a [261], em que o CAR compreende 2 ADBDs;

[264.] a célula manipulada de [263], em que o CAR compreende um ASBD e um scFv;

[265.] a célula manipulada de [263], em que o CAR compreende um domínio D e um scFv;

[266.] a célula manipulada de [263], em que o CAR compreende 2 ASBDs;

[267.] a célula manipulada de [263], em que o CAR compreende 2 domínios D;

[268.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [261], em que o CAR compreende 2 scFvs;

[269.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [261], em que o CAR compreende 2 ASBDs;

[270.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [261], em que o CAR compreende 3, 4 ou 5 ASBDs;

[271.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [261], em que o CAR compreende 2 domínios D;

[272.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [261], em que o CAR compreende 3, 4 ou 5 domínios D;

[273.] uma célula efetora imune manipulada que compreende:

a) um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) dois ou mais domínios de ligação de determinante antigênico (ADBD) que compreende um primeiro ADBD que se liga especificamente a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e

b) uma modificação genética que elimina a expressão de um segundo AD na célula manipulada,

em que a célula manipulada usada em combinação com um adaptador é capaz de direcionar uma resposta imune a uma célula que expressa o segundo AD num ensaio in vitro, em que o adaptador compreende

o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, e em que a célula manipulada não expressa o segundo AD;

[274.] a célula manipulada de acordo com [273], em que a resposta imune é exterminar a célula que expressa o segundo AD;

[275.] a célula manipulada de acordo com [273] ou [274], em que o segundo AD é um AD de CD45 humano;

[276.] a célula manipulada de acordo com [275], em que o AD de CD45 está presente na isoforma de CD45R0 humano, mas não nas isoformas de CD45RA, CD45RAB ou CD45RABC humano;

[277.] a célula manipulada de acordo com [275], em que o AD de CD45 está presente na isoforma de CD45RA humano, mas não na isoforma de CD45R0 humano;

[278.] a célula manipulada de acordo com [275], em que o AD de CD45 está presente nas isoformas de CD45R0 e CD45RABC humano;

[279.] a célula manipulada de acordo com [273] ou [274], em que o segundo AD é um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano;

[280.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [273] a [279], em que o primeiro AD é expresso numa célula alvo;

[281.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [273] a [279], em que o primeiro AD e o segundo AD são expressos na mesma célula alvo;

[282.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [273] a [279], em que o primeiro AD e o segundo AD são expressos em diferentes células alvo;

[283.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [273] a [282], em que a modificação genética é uma deleção, inserção ou substituição num gene ou fragmento do mesmo que codifica um polipeptídeo que compreende o segundo AD;

[284.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [273] a [282], em que a modificação genética é uma substituição de um gene ou

fragmento do mesmo que codifica um polipeptídeo que compreende o segundo AD com uma sequência de nucleotídeos que codifica um homólogo, variante ou derivado do polipeptídeo que compreende o segundo AD, em que o homólogo, variante ou derivado codificado não compreende o segundo AD;

[285.] a célula manipulada de [284], em que o homólogo é um homólogo de primata não humano;

[286.] a célula manipulada de [284], em que a variante é de ocorrência natural;

[287.] a célula manipulada de [284] ou [286], em que a variante ou derivado é capaz de sinalização;

[288.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [273] a [287], em que o primeiro ADBD compreende um fragmento variável de cadeia única (scFv);

[289.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [273] a [287], em que o primeiro ADBD compreende um domínio de ligação de arcabouço alternativo (ASBD);

[290.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [273] a [287], em que o primeiro ADBD compreende um domínio D;

[291.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [273] a [287], em que o CAR compreende 2 ADBDs;

[292.] a célula manipulada de [291], em que o CAR compreende um ASBD e um scFv;

[293.] a célula manipulada de [291], em que o CAR compreende um domínio D e um scFv

[294.] a célula manipulada de [291], em que o CAR compreende 2 ASBDs;

[295.] a célula manipulada de [291], em que o CAR compreende 2 domínios D;

[296.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [273] a [287], em que o CAR compreende 2 scFvs;

[297.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [273] a [287], em que o CAR compreende 2 ASBDs;

[298.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [273] a [287], em que o CAR compreende 3, 4 ou 5 ASBDs;

[299.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [273] a [287], em que o CAR compreende 2 domínios D;

[300.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [273] a [287], em que o CAR compreende 3, 4 ou 5 domínios D;

[301.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [273] a [300], em que o primeiro ADBD se liga especificamente a um determinante antigênico de AFP, BCMA, CS1, CD123, CD19, CD20, CD22 ou CD137;

[302.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [273] a [300], em que o primeiro ADBD se liga especificamente a p26 de AFP ou uma variante do mesmo (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 ou 1123),

[303.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [273] a [300], em que o primeiro ADBD compreende uma sequência selecionada dentre SEQ ID NO: 841-984;

[304.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [273] a [303], em que o CAR compreende 2 ADBDs que se ligam a diferentes alvos;

[305.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [273] a [303], em que o CAR compreende 2 ADBDs que (a) são iguais, (b) se ligam ao mesmo AD, (c) se ligam a diferentes ADs do mesmo antígeno, (d) se ligam a diferentes ADs na mesma célula ou (e) se ligam a diferentes ADs em células diferentes;

[306.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [273] a [305], em que o CAR se liga especificamente a um antígeno selecionado dentre: CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, TACI, BAFFR e PDL1;

[307.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [273]

a [305], em que o CAR se liga especificamente a BCMA e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada dentre SEQ ID NO: SEQ ID NO: 44-338 e 339; ou a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [273] a [305], em que o CAR se liga especificamente a CS1;

[308.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [273] a [305], em que o CAR se liga especificamente a CD123 e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada dentre SEQ ID NO: 340-772 e 773;

[309.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [273] a [305], em que o CAR se liga especificamente a CD19 e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada dentre SEQ ID NO: 1030-1058 e 1059;

[310.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [273] a [305], em que o CAR se liga especificamente a CD22 e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada dentre SEQ ID NO: 1060-1068 e 1069;

[311.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [273] a [305], em que o CAR se liga especificamente a CS1 e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada dentre SEQ ID NO: 780-794 e 795;

[312.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [273] a [305], em que o CAR se liga especificamente a PDL1 e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada dentre SEQ ID NO: 1010-1016, 1074-1078 e 1079;

[313.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [312], em que o domínio intracelular de CAR é um domínio de sinalização;

[314.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [313], em que o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização primário;

[315.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240]

a [314], em que o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização primário de CD3ζ;

[316.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [315], em que o domínio intracelular de CAR compreende, ainda, um domínio de sinalização coestimulante;

[317.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [316], em que o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização coestimulante selecionado dentre: CD28, 41BB, CD27 e CD134;

[318.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [316], em que o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização coestimulante de 41BB;

[319.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [318], em que o efetor imune é uma célula T;

[320.] a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [318], em que a célula efetora imune é uma célula NK;

[321.] um método para exterminar uma célula alvo que compreende colocar a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [320] em contato com a célula alvo;

[322.] o método de acordo com [321], em que a célula alvo expressa CD45 humano;

[323.] o método de acordo com [321], em que a célula alvo expressa a isoforma de CD45R0 humano ou de CD45RA humano;

[324.] um método para proporcionar uma resposta imune a uma célula alvo que compreende colocar a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [320] em contato com a célula alvo;

[325.] o método de acordo com [324], em que a célula alvo expressa CD45 humano;

[326.] o método de acordo com [324], em que a célula alvo expressa a isoforma de CD45R0 humano ou de CD45RA humano;

[327.] o método de acordo com qualquer um dentre [321] a [326], em

que o contato é realizado in vitro;

[328.] o método de acordo com qualquer um dentre [321] a [326], em que o contato é realizado in vivo;

[329.] o método de acordo com qualquer um dentre [321] a [326], em que o contato é realizado ex vivo;

[330.] um método para direcionar uma resposta imune a uma célula alvo num indivíduo que compreende administrar ao indivíduo, que necessita do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [320];

[331.] um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo que compreende administrar ao indivíduo, que necessita do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [320];

[332.] um método para depletar linfócitos que compreende administrar a um indivíduo, que necessita do mesmo, uma quantidade eficaz da célula manipulada de acordo com quaquer um dentre [240] a [320];

[333.] um método para condicionar um indivíduo para transplante que compreende administrar ao indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [320];

[334.] o método de acordo com [333], em que o transplante é transplante de medula óssea (BMT);

[335.] o método de acordo com [333], em que o transplante é transplante de célula-tronco hematopoiética (HSCT);

[336.] o método de acordo com qualquer um dentre [333] a [335], em que o transplante é transplante autólogo;

[337.] o método de acordo com qualquer um dentre [333] a [335], em que o transplante é transplante alogeneico;

[338.] o método de acordo com qualquer um dentre [333] a [337], em

que o indivíduo tem câncer hematológico;

[339.] o método de acordo com qualquer um dentre [333] a [337], em que o indivíduo tem câncer hematológico recidivo;

[340.] um método para tratar um câncer hematológico que compreende administrar a um indivíduo, que necessita do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [320];

[341.] o método de acordo com qualquer um dentre [338] a [340], em que o câncer hematológico é selecionado a partir de: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplástica, leucemia de célula capilar e mielodisplasia;

[342.] o método de acordo com qualquer um dentre [338] a [340], em que o câncer hematológico é AML, CLL ou mieloma múltiplo;

[343.] um método para exterminar uma célula alvo que compreende colocar a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [320] em contato com um adaptador e a célula alvo, em que o adaptador compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, e em que o segundo AD é expresso na célula alvo;

[344.] um método para proporcionar uma resposta imune a uma célula alvo que compreende colocar a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [320] em contato com um adaptador e a célula alvo, em que o adaptador compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, e em que o segundo AD é expresso na célula alvo;

[345.] um método para tratar câncer hematológico que compreende colocar a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [320] em contato com um adaptador e uma célula cancerosa, em que o adaptador compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, e em que o segundo AD é expresso na célula cancerosa;

[346.] o método de acordo com qualquer um dentre [343] a [345], em que o contato é realizado in vitro;

[347.] o método de acordo com qualquer um dentre [343] a [345], em que o contato é realizado in vivo;

[348.] o método de acordo com qualquer um dentre [343] a [345], em que o contato é realizado ex vivo;

[349.] um método para direcionar uma resposta imune a uma célula alvo num indivíduo que compreende

a) administrar ao indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [320]; e

b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, em que o segundo AD é expresso na célula alvo;

[350.] um método para direcionar uma resposta imune a uma célula alvo num indivíduo que compreende administrar ao indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [320], em que foi administrado ao indivíduo um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, e em que o segundo AD é expresso na célula alvo;

[351.] um método para direcionar uma resposta imune a uma célula alvo num indivíduo que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, em que foi administrado ao indivíduo a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [320], e em que o segundo AD é expresso na célula alvo;

[352.] um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer,

doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo que compreende

a) administrar ao indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [320]; e

b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, em que o segundo AD é expresso numa célula alvo associada ao distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto;

[353.] um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo que compreende administrar ao indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [320], em que foi administrado ao indivíduo um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, e em que o segundo AD é expresso numa célula alvo associada ao distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto;

[354.] um método para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto num indivíduo que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, em que foi administrado ao indivíduo a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [320], e em que o segundo AD é expresso numa célula alvo associada ao distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto;

[355.] um método para depletar linfócitos que compreende

a) administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma

quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [320]; e

b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, em que o segundo AD é expresso numa célula alvo de linfócito;

[356.] um método para depletar linfócitos que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [320], em que foi administrado ao indivíduo um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, e em que o segundo AD é expresso numa célula alvo de linfócito;

[357.] um método para depletar linfócitos que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, em que foi administrado ao indivíduo a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [320], e em que o segundo AD é expresso numa célula alvo de linfócito;

[358.] um método para condicionar um indivíduo para transplante que compreende

a) administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [320]; e

b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, em que o segundo AD é expresso numa célula alvo associada ao transplante;

[359.] um método para condicionar um indivíduo para transplante

que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [320], em que foi administrado ao indivíduo um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, e em que o segundo AD é expresso numa célula alvo associada ao transplante;

[360.] um método para condicionar um indivíduo para transplante que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, em que foi administrado ao indivíduo a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [320], e em que o segundo AD é expresso numa célula alvo associada ao transplante;

[361.] o método de acordo com qualquer um dentre [358] a [360], em que o transplante é transplante de medula óssea (BMT);

[362.] o método de acordo com qualquer um dentre [358] a [360], em que o transplante é transplante de célula-tronco hematopoiética (HSCT);

[363.] o método de acordo com qualquer um dentre [358] a [362], em que o transplante é transplante autólogo;

[364.] o método de acordo com qualquer um dentre [358] a [362], em que o transplante é transplante alogeneico;

[365.] o método de acordo com qualquer um dentre [358] a [364], em que o indivíduo tem câncer hematológico;

[366.] o método de acordo com qualquer um dentre [358] a [364], em que o indivíduo tem câncer hematológico recidivo;

[367.] um método para tratar um câncer hematológico que compreende

a) administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [320]; e

b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, em que o segundo AD é expresso numa célula alvo associada ao câncer hematológico;

[368.] um método para tratar um câncer hematológico que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [320], em que foi administrado ao indivíduo um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, e em que o segundo AD é expresso numa célula alvo associada ao câncer hematológico;

[369.] um método para tratar um câncer hematológico que compreende administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, em que foi administrado ao indivíduo a célula manipulada de acordo com qualquer um dentre [240] a [320], e em que o segundo AD é expresso numa célula alvo associada ao câncer hematológico;

[370.] o método de acordo com qualquer um dentre [358] a [369], em que o câncer hematológico é selecionado a partir de: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplástica, leucemia de célula capilar e mielodisplasia;

[371.] o método de acordo com qualquer um dentre [358] a [369], em que o câncer hematológico é AML, CLL ou mieloma múltiplo;

[372.] um polipeptídeo adaptador isolado que compreende (a) um determinante antigênico (AD) e (b) um ou mais domínios de ligação de determinante antigênico (ADBD), em que pelo menos um ADBD se liga especificamente a um AD de CD45 humano, e em que colocar o adaptador em contato com uma célula alvo que expressa AD de CD45 na presença de uma

célula manipulada de acordo com [64] é capaz de direcionar uma resposta imune pela célula manipulada à célula alvo num ensaio in vitro;

[373.] o polipeptídeo adaptador de acordo com [372], em que a resposta imune é exterminar a célula que expressa AD de CD45;

[374.] o polipeptídeo adaptador de acordo com [372] ou [373], em que o AD de CD45 está presente na isoforma de CD45R0 humano, mas não nas isoformas de CD45RA, CD45RAB ou CD45RABC humano;

[375.] o polipeptídeo adaptador de acordo com [372] ou [373], em que o AD de CD45 está presente na isoforma de CD45RA humano, mas não na isoforma de CD45R0 humano;

[376.] o polipeptídeo adaptador de acordo com [372] ou [373], em que o AD de CD45 está presente nas isoformas de CD45R0 e CD45RABC humano;

[377.] o polipeptídeo adaptador de acordo com [372] ou [373], que compete com o anticorpo de UCHL-1, A6 ou ODP4 para ligação ao AD de CD45 num ensaio in vitro; ou

[378.] o polipeptídeo adaptador de acordo com [372] ou [373], que compete com o anticorpo de 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 ou MT2 para ligação ao AD de CD45 num ensaio de ligação in vitro.

[0585] O termo “CD45”, conforme usado no presente documento, refere-se a proteína tirosina fosfatase, receptor tipo C (PTPRC), também conhecido como Antígeno Comum de Leucócito (LCA), LY5, B220, L-CA, T200, CD45R, GP180. O termo “CD45” inclui variantes, isoformas, homólogos, ortólogos e parálogos. CD45 é uma proteína transmembranar tipo I glicosilada, cujas várias isoformas são expressas na superfície de todas as células hematopoiéticas, exceto eritrócitos e células plasmáticas. CD45 é também expresso em linfomas, leucemia linfocítica crônica de célula B, leucemia de célula pilosa e leucemia não linfocítica aguda. CD45 é expresso em várias isoformas, como resultado de splicing alternativo dos éxons de CD45 variáveis.

O gene CD45 compreende 34 éxons, dos quais 4 éxons que codificam peptídeo A, 5 éxons que codificam peptídeo B e 6 éxons que codificam peptídeo C passam alterndamnete por splicing para gerar diferentes isoformas. A isoforma de CD45R, que compreende os peptídeos A, B e C, é o mais longo. A isoforma de CD45RO, que carece dos peptídeos A, B, e C, é o mais curto. As isoformas CD45RA, CD45RB, CD45RC, CD45RAB, CD45RAC e CD45RBC compreendem as combinações correspondentes de peptídeos A, B e C. Em algumas modalidades, a sequência de aminoácidos de CD45RABC humano, compreendendo um sequência de sinalização N-terminal com 25 resíduos de aminoácidos (MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTG, SEQ ID NO: 1101) tem o número de Acesso Genbank NP_002829.3 (SEQ ID NO: 1102). Os peptídeos A, B e C correspondem aos resíduos 34 a 99, 100 a 146 e 147 a 194 da SEQ ID NO: 1102, respectivamente. Em algumas modalidades, a sequência de aminoácidos de CD45RO humano, que compreende a sequência de sinalização N-terminal com 25 resíduos de aminoácidos da SEQ ID NO: 1101, tem o número de Acesso Genbank NP_563578.2 (SEQ ID NO: 1103).

[0586] Apenas as isoformas de CD45RA, CD45RO, CD45RB, CD45RAB, CD45RBC e CD45RABC são tradicionalmente identificadas em seres humanos. CD45RA é expresso em células T virgens. A isoforma de CD45RO é expressa em células T de memória ativadas, alguns subconjuntos de células B, monócitos/macrófagos ativados e granulócitos. CD45RB é uma glicoproteína de 220 kD expressa em células B periféricas, células T virgens, timócitos, fracamente em macrófagos e células dendríticas. Conforme as células T tornam-se ativadas e progridem de células virgens para memória, a expressão de CD45RB é regulada de modo decrescente. Adicionalmente, subconjuntos de células T $CD4^+$ funcionalmente distintos, que secretam diferntes perfis de citocina, podem ser separados por intensidade de CD45RB.

[0587] O domínio extracelular das diferentes isoformas de CD45 compreende conjuntos sobrepostos de determinantes antigênicos. Os anticorpos monoclonais reativos a CD45 foram categorizados com base em

sua especificidade em relação a diferentes isoformas. Um anticorpo anti-CD45, conforme usado no presente documento, se refere a um anticorpo que se liga especificamente às isoformas de CD45RO, CD45RB, CD45RAB, CD45RBC e CD45RABC. Um anticorpo anti-CD45RA, conforme usado no presente documento, se refere a um anticorpo que se liga especificamente às isoformas de CD45RA, CD45RAB ou CD45RABC, mas não se liga a CD45RB ou CD45RO. Os anticorpos anti-CD45RA incluem, porém sem limitação, 4KB5, MB1, KiB3, MT2. Um anticorpo anti-CD45RB, conforme usado no presente documento, se refere a um anticorpo que se liga especificamente a CD45RB, CD45RAB, CD45RBC ou CD45RABC, mas não se liga a CD45RA e CD45RO. Um anticorpo anti-CD45RO, conforme usado no presente documento, se refere a um anticorpo que se liga especificamente a CD45RO, mas não se liga a outras isoformas. Os anticorpos específicos para CD45RO incluem, porém sem limitação, UCHL1, A6, OPD4. Em algumas modalidades, um domínio de ligação de determinante antigênico específico para CD45 (ADBD) divulgado no presente documento especificamente se liga a CD45RO, mas não se liga às outras isoformas de CD45. Em algumas modalidades, um ADBD específico para CD45 divulgado no presente documento se liga especificamente a CD45RA, CD45RAB e CD45RABC, mas não se liga a outras isoformas de CD45. Em algumas modalidades, um ADBD específico para CD45 divulgado no presente documento se liga especificamente a todas as isoformas de CD45. A glicosilação específica para tipo de célula de CD45 contribui para a formação de determinantes antigênicos de CD45 humano. Por exemplo, a expressão diferencial do determinante antigênico ligado pelo anticorpo CD45RB ^{MEM55} é regulada por glicosilação ligada a O específica para tipo de célula durante o desenvolvimento de célula B. Koethe et al., Journal of Leukocyte Biology, 90(1): 5-19. A expressão do determinante antigênico ligado pelos anticorpos de UCHL1 e A6 são também dependentes da glicosilação da isoforma de CD45RO. Em algumas modalidades, um ADBD específico para CD45 divulgado no presente documento se liga especificamente a um determinante

antigênico dependente de glicosilação de CD45 humano. Em algumas modalidades, um ADBD específico para CD45 divulgado no presente documento se liga especificamente a um determinante antigênico dependente de glicosilação de CD45RB humano. Em algumas modalidades, um ADBD específico para CD45 divulgado no presente documento se liga especificamente a um determinante antigênico dependente de glicosilação de CD45RO humano.

[0588] O termo “CD45 de primata não humano”, conforme usado no presente documento, refere-se a um ortólogo de primata de CD45 humano. Em algumas modalidades, o CD45 de primata não humano é CD45 de reso. Em algumas modalidades, a sequência de aminoácidos de CD45RABC de reso (Macaca mulatta), que compreende uma sequência de sinalização N-terminal, tem número de acesso ao GenBank XP_014976209 (SEQ ID NO: 1104). Em algumas modalidades, o CD45 de primata não humano é CD45 de cinomolgo. Em algumas modalidades, a sequência de aminoácidos de CD45RABC de cinomolgo (Macaca fascicularis), que compreende uma sequência de sinalização N-terminal, tem número de acesso ao GenBank XP_005540386 (SEQ ID NO: 1105). Devido a diferenças em sua sequência de aminoácidos primária, CD45 humano e CD45s de primata não humano compreende diferentes conjuntos de determinantes antigênicos. Em algumas modalidades, um ADBD específico para CD45 divulgado no presente documento se liga especificamente a um determinante antigênico que está também presente num CD45 de primata não humano. Em algumas modalidades, um ADBD específico para CD45 divulgado no presente documento se liga especificamente a um determinante antigênico que não está presente num CD45 de primata não humano. Em algumas modalidades, um ADBD específico para CD45 divulgado no presente documento se liga especificamente a um determinante antigênico que não está presente num CD45 de reso. Em algumas modalidades, um ADBD específico para CD45 divulgado no presente documento se liga especificamente a um determinante antigênico que não está presente num

CD45 de cinomolgo.

[0589] Em algumas modalidades, o AD (por exemplo, num adaptador e/ou numa célula alvo) é um epítopo de CD45 humano. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo do domínio extracelular (ECD) de CD45 humano. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo do ECD de CD45RA humano. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo do ECD de CD45RB humano. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo do ECD de CD45RAB humano. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo do ECD de CD45RBC humano. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo do ECD de CD45RAC humano. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo do ECD de CD45RABC humano. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo do ECD de CD45RO humano. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1106. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1107. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1108. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1109. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1110. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1111. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de

aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1112.

[0590] Em algumas modalidades, o AD é um epítopo dependente de glicosilação de CD45 humano.

[0591] Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de CD45 humano que não está presente num CD45 de primata não humano. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de CD45 humano que não está presente num CD45 de reso. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de CD45 humano que não está presente num CD45 de cinomolgo.

[0592] Em algumas modalidades, o AD é um epítopo do CD45 humano que está ligado pelo anticorpo de UCHL-1, A6 ou ODP4. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de CD45 humano que está ligado pelo anticorpo de 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 ou MT2.

[0593] Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de CD26. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido dos resíduos 29 a 766 da SEQ ID NO: 1113.

[0594] Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de CD30. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido dos resíduos 19 a 379 da SEQ ID NO: 1114.

[0595] Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de CD33. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido, ou todos os resíduos de aminoácido dos resíduos 18 a 259 da SEQ ID NO: 1115.

[0596] Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de CD38. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100,

5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido dos resíduos 43 a 300 da SEQ ID NO: 1116.

[0597] Em algumas modalidades das composições e métodos divulgados no presente documento, o ADBD tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico expresso na superfície de uma célula efetora imune. Em algumas modalidades, o ADBD tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ADBD tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD45R, CD45RA, CD45RB ou CD45RO humano. Em algumas modalidades, o ADBD tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD45RA humano. Em algumas modalidades, o ADBD tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD45RB humano. Em algumas modalidades, o ADBD tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD45RO humano. Em algumas modalidades, o ADBD tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD45 humano, mas não tem a capacidade de se ligar a um homólogo de primata não humano de CD45. Em algumas modalidades, o ADBD tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD45 humano, mas não tem a capacidade de se ligar ao CD45 de reso ou cinomolgo. Em algumas modalidades, o ADBD tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD45R, CD45RA, CD45RB ou CD45RO humano, mas não tem a capacidade de se ligar a um homólogo de primata não humano de CD45. Em algumas modalidades, o ADBD tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD45R, CD45RA, CD45RB ou CD45RO humano, mas não tem a capacidade de se ligar a CD45 de reso ou cinomolgo. Em algumas modalidades, o ADBD tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD45RO humano, mas não tem a capacidade de se ligar a um homólogo de primata não humano de CD45. Em algumas modalidades, o ADBD tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD45RO humano, mas não tem a capacidade de

se ligar ao CD45 de reso ou cinomolgo. Em algumas modalidades, o ADBD tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano. Em algumas modalidades, o ADBD tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano, mas não tem a capacidade de se ligar a um homólogo de primata não humano de CD26, CD30, CD33 ou CD38, respectivamente. Em algumas modalidades, o ADBD tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano, mas não tem a capacidade de se ligar a CD26, CD30, CD33 ou CD38 de reso ou cinomolgo, respectivamente.

[0598] Em algumas modalidades, o ADBD é um polipeptídeo à base de domínio D que tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um polipeptídeo à base de domínio D que tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD45R, CD45RA, CD45RB ou CD45RO humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um polipeptídeo à base de domínio D que tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD45RO humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um polipeptídeo à base de domínio D que tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD45RA humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um polipeptídeo à base de domínio D que tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD45RB humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um polipeptídeo à base de domínio D que tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD45 humano, mas não tem a capacidade de se ligar a um homólogo de primata não humano de CD45. Em algumas modalidades, o ADBD é um polipeptídeo à base de domínio D que tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD45 humano, mas não tem a capacidade de se ligar ao CD45 de reso ou cinomolgo. Em algumas modalidades, o ADBD é um polipeptídeo à base de domínio D que tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD45R, CD45RA,

CD45RB ou CD45RO humano, mas não tem a capacidade de se ligar a um homólogo de primata não humano de CD45. Em algumas modalidades, o ADBD é um polipeptídeo à base de domínio D que tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD45R, CD45RA, CD45RB ou CD45RO humano, mas não tem a capacidade de se ligar a CD45 de reso ou cinomolgo. Em algumas modalidades, o ADBD é um polipeptídeo à base de domínio D que tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD45RO humano, mas não tem a capacidade de se ligar a um homólogo de primata não humano de CD45. Em algumas modalidades, o ADBD é um polipeptídeo à base de domínio D que tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD45RO humano, mas não tem a capacidade de se ligar ao CD45 de reso ou cinomolgo. Em algumas modalidades, o ADBD é um polipeptídeo à base de domínio D que tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um polipeptídeo à base de domínio D que tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano, mas não tem a capacidade de se ligar a um homólogo de primata não humano de CD26, CD30, CD33 ou CD38, respectivamente. Em algumas modalidades, o ADBD é um polipeptídeo à base de domínio D que tem a capacidade de se ligar a um determinante antigênico de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano, mas não tem a capacidade de se ligar a CD26, CD30, CD33 ou CD38 de reso ou cinomolgo, respectivamente.

[0599] Em algumas modalidades, o ADBD (por exemplo, de um adaptador e/ou CAR) se liga especificamente a um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente a um AD do domínio extracelular (ECD) de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RA humano. Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RB humano. Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RAB humano. Em algumas modalidades, o ADBD se liga

especificamente a um AD do ECD de CD45RBC humano. Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RAC humano. Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RABC humano. Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RO humano. Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1106. Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1107. Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1108. Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1109. Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1110. Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1111. Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1112.

[0600] Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente

a um epítopo dependente de glicosilação de CD45 humano.

[0601] Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente a um epítopo de CD45 humano que não está presente num CD45 de primata não humano. Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente a um epítopo de CD45 humano que não está presente num CD45 de reso. Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente a CD45 humano que não está presente num CD45 de cinomolgo.

[0602] Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente ao mesmo epítopo de CD45 humano que está ligado pelo anticorpo de UCHL-1, A6 ou ODP4. Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente ao mesmo epítopo de CD45 humano que está ligado pelo anticorpo de 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 ou MT2.

[0603] Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente a um epítopo de CD45 humano que se sobrepõe ao epítopo ligado pelo anticorpo de UCHL-1, A6 ou ODP4. Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente a um epítopo de CD45 humano que se sobrepõe ao epítopo ligado pelo anticorpo de 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 ou MT2.

[0604] Em algumas modalidades, o ADBD compete com um anticorpo de referência para ligação ao CD45 humano num ensaio de ligação in vitro, em que o anticorpo de referência é UCHL-1, A6 ou ODP4. Em algumas modalidades, o ADBD compete com um anticorpo de referência para ligação ao CD45 humano num ensaio de ligação in vitro, em que o anticorpo de referência é 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 ou MT2.

[0605] Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente a um AD de CD26. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido dos resíduos 29 a 766 da SEQ ID NO: 1113.

[0606] Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente a um AD de CD30. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a

50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido dos resíduos 19 a 379 da SEQ ID NO: 1114.

[0607] Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente a um AD de CD33. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido, ou todos os resíduos de aminoácido dos resíduos 18 a 259 da SEQ ID NO: 1115.

[0608] Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente a um AD de CD38. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido dos resíduos 43 a 300 da SEQ ID NO: 1116.

[0609] Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente a um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ADBD se liga especificamente a um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano.

[0610] Em algumas modalidades, o ADBD compreende um fragmento de um anticorpo que é suficiente para conferir reconhecimento e ligação específica a um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ADBD compreende um fragmento de um anticorpo que é suficiente para conferir reconhecimento e ligação específica a um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano.

[0611] Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv (por exemplo, de um adaptador e/ou CAR) que se liga especificamente a um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv que se liga especificamente a um AD do domínio extracelular (ECD) de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv que se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RA humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv que se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RB humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv que se liga especificamente a um

AD do ECD de CD45RAB humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv que se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RBC humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv que se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RAC humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv que se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RABC humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv que se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RO humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv que se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1106. Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv que se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1107. Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv que se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1108. Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv que se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1109. Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv que se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1110. Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv que se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1111. Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv que se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150

resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1112.

[0612] Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv que se liga especificamente a um epítopo dependente de glicosilação de CD45 humano.

[0613] Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv que se liga especificamente a um epítopo de CD45 humano que não está presente num CD45 de primata não humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv que se liga especificamente a um epítopo de CD45 humano que não está presente num CD45 de reso. Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv que se liga especificamente a CD45 humano que não está presente num CD45 de cinomolgo.

[0614] Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv que se liga especificamente ao mesmo epítopo de CD45 humano que está ligado pelo anticorpo de UCHL-1, A6 ou ODP4. Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv que se liga especificamente ao mesmo epítopo de CD45 humano que está ligado pelo anticorpo de 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 ou MT2.

[0615] Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv que se liga especificamente a um epítopo de CD45 humano que se sobrepõe ao epítopo ligado pelo anticorpo de UCHL-1, A6 ou ODP4. Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv que se liga especificamente a um epítopo de CD45 humano que se sobrepõe ao epítopo ligado pelo anticorpo de 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 ou MT2.

[0616] Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv que compete com um anticorpo de referência para ligação ao CD45 humano num ensaio de ligação in vitro, em que o anticorpo de referência é UCHL-1, A6 ou ODP4. Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv que compete com um anticorpo de referência para ligação ao CD45 humano num ensaio de ligação in vitro, em que o anticorpo de referência é 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 ou MT2.

[0617] Em algumas modalidades, o ADBD é um scFv que se liga especificamente a um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano.

[0618] Em algumas modalidades, o ADBD é um SDAB que se liga especificamente a um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um SDAB que se liga especificamente a um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano.

[0619] Em algumas modalidades, o ADBD compreende um anticorpo humano ou um fragmento do mesmo que se liga especificamente a um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ADBD compreende um anticorpo humano ou um fragmento do mesmo que se liga especificamente a um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano.

[0620] Em algumas modalidades, o ADBD compreende um anticorpo humanizado ou um fragmento do mesmo que se liga especificamente a um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ADBD compreende um anticorpo humanizado ou um fragmento do mesmo que se liga especificamente a um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano.

[0621] Em algumas modalidades, o ADBD é um ASBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um ASBD que se liga especificamente a um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano.

[0622] Em algumas modalidades, o ASBD se liga especificamente a um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ASBD se liga especificamente a um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano.

[0623] Em algumas modalidades, o ASBD se liga especificamente a um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ASBD se liga especificamente a um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano.

[0624] Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio D (por exemplo, de um adaptador e/ou CAR) que se liga especificamente a um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio D que se liga especificamente a um AD do domínio extracelular (ECD) de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio D que se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RA humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um

domínio D que se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RB humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio D que se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RAB humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio D que se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RBC humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio D que se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RAC humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio D que se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RABC humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio D que se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RO humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio D que se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1106. Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio D que se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1107. Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio D que se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1108. Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio D que se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1109. Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio D que se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1110. Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio D que se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150

resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1111. Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio D que se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1112.

[0625] Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio D que se liga especificamente a um epítopo dependente de glicosilação de CD45 humano.

[0626] Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio D que se liga especificamente a um epítopo de CD45 humano que não está presente num CD45 de primata não humano. Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio D que se liga especificamente a um epítopo de CD45 humano que não está presente num CD45 de reso. Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio D que se liga especificamente a CD45 humano que não está presente num CD45 de cinomolgo.

[0627] Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio D que se liga especificamente ao mesmo epítopo de CD45 humano que está ligado pelo anticorpo de UCHL-1, A6 ou ODP4. Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio D que se liga especificamente ao mesmo epítopo de CD45 humano que está ligado pelo anticorpo de 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 ou MT2.

[0628] Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio D que se liga especificamente a um epítopo de CD45 humano que se sobrepõe ao epítopo ligado pelo anticorpo de UCHL-1, A6 ou ODP4. Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio D que se liga especificamente a um epítopo de CD45 humano que se sobrepõe ao epítopo ligado pelo anticorpo de 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 ou MT2.

[0629] Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio D que compete com um anticorpo de referência para ligação ao CD45 humano num ensaio de ligação in vitro, em que o anticorpo de referência é UCHL-1, A6 ou ODP4. Em algumas modalidades, o ADBD é um domínio D que compete com

um anticorpo de referência para ligação ao CD45 humano num ensaio de ligação in vitro, em que o anticorpo de referência é 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 ou MT2.

[0630] Em algumas modalidades, o ASBD é um domínio D que se liga especificamente a um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano.

[0631] Em algumas modalidades, o ASBD é um domínio de ligação à base de domínio Z que se liga especificamente a um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ASBD é um domínio de ligação à base de domínio Z que se liga especificamente a um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano.

[0632] Em algumas modalidades, o ASBD é um domínio de ligação de AD à base de DARPin que se liga especificamente a um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ASBD é um domínio de ligação de AD à base de DARPin que se liga especificamente a um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano.

[0633] Em algumas modalidades, o ASBD é um domínio de ligação de AD à base de adnectina que se liga especificamente a um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ASBD é um domínio de ligação de AD à base de adnectina que se liga especificamente a um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano.

[0634] Em algumas modalidades, o ASBD é um domínio de ligação de AD à base de lipocalina, afilina ou anticalina que se liga especificamente a um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ASBD é um domínio de ligação de AD à base de lipocalina, afilina ou anticalina que se liga especificamente a um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano.

[0635] Em algumas modalidades, o ASBD é um domínio de ligação de AD à base de arcabouço de avímero que se liga especificamente a um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ASBD é um domínio de ligação de AD à base de arcabouço de avímero que se liga especificamente a um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano.

[0636] Em algumas modalidades, o ASBD é um domínio de ligação de AD à base de arcabouço de finômero que se liga especificamente a um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ASBD é um domínio de ligação de AD à base de arcabouço de finômero que se liga especificamente a um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano.

[0637] Em algumas modalidades, o ASBD é um domínio de ligação de AD à base de arcabouço de notina que se liga especificamente a um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ASBD é um domínio de ligação de AD à base de arcabouço de finômero que se liga especificamente a um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano.

[0638] Em algumas modalidades, o ASBD é um domínio de ligação de AD à base de arcabouço de Kunitz que se liga especificamente a um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ASBD é um domínio de ligação de AD à base de arcabouço de Kunitz que se liga especificamente a um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano.

[0639] Em algumas modalidades, o ASBD é um domínio de ligação de AD à base de domínio WW que se liga especificamente a um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ASBD é um domínio de ligação de AD à base de domínio WW que se liga especificamente a um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano.

[0640] São fornecidas no presente documento proteínas adaptadoras solúveis de domínio múltiplo. O adaptador compreende um determinante antigênico (AD) (por exemplo, conforme descrito na Seção II) e um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) (por exemplo, conforme descrito na Seção III). O adaptador pode compreender, ainda, ADs adicionais, ADBDs adicionais e/ou outros domínios adicionais (por exemplo, conforme descrito na Seção V). Em algumas modalidades, o adaptador compreende um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga especificamente a um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o adaptador compreende um domínio de ligação de determinante antigênico

(ADBD) que se liga especificamente a um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano.

[0641] Em algumas modalidades, o adaptador compreende um AD que é um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o adaptador compreende um AD que é um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano.

[0642] Em algumas modalidades, o AD no adaptador é um epítopo de CD45 humano. Em algumas modalidades, o AD no adaptador é um epítopo do domínio extracelular (ECD) de CD45 humano. Em algumas modalidades, o AD no adaptador é um epítopo do ECD de CD45RA humano. Em algumas modalidades, o AD no adaptador é um epítopo do ECD de CD45RB humano. Em algumas modalidades, o AD no adaptador é um epítopo do ECD de CD45RAB humano. Em algumas modalidades, o AD no adaptador é um epítopo do ECD de CD45RBC humano. Em algumas modalidades, o AD no adaptador é um epítopo do ECD de CD45RAC humano. Em algumas modalidades, o AD no adaptador é um epítopo do ECD de CD45RABC humano. Em algumas modalidades, o AD no adaptador é um epítopo do ECD de CD45RO humano. Em modalidades adicionais, o AD no adaptador compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1106. Em modalidades adicionais, o AD no adaptador compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1107. Em modalidades adicionais, o AD no adaptador compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1108. Em modalidades adicionais, o AD no adaptador compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1109. Em modalidades adicionais, o AD no adaptador compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a

150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1110. Em modalidades adicionais, o AD no adaptador compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1111. Em modalidades adicionais, o AD no adaptador compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1112.

[0643] Em algumas modalidades, o AD no adaptador é um epítopo dependente de glicosilação de CD45 humano.

[0644] Em algumas modalidades, o AD no adaptador é um epítopo de CD45 humano que não está presente num CD45 de primata não humano. Em algumas modalidades, o AD no adaptador é um epítopo de CD45 humano que não está presente num CD45 de reso. Em algumas modalidades, o AD no adaptador é um epítopo de CD45 humano que não está presente num CD45 de cinomolgo.

[0645] Em algumas modalidades, o AD no adaptador é um epítopo de CD45 humano que está ligado pelo anticorpo de UCHL-1, A6 ou ODP4. Em algumas modalidades, o AD no adaptador é um epítopo de CD45 humano que está ligado pelo anticorpo de 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 ou MT2.

[0646] Em algumas modalidades, o AD no adaptador é um epítopo de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano.

[0647] Em algumas modalidades, o ADBD no adaptador se liga especificamente a um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ADBD no adaptador se liga especificamente a um AD do domínio extracelular (ECD) de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ADBD no adaptador se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RA humano. Em algumas modalidades, o ADBD no adaptador se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RB humano. Em algumas modalidades, o ADBD no adaptador se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RAB humano. Em algumas

modalidades, o ADBD no adaptador se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RBC humano. Em algumas modalidades, o ADBD no adaptador se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RAC humano. Em algumas modalidades, o ADBD no adaptador se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RABC humano. Em algumas modalidades, o ADBD no adaptador se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RO humano. Em algumas modalidades, o ADBD no adaptador se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1106. Em algumas modalidades, o ADBD no adaptador se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1107. Em algumas modalidades, o ADBD no adaptador se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1108. Em algumas modalidades, o ADBD no adaptador se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1109. Em algumas modalidades, o ADBD no adaptador se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1110. Em algumas modalidades, o ADBD no adaptador se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1111. Em algumas modalidades, o ADBD no adaptador se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150

resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1112.

[0648] Em algumas modalidades, o ADBD no adaptador se liga especificamente a um epítopo dependente de glicosilação de CD45 humano.

[0649] Em algumas modalidades, o ADBD no adaptador se liga especificamente a um epítopo de CD45 humano que não está presente num CD45 de primata não humano. Em algumas modalidades, o ADBD no adaptador se liga especificamente a um epítopo de CD45 humano que não está presente num CD45 de reso. Em algumas modalidades, o ADBD no adaptador se liga especificamente a CD45 humano que não está presente num CD45 de cinomolgo.

[0650] Em algumas modalidades, o ADBD no adaptador se liga especificamente ao mesmo epítopo de CD45 humano que está ligado pelo anticorpo de UCHL-1, A6 ou ODP4. Em algumas modalidades, o ADBD no adaptador se liga especificamente ao mesmo epítopo de CD45 humano que está ligado pelo anticorpo de 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 ou MT2.

[0651] Em algumas modalidades, o ADBD no adaptador se liga especificamente a um epítopo de CD45 humano que se sobrepõe ao epítopo ligado pelo anticorpo de UCHL-1, A6 ou ODP4. Em algumas modalidades, o ADBD no adaptador se liga especificamente a um epítopo de CD45 humano que se sobrepõe ao epítopo ligado pelo anticorpo de 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 ou MT2.

[0652] Em algumas modalidades, o ADBD no adaptador compete com um anticorpo de referência para ligação ao CD45 humano num ensaio de ligação in vitro, em que o anticorpo de referência é UCHL-1, A6 ou ODP4. Em algumas modalidades, o ADBD no adaptador compete com um anticorpo de referência para ligação ao CD45 humano num ensaio de ligação in vitro, em que o anticorpo de referência é 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 ou MT2.

[0653] Em algumas modalidades, o ADBD no adaptador se liga especificamente a um epítopo de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano.

[0654] Em algumas modalidades, um ADBD no adaptador pode ser um anticorpo, um fragmento de ligação de antígeno do mesmo, um ScFv, um domínio de ligação de arcabouço alternativo, um domínio D, um receptor de célula T ou um fragmento de ligação de antígeno do mesmo que se liga especificamente a um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, um ADBD no adaptador pode ser um anticorpo, um fragmento de ligação de antígeno do mesmo, um ScFv, um domínio de ligação de arcabouço alternativo, um domínio D, um receptor de célula T ou um fragmento de ligação de antígeno do mesmo que se liga especificamente a um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano.

[0655] Em algumas modalidades, o adaptador é biespecífico. Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a um AD de CD45 e um ADBD que se liga a um segundo AD. Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga a um primeiro AD de CD45 e um ADBD que se liga a um segundo AD de CD45.

[0656] Conforme fornecido no presente documento, receptores de antígeno quimérico (CARs) são proteínas de domínio múltiplo que compreendem um domínio extracelular que compreende um ADBD, um domínio transmembranar e um domínio de sinalização intracelular (por exemplo, conforme descrito na Seção VI).

[0657] Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga especificamente a um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga especificamente a um AD do domínio extracelular (ECD) de CD45 humano. Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RA humano. Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RB humano. Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RAB humano. Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RBC humano. Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga

especificamente a um AD do ECD de CD45RAC humano. Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RABC humano. Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga especificamente a um AD do ECD de CD45RO humano. Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1106. Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1107. Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1108. Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1109. Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1110. Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1111. Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga especificamente a um AD que compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1112.

[0658] Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga

especificamente a um epítopo dependente de glicosilação de CD45 humano.

[0659] Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga especificamente a um epítopo de CD45 humano que não está presente num CD45 de primata não humano. Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga especificamente a um epítopo de CD45 humano que não está presente num CD45 de reso. Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga especificamente a CD45 humano que não está presente num CD45 de cinomolgo.

[0660] Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga especificamente ao mesmo epítopo de CD45 humano que está ligado pelo anticorpo de UCHL-1, A6 ou ODP4. Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga especificamente ao mesmo epítopo de CD45 humano que está ligado pelo anticorpo de 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 ou MT2.

[0661] Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga especificamente a um epítopo de CD45 humano que se sobrepõe ao epítopo ligado pelo anticorpo de UCHL-1, A6 ou ODP4. Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga especificamente a um epítopo de CD45 humano que se sobrepõe ao epítopo ligado pelo anticorpo de 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 ou MT2.

[0662] Em algumas modalidades, o ADBD no CAR compete com um anticorpo de referência para ligação ao CD45 humano num ensaio de ligação in vitro, em que o anticorpo de referência é UCHL-1, A6 ou ODP4. Em algumas modalidades, o ADBD no CAR compete com um anticorpo de referência para ligação ao CD45 humano num ensaio de ligação in vitro, em que o anticorpo de referência é 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 ou MT2.

[0663] Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga especificamente a um AD de CD26. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido dos resíduos 29 a 766 da SEQ ID NO: 1113.

[0664] Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga

especificamente a um AD de CD30. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido dos resíduos 19 a 379 da SEQ ID NO: 1114.

[0665] Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga especificamente a um AD de CD33. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido, ou todos os resíduos de aminoácido dos resíduos 18 a 259 da SEQ ID NO: 1115.

[0666] Em algumas modalidades, o ADBD no CAR se liga especificamente a um AD de CD38. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido dos resíduos 43 a 300 da SEQ ID NO: 1116.

[0667] Em algumas modalidades, um CAR fornecido no presente documento compreende um ABDB que se liga especificamente a um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, um CAR fornecido no presente documento compreende um ABDB que se liga especificamente a um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano. Em algumas modalidades, um CAR fornecido no presente documento compreende um ABDB que se liga especificamente a p26 de AFP, ou uma variante do mesmo (por exemplo, um polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 ou 1123).

[0668] Para evitar ou reduzir a possibilidade de que células de CAR divulgadas disclosed no presente documento tenham como alvo uma resposta imune (por exemplo, exterminem) a elas mesmas, um célula de CAR pode ser geneticamente modificada para reduzir ou eliminar a expressão de um ou mais ADs tidos como alvo pela célula de CAR diretamente por um CAR descrito no presente documento ou indiretamente através de um adaptador descrito no presente documento. Por exemplo, uma célula de CAR divulgada

no presente documento com um ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano ou uma célula de CAR divulgada no presente documento adequada para ser usada em combinação com um adaptador que compreende um ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano pode ser manipulada para reduzir ou eliminar a expressão do AD de CD45 humano reconhecido pelo ADBD. Em algumas modalidades, a célula de CAR é uma célula efetora imune humana.

[0669] Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende uma modificação genética que reduz ou elimina a expressão de um AD ligado por um CAR ou adaptador divulgado no presente documento. Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende uma modificação genética que reduz ou elimina a expressão de mais de um AD ligado por um CAR ou adaptador divulgado no presente documento. Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende mais de uma modificação genética que reduz ou elimina a expressão de mais de um AD ligado por um CAR ou adaptador divulgado no presente documento. Em algumas modalidades, o mais de um AD é compreendido por um único antígeno. Em algumas modalidades, o AD é um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, a célula de CAR é uma célula efetora imune humana.

[0670] Em algumas modalidades, a modificação genética reduz a expressão do AD em cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70%, cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95% em comparação com uma célula de referência sem a modificação genética. Em algumas modalidades, a modificação genética elimina a expressão do AD.

[0671] Em algumas modalidades, a modificação genética reduz a expressão do polipeptídeo que compreende o AD em cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70%, cerca de 80%, cerca de 90%, cerca de 95% em comparação com uma célula de referência sem a modificação genética. Em algumas modalidades, a modificação genética elimina a expressão do polipeptídeo que compreende o AD. Em algumas modalidades, o AD é um AD

de CD45 humano.

[0672] Em algumas modalidades, a modificação genética é uma deleção, inserção ou substituição num gene ou fragmento do mesmo que codifica o AD. Em algumas modalidades, a modificação genética é uma deleção, inserção ou substituição num gene ou fragmento do mesmo que codifica o AD que elimina a expressão do AD. Em algumas modalidades, o AD é um AD de CD45 humano.

[0673] Em algumas modalidades, a modificação genética é uma substituição de um gene ou fragmento do mesmo que codifica um polipeptídeo que compreende o AD com uma sequência de nucleotídeos que codifica um homólogo, variante ou derivado do polipeptídeo que compreende o AD, em que o homólogo, variante ou derivado codificado não compreende o AD. Em algumas modalidades, o homólogo é um homólogo de primata não humano. Em algumas modalidades, o homólogo é derivado de macaco reso. Em algumas modalidades, o homólogo é derivado de macaco cinomolgo. Em algumas modalidades, a variante é uma variante de ocorrência natural. Em algumas modalidades, a variante é uma variante de splicing. Em algumas modalidades, a variante tem padrão de glicosilação alterado. Em algumas modalidades, a variante ou derivado é capaz de sinalização. Em algumas modalidades, o AD é um AD de CD45 humano.

[0674] A modificação genética pode reduzir ou eliminar a expressão de qualquer AD para o qual é desejável que um CAR ou um adaptador se ligue, por exemplo, qualquer um dos ADs descrito na Seção IIa.

[0675] Em algumas modalidades, a modificação genética reduz ou elimina a expressão de um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo do domínio extracelular (ECD) de CD45 humano. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo do ECD de CD45RA humano. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo do ECD de CD45RB humano. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo do ECD de CD45RAB humano. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo do ECD de CD45RBC humano. Em

algumas modalidades, o AD é um epítopo do ECD de CD45RAC humano. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo do ECD de CD45RABC humano. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo do ECD de CD45RO humano. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1106. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1107. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1108. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1109. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1110. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1111. Em modalidades adicionais, o AD compreende 5 a 25, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 125 ou 5 a 150 resíduos de aminoácido, mais de 150 resíduos de aminoácido ou todos os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 1112.

[0676] Em algumas modalidades, a modificação genética reduz ou elimina a expressão de um AD de CD45 humano que é um epítopo dependente de glicosilação de CD45 humano.

[0677] Em algumas modalidades, a modificação genética reduz ou elimina a expressão de um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de CD45 humano que não está presente num CD45 de

primata não humano. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de CD45 humano que não está presente num CD45 de reso. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de CD45 humano que não está presente num CD45 de cinomolgo.

[0678] Em algumas modalidades, a modificação genética reduz ou elimina a expressão de um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo do CD45 humano que está ligado pelo anticorpo de UCHL-1, A6 ou ODP4. Em algumas modalidades, o AD é um epítopo de CD45 humano que está ligado pelo anticorpo de 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 ou MT2.

[0679] Em algumas modalidades, a modificação genética reduz ou elimina a expressão de um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, a modificação genética é uma deleção, inserção ou substituição num gene ou fragmento do mesmo que codifica CD45 humano. Em algumas modalidades, a modificação genética é uma deleção, inserção ou substituição num gene ou fragmento do mesmo que codifica CD45 humano que elimina a expressão do AD de CD45.

[0680] Em algumas modalidades, a modificação genética reduz ou elimina a expressão de um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, a modificação genética é uma substituição de um gene ou fragmento do mesmo que codifica CD45 humano com uma sequência de nucleotídeos que codifica um homólogo, variante ou derivado de CD45 humano, em que o homólogo, variante ou derivado não compreende o AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, o homólogo é um homólogo de primata não humano. Em algumas modalidades, o homólogo é CD45 de macaco reso. Em algumas modalidades, o homólogo é CD45 de cinomolgo. Em algumas modalidades, a variante é uma variante de ocorrência natural de CD45 humano. Em algumas modalidades, a variante de CD45 é uma variante de splicing. Em algumas modalidades, a variante de CD45 tem padrão de glicosilação alterado. Em algumas modalidades, a variante ou derivado é capaz de sinalização.

[0681] Em algumas modalidades, a modificação genética reduz ou

elimina a expressão de um AD de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano. Em algumas modalidades, a modificação genética redz ou elimina a expressão de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano. Em algumas modalidades, a modificação genética elimina a expressão de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano. Em algumas modalidades, a modificação genética é uma substituição de um gene ou fragmento do mesmo que codifica CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano com uma sequência de nucleotídeos que codifica um homólogo, variante ou derivado de CD26, CD30, CD33, ou CD38, em que o homólogo, variante ou derivado não compreende o AD tido como alvo por um CAR ou adaptador descrito no presente documento.

[0682] A produção de células de CAR que compreendem uma modificação genética, útil na prática dos métodos fornecidos, pode ser executada usando uma variedade de técnicas para metodologias de DNA recombinante, manipulação genética e edição de genoma conhecidas na técnica. De modo geral, as células de CAR modificadas descritas presente documento que carecem de expressão de um AD podem ser rotineiramente obtidas usando qualquer meio adequado conhecido na técnica, incluindo, por exemplo, siRNA, shRNA, CRISPR, TALEN e/ou ZFN. Os métodos para manipulação genética de células de CAR são descritos, por exemplo, na Publicação de Pedido de Patente nº U.S. 20170204372, que está incorporada ao presente documento a título de referência em sua totalidade.

[0683] São descritos no presente documento métodos de uso que compreendem colocar uma célula alvo em contato com uma célula de CAR (por exemplo, conforme descrito acima na Seção VII) e um adaptador (por exemplo, conforme descrito acima na Seção V) ou uma composição (por exemplo, conforme descrito acima na Seção VIII). Em algumas modalidades, a célula alvo expressa CD45. Em algumas modalidades, o CAR ou adaptador compreende um ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45. Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende uma modificação genética que reduz ou elimina a expressão de um AD descrito no presente documento.

Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende uma modificação genética que reduz ou elimina a expressão de um AD de CD45 humano.

[0684] Por exemplo, numa modalidade, um método para proporcionar uma resposta imune a uma célula alvo compreende colocar a célula alvo em contato com qualquer uma das composições descritas no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VIII). Em outra modalidade, um método para exterminar uma célula alvo compreende colocar a célula alvo em contato com qualquer uma das composições descritas no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VIII). Conforme usado no presente documento, “colocar em contato” pode se referir a colocar em contato uma célula alvo in vitro (por exemplo, numa cultura celular) ou colocar em contato uma célula alvo in vivo (por exemplo, num paciente). Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende uma modificação genética que reduz ou elimina a expressão de um AD descrito no presente documento. Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende uma modificação genética que reduz ou elimina a expressão de um AD de CD45 humano. Em algumas modalidades, a célula alvo expressa CD45.

[0685] Nos métodos para exterminar a célula alvo fornecidos no presente documento, a célula alvo pode ser uma célula do sistema imunológico. Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula B. Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula T. Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula T virgem. Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula T de memória. Em algumas modalidades, a células alvo é uma célula T de memória que expressa CD45RO.

[0686] Em algumas modalidades, a célula alvo expressa CD45. Em algumas modalidades, a célula alvo expressa CD45RO. Em algumas modalidades, a célula alvo expressa CD45RA. Em algumas modalidades, a célula alvo expressa CD45RAB. Em algumas modalidades, a célula alvo expressa CD45RAC. Em algumas modalidades, a célula alvo expressa CD45RBC. Em algumas modalidades, a célula alvo expressa CD45RABC. Em

algumas modalidades, o CD45 é CD45 humano.

[0687] Em algumas modalidades das composições e métodos descritos no presente documento, o alvo é um determinante antigênico de CD45 humano. Em algumas modalidades, o alvo é um determinante antigênico de CD45R, CD45RA, CD45RB ou CD45RO humano. Em algumas modalidades, o alvo é um determinante antigênico de CD45 humano que não está presente num homólogo de primata não humano de CD45. Em algumas modalidades, o alvo é um determinante antigênico de CD45R, CD45RA, CD45RB ou CD45RO humano que não está presente num homólogo de primata não humano de CD45. Em algumas modalidades, o alvo é um determinante antigênico de CD45 humano que não está presente em CD45 de reso ou cinomolgo. Em algumas modalidades, o alvo é um determinante antigênico de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano. Em algumas modalidades, o alvo é um determinante antigênico de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano que não está presente num homólogo de primata não humano de CD26, CD30, CD33 ou CD38, respectivamente. Em algumas modalidades, o alvo é um determinante antigênico de CD26, CD30, CD33 ou CD38 humano que não está presente em CD26, CD30, CD33 ou CD38 de reso ou cinomolgo, respectivamente.

[0688] Em algumas modalidades das composições e métodos divulgados no presente documento, a célula alvo pode ser uma célula que expressa CD45. Em algumas modalidades, uma célula alvo pode ser uma célula que expressa CD45R, CD45RA, CD45RB ou CD45RO. Em algumas modalidades, uma célula alvo pode ser uma célula que expressa CD26, CD30, CD33 ou CD38.

[0689] São descritos no presente documento métodos para proporcionar uma resposta imune a uma célula alvo num paciente e/ou exterminar uma célula alvo num paciente que compreende administrar um adaptador (conforme descrito no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção V acima)) e/ou uma célula de CAR descrita no presente

documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VII) ao paciente. São também descritos no presente documento métodos para tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto que compreende administrar um adaptador descrito no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção V) e/ou uma célula de CAR descrita no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VII) ao paciente. Em modalidades particulares, são fornecidos no presente documento métodos para tratar câncer hematológico ou doença autoimune que compreende administrar um adaptador descrito no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção V) e/ou uma célula de CAR descrita no presente documento (por exemplo, conforme descrito na Seção VII) ao paciente. Em algumas modalidades, a célula alvo expressa CD45. Em algumas modalidades, o CAR ou adaptador compreende um ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45. Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende uma modificação genética que reduz ou elimina a expressão de um AD descrito no presente documento. Em algumas modalidades, o célula de CAR compreende uma modificação genética que reduz ou elimina a expressão de um AD de CD45.

[0690] Numa modalidade dos métodos para extermínio, uma célula alvo num paciente ou os métodos para redirecionar o extermínio de célula alvo numa paciente, a célula alvo é uma célula do sistema imunológico. Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula B. Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula T. Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula T virgem. Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula T de memória. Em algumas modalidades, a células alvo é uma célula T de memória que expressa CD45RO.

[0691] Em algumas modalidades, a célula alvo expressa CD45. Em algumas modalidades, a célula alvo expressa CD45RO. Em algumas modalidades, a célula alvo expressa CD45RA. Em algumas modalidades, a célula alvo expressa CD45RAB. Em algumas modalidades, a célula alvo

expressa CD45RAC. Em algumas modalidades, a célula alvo expressa CD45RBC. Em algumas modalidades, a célula alvo expressa CD45RABC. Em algumas modalidades, o CD45 é CD45 humano.

[0692] Numa modalidade dos métodos para exterminar uma célula alvo num paciente ou os métodos para redirecionar o extermínio de célula alvo num paciente, o paciente foi diagnosticado com uma doença ou distúrbio autoimune e a célula alvo é uma célula do sistema imunológico que expressa AD de CD45. Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula B. Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula T. Em algumas modalidades, a célula alvo é uma célula T de memória. Em algumas modalidades, a célula alvo expressa CD45. Em algumas modalidades, a célula alvo expressa CD45RO.

[0693] Numa modalidade, os métodos descritos no presente documento são úteis para preparar ou condicionar um paciente para transplante de medula óssea (BMT) ou transplante de célula-tronco hematopoiética (HSCT). Assim, em algumas modalidades, os métodos para exterminar uma célula alvo num paciente ou os métodos para redirecionar o extermínio de célula alvo num paciente fornecidos no presente documento condicionam um indivíduo para BMT ou HSCT. Em algumas modalidades, os métodos fornecidos no presente documento condicionam um indivíduo para HSCT. Em algumas modalidades, o HSCT é HSCT autólogo. Em algumas modalidades, os métodos para condicionar um paciente divulgados no presente documento não compreendem quimioterapia em alta dose ou irradiação corporal total (TBI). Em algumas modalidades, os métodos para condicionamento divulgados no presente documento compreendem quimioterapia de intensidade reduzida. Em algumas modalidades, os métodos para condicionamento divulgados no presente documento compreendem irradiação corporal total. Em algumas modalidades, o paciente tem mais de 65 anos de idade. Em algumas modalidades, o paciente tem câncer. Em algumas modalidades, o paciente tem um câncer hematológico. Em algumas

modalidades, o paciente tem um câncer hematológico recidivo. Em algumas modalidades, o câncer hematológico é leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crônica (CLL) ou mieloma múltiplo (MM). Em algumas modalidades, o paciente tem uma doença ou distúrbio autoimune. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio autoimune é diabetes Tipo I, esclerose múltipla, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal (IBD), doença de Crohn ou ulcerativa.

[0694] Em uma modalidade dos métodos para condicionar um paciente para HSCT, o paciente foi diagnosticado com um câncer hematológico e a célula alvo é uma célula que expressa um AD de CD45. Em algumas modalidades, administrou-se ao paciente uma célula efetora imune humana manipulada que compreende (i) um receptor de antígeno quimérico (CAR) que compreende (1) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga especificamente a um determinante antigênico (AD) de CD45 humano, (2) um domínio transmembranar e (3) um domínio intracelular; e (ii) uma modificação genética que elimina a expressão do AD de CD45 humano na célula manipulada. Em algumas modalidades, administrou-se ao paciente uma célula efetora imune humana manipulada que compreende (i) um receptor de antígeno quimérico (CAR) que compreende um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga especificamente a um determinante antigênico de CD45 humano (AD; e (ii) uma modificação genética que elimina a expressão do AD de CD45 humano na célula manipulada. Em algumas modalidades, administrou-se ao paciente uma (a) célula efetora imune humana manipulada que compreende (i) um receptor de antígeno quimérico (CAR) que compreende um primeiro domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga especificamente a um primeiro determinante antigênico (AD) e (ii) uma modificação genética que elimina a expressão de pelo menos um AD de CD45 humano na célula manipulada e (b) um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano.

[0695] Artigos de manufatura, incluindo kits contendo o adaptador, célula de CAR e/ou composições de célula de CAR/adaptador, são fornecidos no presente documento. O artigo de manufatura pode compreender um recipiente e uma identificação ou bula em ou associada ao recipiente. Os recipientes adequados incluem, por exemplo, garrafas, frascos ou seringas. Os recipientes podem ser formados a partir de uma variedade de materiais, tal como vidro ou plástico. O recipiente retém um ou mais adaptadores, células de CAR, ácidos nucleicos que codificam adaptador e/ou vetores ou células hospedeiras da presente divulgação. A etiqueta ou bula pode incluir orientações para administrar o adaptador, célula de CAR e/ou composições de célula de CAR/adaptador a um paciente. Tais kits têm usos que incluem, porém sem limitação, aplicações terapêuticas do adaptador, célula de CAR e/ou composições de CAR/adaptador. Em algumas modalidades, o CAR compreende um ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45. Em algumas modalidades, o adaptador compreende um ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45. Em algumas modalidades, o célula de CAR compreende uma modificação genética que reduz ou elimina a expressão de um AD de CD45.

[0696] Várias modalidades da invenção serão agora ilustradas através da descrição de experimentos em conformidade com as mesmas. Os exemplos a seguir são fornecidos para facilitar a prática das modalidades divulgadas e não devem ser interpretados como limitantes de qualquer forma ao restante da divulgação. Nos exemplos, é feita referência às figuras anexas.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1. DOMÍNIO D E ADS EXEMPLIFICATIVOS

TABELA 3. DOMÍNIOS D EXEMPLIFICATIVOS

SEQ ID NO:	**Sequência de domínio D**	**Alvo**	**ELISA_ avg**
44.	MGSWYEFSWRLQAIHQRLNALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRAYAAGIRGALQAY RHN	BCMA	9,4868
45	MGSWHEFTWRLIAIQQRLEALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRAYAAGIRHHLQAY RHN	BCMA	17,125
46	MGSWREFAWRLVAINSRLKALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRHYAASIRDGLQAY RHN	BCMA	9,66
47	MGSWHEFAWRLQAINQRLNALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEELRHYAAHIRNGLQA YRHN	BCMA	13,14
48	MGSWNEFAWRLTAIEQRLMALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRHYAAGIRDNLQAY RHN	BCMA	18,28
49	MGSWTEFAWRLQAIHQRLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRVYAAKIRISLQAYR HN	BCMA	18,71
50	MGSWIEFAWRLQAIHQRLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLREYAANIRDSLQAY RHN	BCMA	18,97
51	MGSWHEFTWRLVAIQQRLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRKFAAKIRYELQAY	BCMA	19,51

	RHN		
2	MGSWHEFTWRLIAIRERLFALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEELREYAASIRNMLQAYR HN	BCMA	12,99
3	MGSWIEFSWRLEAIRQRLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRSYAARIRQELQAY RHN	BCMA	9,92
4	MGSWVEFSWRLEAIRQRLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRSYAARIRQELQAY RHN	BCMA	19,14
5	MGSWVEFSWRLEAIRQRLTALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRKYAARIRGELQAY RHN	BCMA	21,3
6	MGSWVEFAWRLTAIDQRLSALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVENLRFYAAKIRSHLQAY RHN	BCMA	8,43
7	MGSWVEFAWRLEAIKQRLTALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRLYAAKIRRVLQAY RHN	BCMA	8,9
8	MGSWVEFAWRLTAIHTRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRKYAAKIRKQLQAY RHN	BCMA	6,08
9	MGSWTEFAWRLEAINQRLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGKPEVEALRAYAAKIRTRLQAY RHN	BCMA	15,148
	MGSWSEFAWRLEAIHQRLSALGGSEAELAAFEKEI	BCMA	18,04

0	AAFESELQAYKGKGNPEVESLRLFAAQIRENLQAY RHN		
1	MGSWNEFAWRLIAINQRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRHFAANIRNDLQAY RHN	BCMA	11,53
2	MGSWTEFAWRLIAIDQRLMALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEILRELAAEIRFHLQAYR HN	BCMA	8,55
3	MGSWSEFMNRLDAITYRLVALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVELLRHYAAQIRDSLQAY RHN	BCMA	12,9
4	MGSWTEFMERLDAISYRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEVLRDYAAIIRNSLQAY RHN	BCMA	9,87
5	MGSWAEFMDRLDAITYRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRGYAAIIRSELQAY RHN	BCMA	10,83
6	MGSWIEFQERLDAIFYRLHALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEDLRDAAATIRRQLQAYR HN	BCMA	18,58
7	MGSWIEFQQRLDAIFYRLYALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVENLRDMAAIIRKQLQAYR HN	BCMA	20,02
8	MGSWYEFQSRLDAIFYRLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLREAAASIRTQLQAY RHN	BCMA	14,08

9	MGSWSEFIDRLDAITYRLFALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVENLRWYAGVIREQLQAY RHN	BCMA	10,18
0	MGSWSEFYDRLYAINQRLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRWYAAFIRAQLQA YRHN	BCMA	5,98
1	MGSWYEFYDRLDAIVHRLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVENLRWYAAMIRVRLQA YRHN	BCMA	14,68
2	MGSWVEFQDRLEAITDRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRYSAAMIRVILQAY RHN	BCMA	8,8783
3	MGSWVEFQERLMAISDRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRWQAAMIRYTLQA YRHN	BCMA	6,7
4	MGSWFEFQHRLEAISMRLHALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRWQAAYIRVVLQA YRHN	BCMA	4,05
5	MGSWVEFQSRLEAIATRLRALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRWQAAWIRMMLQA YRHN	BCMA	18,008
6	MGSWEEFQYRLGAIAARLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRWQAAMIRFMLQA YRHN	BCMA	3,11
7	MGSWYEFQVRLQAISWRLKALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNHEVEELRIQAALIRVMLQAY RHN	BCMA	14,23

8	MGSWVEFRSRLEAISNRLRALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRTTAALIRVYLQAY RHN	BCMA	3,04
9	MGSWVEFKARLEAISSRLTALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEELRYSAALIRVilQAYRH N	BCMA	8,7071
0	MGSWSEFYTRLEAINNRLHALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRYTAALIRIilQAYRH N	BCMA	3,66
1	MGSWAEFYHRLDAISSRLRALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRYTAALIRIilQAYRH N	BCMA	4,31
2	MGSWTEFASRLVAIRQRLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRYSAAIIRVMLQAY RHN	BCMA	7,99
3	MGSWSEFDQRLAAIYQRLNALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRYSAALIRVMLQAY RHN	BCMA	7,72
4	MGSWVEFHNRLSAISDRLGALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRYSAALIRVMLQAY RHN	BCMA	7,36
5	MGSWNEFEDRLSAISARLSALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRYSAALIRVMLQAY RHN	BCMA	4,09
6	MGSWVEFEYRLVAIFDRLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRYQAALIRVMLQAY RHN	BCMA	7,63

7	MGSWVEFQGRLGAIHERLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRYSAALIRVFLQAY RHN	BCMA	3,8343
8	MGSWYEFSMRLSAIWERLHALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRYQAALIRFilQAYR HN	BCMA	7,12
9	MGSWTEFSQRLGAISERLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRYSAALIRFMLQAY RHN	BCMA	4,15
0	MGSWTEFHDRLEAITHRLNALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRYSAALLRVFLQAY RHN	BCMA	5,79
1	MGSWTEFEHRLEAIAGRLNALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRYSAALIRFWLQAY RHN	BCMA	6,34
2	MGSWTEFANRLEAINARLHALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRFSAALIRVilQAYR HN	BCMA	6,42
3	MGSWEEFDRRLYAIARRLEALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRYQAALIRVWLQAY RHN	BCMA	8,85
4	MGSWIEFHQRLEAIVTRLEALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEELRYQAALIRVFLQAYR HN	BCMA	8
5	MGSWSEFYDRLKAIADRLHALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRTEAAIIRVilQAYRH N	BCMA	8,215

6	MGSWWEFEDRLSAIMERLHALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRYRAAIIRVilQAYRH N	BCMA	10,39
7	MGSWVEFEERLAAIATRLHALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRWRAAIIRVilQAYR HN	BCMA	16,29
8	MGSWSEFRGRLQAIHSRLNALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRYSAAIIRIilQAYRH N	BCMA	7,585
9	MGSWTEFRDRLGAIYHRLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRYQAAIIRVilQAYR HN	BCMA	6,7
00	MGSWVEFYHRLEAIRYRLSALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRYVAAVIRYRLQAY RHN	BCMA	7,8
01	MGSWVEFYDRLEAIRYRLSALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRYIAAVIRYRLQAY RHN	BCMA	5,636
02	MGSWVEFYDRLAAIRKRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRFRAALIRIWLQAY RHN	BCMA	9,76
03	MGSWEEFSERLEAISIRLRALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEELRVSAAIIRVWLQAYR HN	BCMA	11,26
04	MGSWSEFSDRLHAISDRLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRIQAAIIRVWLQAYR HN	BCMA	6,3725

05	MGSWIEFSHRLEAIVDRLGALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEELRNTAAIIRVilQAYRHN	BCMA	18,67
06	MGSWEEFSDRLEAILRRLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRFAAAIIRVQLQAY RHN	BCMA	9,08
07	MGSWMEFSHRLDAIHERLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRFAAAIIRVQLQAY RHN	BCMA	6,3
08	MGSWSEFQQRLHAIRTRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRFEAAIIRVMLQAY RHN	BCMA	11,615
09	MGSWYEFQNRLGAINRRLNALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRFEAAIIRVMLQAY RHN	BCMA	4,68
10	MGSWQEFTGRLHAIRHRLEALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRFEAAYIRVWLQAY RHN	BCMA	3,315
11	MGSWTEFDHRLGAIWERLVALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRFHAAIIRIFLQAYR HN	BCMA	9,54
12	MGSWTEFHVRLSAIWDRLVALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRFHAAIIRIVLQAYR HN	BCMA	23,62
13	MGSWNEFDNRLQAIWDRLHALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEELRFHAAMIRITLQAY RHN	BCMA	9,87

14	MGSWTEFHERLQAIWFRLHALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRFRAAIIRLilQAYRH N	BCMA	12,066
15	MGSWNEFSGRLTAIKDRLAALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRFRAAVIRLWLQAY RHN	BCMA	3,39
16	MGSWVEFDERLVAIWFRLHALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEALRARAAYIRIWLQAY RHN	BCMA	8,96
17	MGSWSEFGQRLSAIWERLLALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEALRADAAFIRIWLQAY RHN	BCMA	14,01
18	MGSWYEFEDRLVAIWIRLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRYNAAFIRGALQAY RHN	BCMA	4,93
19	MGSWYEFGDRLSAIWERLAALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRTHAAEIRTILQAYRH N	BCMA	8,895
20	MGSWHEFYYRLEAIEQRLHALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVETLRFDAALIRIilQAYRH N	BCMA	3,73
21	MGSWSEFEERLAAIGSRLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVETLRFDAALIRIilQAYRH N	BCMA	4,85
22	MGSWLEFHYRLHAIQFRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVETLRHIAALIRNQLQAY RHN	BCMA	12,749

23	MGSWQEFYNRLEAIHMRLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEGLRSDAAPIRDVLQAY RHN	BCMA	6,47
24	MGSWNEFHHRLWAIFDRLGALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEVLRKMAAGIRGGLQA YRHN	BCMA	3,88
25	MGSWYEFHYRLKAINDRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRYSAAMIRHKLQAYR HN	BCMA	6,04
26	MGSWTEFHQRLGAIHARLGALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRFSAAFIRLKLQAYR HN	BCMA	8,87
27	MGSWFEFQYRLEAIFYRLLALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGKPEVEELRVRAALIRHLLQAYR HN	BCMA	17,31
28	MGSWVEFHARLDAIYTRLGALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRVLAAHIRISLQAYRH N	BCMA	3,8
29	MGSWVEFGTRLSAIYNRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRFEAAIIRIMLQAYR HN	BCMA	15,425
30	MGSWVEFTHRLDAIYIRLWALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEELRHEAAVIREELQAYR HN	BCMA	13,917
31	MGSWVEFHGRLAAIYVRLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRYHAAMIRRNLQAY RHN	BCMA	4

32	MGSWVEFDRRLVAIYIRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEALRDDAALIRLLLQAY RHN	BCMA	8,93
33	MGSWVEFDRRLVAIYIRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLRYDAATIRETLQAY RHN	BCMA	8
34	MGSWLEFDRRLTAIilRLWALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEALREDAAMIRDMLQAY RHN	BCMA	9,82
35	MGSWIEFDRRLLAIHVRLWALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEVLRADAAKIRMELQAYR HN	BCMA	13,72
36	MGSWIEFDRRLIAIWIRLWALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVESLRSDAADIRQKLQAYR HN	BCMA	9,45
37	MGSWVEFDRRLIAIWVRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEFLRSDAAMIREHLQAY RHN	BCMA	5,77
38	MGSWYEFHTRLIAIYVRLWALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEWLRGDAAKIRGilQAYR HN	BCMA	4,06
39	MGSWSEFSTRLSAIYVRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRNKAASIRKTLQAYR HN	BCMA	5,35
40	MGSWVEFRYRLGAIYHRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEVLRDRAATIRRLLQAY RHN	BCMA	10,81

41	MGSWNEFRNRLGAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVETLRAHAAIIRSVLQAYR HN	BCMA	4,6967
42	MGSWHEFRNRLGAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVETLRARAAMIRSVLQAY RHN	BCMA	3,4936
43	MGSWTEFYQRLEAINFRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEVLRDKAALIRLMLQAY RHN	BCMA	6,955
44	MGSWNEFYNRLHAINLRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEVLREHAAIIRQALQAY RHN	BCMA	3,004
45	MGSWEEFYGRLSAIQDRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRMHAAVIRRALQA YRHN	BCMA	3,28
46	MGSWGEFNLRLVAIHVRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEFLRSQAANIRAQLQAY RHN	BCMA	12,81
47	MGSWGEFSDRLEAINERLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRWQAAFIRANLQA YRHN	BCMA	4,26
48	MGSWMEFQGRLPAILARLRALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEHLRDKAAYIRWMLQA YRHN	BCMA	8,32
49	MGSWMEFEGRLPAILARLRALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEHLRDKAAYIRWMLQA YRHN	BCMA	3,93

50	MGSWFEFQNRLQAILFRLRALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVENLRDKAAYIRLMLQAY RHN	BCMA	5,3933
51	MGSWVEFDMRLQAILERLRALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEHLRDSAAYIRLMLQAY RHN	BCMA	23,525
52	MGSWVEFNARLDAILFRLRALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEHLRDQAAYIRLMLQAY RHN	BCMA	13,52
53	MGSWMEFNVRLRAILDRLHALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVELLRDKAAYIRFMLQAY RHN	BCMA	15,59
54	MGSWIEFDTRLAAIVHRLRALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVELLRDKAAYIRYMLQAYR HN	BCMA	13,948
55	MGSWIEFDYRLKAILHRLRALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEGLRDKAAYIRFLLQAYR HN	BCMA	11,877
56	MGSWYEFEDRLLAIKVRLRALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRDQAAYIRFMLQAYR HN	BCMA	17,613
57	MGSWYEFQDRLSAITTRLRALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVELLRDKAAYIRFMLQAY RHN	BCMA	10,085
58	MGSWEEFDDRLNAIVYRLRALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEMLRDQAAYIRLMLQA YRHN	BCMA	18,64

59	MGSWVEFEQRLHAIVVRLRALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGGGNPEVENLRDQAAYIRFMLQA YRHN	BCMA	17,747
60	MGSWVEFEWRLEAIVVRLRALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEHLRDKAAYIRYMLQAY RHN	BCMA	14,95
61	MGSWYEFEHRLKAIVSRLGALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEHLRDKAAYIRYMLQAY RHN	BCMA	4,55
62	MGSWMEFKHRLAAITFRLRALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVELLRDKAAYIRLLLQAY RHN	BCMA	6,06
63	MGSWMEFEGRLHAIKRRLRALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEVLRDQAAYIRLLLQAY RHN	BCMA	7,335
64	MGSWSEFVFRLDTIKSRLRALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVETLRDQAAYIRLMLQAY RHN	BCMA	19,86
65	MGSWYEFDERLSAIKLRLRALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEVLRAQAAYIRAILQAY RHN	BCMA	16,94
66	MGSWMEFDERLWAIKKRLRALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEFLRHQAAYIRMLLQAY RHN	BCMA	9,526
67	MGSWHEFDGRLSAIKRRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEHLRDQAAYIRYMLQA YRHN	BCMA	5,4

68	MGSWYEFDGRLQAIIARLRALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEHLRFRAAYIRWILQAYR HN	BCMA	3,29
69	MGSWFEFDKRLYAIIHRLRALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEKLRYKAAIIRLilQAYRHN	BCMA	11,82
70	MGSWVEFDNRLYAIVDRLRALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEHLRQKAAYIRLILQAY RHN	BCMA	11,717
71	MGSWIEFHQRLNAIFNRLRALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEWLRHHAAYIREMLQAY RHN	BCMA	7,3417
72	MGSWNEFRLRLWAITERLRALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVECLRAEAAWIRTMLQA YRHN	BCMA	3,8718
73	MGSWYEFWLRLSAISYRLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRKEAAEIRSWLQA YRHN	BCMA	14,465
74	MGSWYEFQLRLWAIHWRLIALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRMRAAEIRNELQA YRHN	BCMA	20,59
75	MGSWYEFAHRLEAIEWRLIALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEELRQYAAAIRNilQAYRH N	BCMA	9,48
76	MGSWYEFDTRLGAIRNRLGALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRFQAAYIRFLLQAY RHN	BCMA	13,934

77	MGSWYEFWVRLTAIRWRLEALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLREQAASIRWVLQA YRHN	BCMA	5,72
78	MGSWFEFDRRLKAIDRRLMALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRMQAAIIRNilQAYR HN	BCMA	6,1625
79	MGSWVEFWERLDAIDNRLGALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRWHAAYIRGilQAY RHN	BCMA	11,42
80	MGSWAEFWDRLDAIDSRLNALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilREWAAYIRGilQAYRH N	BCMA	18,22
81	MGSWAEFDLRLRAIAKRLVALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEMLRLDAAYIRGVLQAY RHN	BCMA	4,09
82	MGSWSEFWDRLYAIRIRLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLRSVAARIRNWLQA YRHN	BCMA	12,52
83	MGSWSEFWFRLGAIRNRLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLRDVAAHIRHWLQA YRHN	BCMA	14,93
84	MGSWSEFNDRLDAIRWRLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRQVAATIRYRLQA YRHN	BCMA	13,59
85	MGSWVEFWDRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAAAIRHilQAYR HN	BCMA	5,22

86	MGSWAEFWDRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAAAIRHilQAYR HN	BCMA	
87	MGSWTEFWDRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAAAIRHilQAYR HN	BCMA	
88	MGSWVEFWDRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLKYTAAAIRHilQAYR HN	BCMA	
89	MGSWVEFWDRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLQYTAAAIRHilQAYR HN	BCMA	
90	MGSWVEFWDRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAAAIKHilQAYR HN	BCMA	
91	MGSWAEFWDRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLQYTAAAIKHilQAYR HN	BCMA	
92	MGSWTEFWDRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLQYTAAAIKHilQAYR HN	BCMA	
93	MGSWVEFWDRLGAIRERLEALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLRYVAAVIRHRLQAY RHN	BCMA	4,18
94	MGSWVEFWDRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRASAAAIRIALQAYR HN	BCMA	3,07

95	MGSWVEFWDRLGAIRDRLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRNTAAYIRTFLQAY RHN	BCMA	16,034
96	MGSWSEFWVRLGAIRDRLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEALRVTAAQIRHilQAYR HN	BCMA	23,5
97	MGSWSEFWVRLGAIRERLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAATIRRFLQAY RHN	BCMA	7,5567
98	MGSWSEFWARLGAIRERLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAATIRRFLQAY RHN	BCMA	
99	MGSWSEFWVRLGAIRERLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAGTIRRFLQAY RHN	BCMA	
00	MGSWSEFWVRLGAIRERLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAATIKRFLQAY RHN	BCMA	
01	MGSWSEFWARLGAIRERLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAGTIKRFLQAY RHN	BCMA	
02	MGSWSEFWDRLTAIRVRLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAAHIRKFLQAY RHN	BCMA	16,14
03	MGSWTEFWTRLNAIYERLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLRFTAASIRMilQAYR HN	BCMA	8,43

04	MGSWFEFWDRLAAIRDRLEALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRYVAAKIRVRLQAY RHN	BCMA	12,78
05	MGSWTEFWVRLNAIRDRLEALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRHTAAIIRNilQAYR HN	BCMA	12,53
06	MGSWVEFWHRLGAIYDRLEALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRRTAALIRQTLQAY RHN	BCMA	19,904
07	MGSWVEFWNRLGAIYDRLEALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLRHTAAVIRLilQAYR HN	BCMA	14,55
08	MGSWSEFWERLEAIYDRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRRTAATIRSFLQAY RHN	BCMA	18,78
09	MGSWEEFDNRLEAIFDRLEALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELREFAATIRITLQAYR HN	BCMA	3,93
10	MGSWMEFWDRLYAIEFRLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLRRVAATIRNELQAY RHN	BCMA	11,693
11	MGSWTEFWERLYAIEYRLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLRSVAATIRYELQAY RHN	BCMA	12,7
12	MGSWNEFWERLYAIELRLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLRMTAAYIRNELQAY RHN	BCMA	9,945

13	MGSWYEFWKRLYAIEYRLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEALRKVAAKIREQLQAY RHN	BCMA	14,785
14	MGSWTEFWARLYAIEMRLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEHLRRVAALIREQLQAY RHN	BCMA	12,46
15	MGSWHEFWDRLYAIEFRLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRQVAAKIRWHLQA YRHN	BCMA	7,3
16	MGSWDEFEFRLGALRWRLIALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRFGAAHIRHILQAYR HN	BCMA	9,2
17	MGSWTEFYHRLYAIRERLSALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRFGAAHIRHLLQAYR HN	BCMA	9,6275
18	MGSWVEFETRLDAIRMRLGALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRFGAAHIRALLQAYR HN	BCMA	14,072
19	MGSWGEFDVRLFAIRERLSALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRGYAAQIRSFLQAYR HN	BCMA	7,3533
20	MGSWVEFDERLSAIRERLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRLYAAQIRVFLQAYR HN	BCMA	5,61
21	MGSWSEFDGRLGAIWDRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRDRAAQIREFLQAYR HN	BCMA	10,031

22	MGSWGEFEGRLHAIRSRLSALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEVLRGYAAWIRALLQAY RHN	BCMA	6,17
23	MGSWGEFNGRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEFLRAYAASIRAVLQAY RHN	BCMA	4,9533
24	MGSWWEFTFRLAAIEFRLEALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRAIAAEIRKSLQAY RHN	BCMA	5,75
25	MGSWDEFQFRLAAIGFRLGALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEVLRRQAARIRHLLQAY RHN	BCMA	6,155
26	MGSWYEFVTRLHAIDHRLKALGGSEADLAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRFYAAGIRMNLQA YRHN	BCMA	4,12
27	MGSWSIEFWRLEAIKFRLIALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEFLRVEAAAIRRVLQAYR HN	BCMA	8,43
28	MGSWGEFEHRLDPSTCVWLALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEKLRRGAAVIRHWLQA YRHN	BCMA	4,05
29	MGSWIEFAMRLEAIENRLTALGGSEAELAIFESMIA HFEELLQNYKGKGNPEVEALIHEAFAIHKELWAYR HN	BCMA	10,73
30	MGSWNEFYQRLEAIENRLQALGGSEAELAMFEVRI ALFEDMLQGYKGKGNPEVEALKQEAIAILRELIAYR HN	BCMA	6,01

31	MGSWNEFYDRLRAIKKRLYALGGSEAELADFEEDI AQFEVDLQDYKGKGNPEVEALHREAHAITHELWA YRHN	BCMA	12,36
32	MGSWGEFKHRLALIKWilEALGGSEAELAHFEDWIA VFEVQLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	BCMA	17,09
33	MGSWYEFKHRLAIIKWilEALGGSEAELAKFEAWIA EFEMILQRYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	BCMA	5,505
34	MGSWYEFKHRLAIIKWilEALGGSEAELAHFEQYIA DFEGTLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	BCMA	14,833
35	MGSWYNFKHRLAIIKWilEALGGSEAELARFENFIAN FETQLQLYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRH N	BCMA	6,7615
36	MGSWFQFKHRLAIIKWQLEALGGSEAELAWFEQW IADFEHQLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	BCMA	10,39
37	MGSWYNFKHRLAIIKWFLEALGGSEAELAVFEVWI ADFEHQLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	16,38
38	MGSWDAFKHRLALIKWilEALGGSEAELAHFEEYIA EFESNLQSYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	BCMA	12,98
39	MGSWDGFKHRLALIKWilEALGGSEAELANFENWIA EFEQRLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	BCMA	23,62

40	MGSWNGFKHRLAIIKWilEALGGSEAELASFESYIAEFESGLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	16,53
41	MGSWNSFKHRLALIKWilEALGGSEAELATFEWYIASFESELQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	10,34
42	MGSWSDFKYRLAVIKFilEALGGSEAELASFESFIAHFEDDLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,04
43	MGSWSGFKYRLAVIKFilEALGGSEAELASFELFIAKFEIDLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,066
44	MGSWYGFKYRLAVIKWilEALGGSEAELASFEKYIAHFEHDLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	9,05
45	MGSWYGFKYRLAVIKWilEALGGSEAELASFEKYIAQFEHDLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7,6333
46	MGSWYGFKYRLALIKWilEALGGSEAELASFETYIADFEDLLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,03
47	MGSWSTFKYHLAVIKWilEALGGSEAELASFEDYIAQFETDLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	11,65
48	MGSWHEFKYRLALIKWilEALGGSEAELATFEHHIAQFEWDLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	16,19

49	MGSWNMFKYRLAHIKWilEALGGSEAELATFEAYIADFEVDLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	16,33
50	MGSWHGFKYRLAIIKWWLEALGGSEAELAFFEEWIASFERDLQIYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	6,025
51	MGSWHGFKYRLAVIKWilEALGGSEAELAMFEGWIAQFEITLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	5,99
52	MGSWQGFKYRLAVIKWMLEALGGSEAELAFFENWIAEFETKLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7,75
53	MGSWSGFKYRLAVIKWilEALGGSEAELATFEEWIAEFETELQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,975
54	MGSWGYFKYRLAMIKWilEALGGSEAELASFESWIAEFEGSLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,018
55	MGSWHAFKYKLAMIKWilEALGGSEAELAHFEEWIAEFEALLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	11,63
56	MGSWQHFKYRLAIIKWilEALGGSEAELAFFESFIAKFEHDLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	8,91
57	MGSWNDFKYRLAIIKYilEALGGSEAELAHFESYIASFEHDLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	15,123

58	MGSWGAFKYRLAIIKFilEALGGSEAELARFEEFIAN FEHDLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRH N	BCMA	12,88
59	MGSWYNFKYRLAIIKFilEALGGSEAELAQFEIWIAE FEHDLQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	BCMA	19,91
60	MGSWEQFKYRLAIIKYMLEALGGSEAELAWFESWI ANFESDLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	11,01
61	MGSWQQFKYRLAIIKYilEALGGSEAELAGFETYIAK FEEVLQSYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRH N	BCMA	15,12
62	MGSWAGFKYRLAVIKYilEALGGSEAELAHFEQWIA HFEGMLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	12,68
63	MGSWTAFKYRLAIIKFilEALGGSEAELAHFESYIAH FEDMLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	BCMA	7,43
64	MGSWAHFKYRLAIIKFWLEALGGSEAELANFEEYIA EFESTLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	BCMA	13,12
65	MGSWANFKYRLALIKWHLEALGGSEAELASFEIWI ADFEESLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	BCMA	14,288
66	MGSWATFKYRLALIKWHLEALGGSEAELADFEEYI AGFEEGLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	15,07

67	MGSWTHFKYRLALIKWWLEALGGSEAELAGFEVHI ADFEAQLQMYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	BCMA	7,3669
68	MGSWNTFKYHLAVIKFMLEALGGSEAELAFFEQWI AEFEVTLQSYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	10,601
69	MGSWTQFKYHLAVIKWilEALGGSEAELAGFEQWI AEFEKTLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	21,118
70	MGSWNQFKYRLAVIKFilEALGGSEAELAHFETWIA AFEEQLQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	BCMA	12,85
71	MGSWNEFKYHLAVIKFilEALGGSEAELAHFETWIA EFEYELQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	BCMA	13,68
72	MGSWVQFKYHLAVIKFilEALGGSEAELAHFETWIA EFEVALQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	BCMA	12,696
73	MGSWVDFKYHLAVIKFWLEALGGSEAELANFETWI ANFEQELQMYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	BCMA	13,22
74	MGSWVDFKYHLAVIKWilEALGGSEAELADFENWIA HFESILQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	BCMA	10,43
75	MGSWVEFKYHLAVIKFTLEALGGSEAELADFEEEIA RFEMILQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	BCMA	6,92

76	MGSWSHFKYHLALIKWilEALGGSEAELAKFEFWIAEFEHNLQMYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7,93
77	MGSWYHFKYHLALIKWilEALGGSEAELAHFEHWIAEFEWTLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	8,85
78	MGSWQGFKYHLALIKFilEALGGSEAELAHFEHWLAEFEHDLQTYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	21,2
79	MGSWLSFKHHLALIKWilEALGGSEAELASFEAWIALFEHQLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	6,305
80	MGSWSEFKYKLALIKWilEALGGSEAELAHFEGWIANFETTLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	11,288
81	MGSWIEFKYKLAIIKFilEALGGSEAELAHFEHWIADFEFVLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	14,88
82	MGSWQNFKYHLAMIKWilEALGGSEAELANFEEFIAQFEINLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	9,55
83	MGSWYNFKYHLAIIKWWLEALGGSEAELADFEHYIADFERNLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	8,6264
84	MGSWYQFKYHLAIIKWilEALGGSEAELAGFENYIATFEQELQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	18,41

85	MGSWSHFKYHLAIIKFilEALGGSEAELAGFEIWIAK FEDELQMYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	BCMA	9,34
86	MGSWVGFKAHLAIIKWilEALGGSEAELAGFEIFIAD FEALLQMYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRH N	BCMA	9,71
87	MGSWVNFKYKLAIIKYMLEALGGSEAELAFFEDWI AEFERTLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	7,3895
88	MGSWSNFKYRLAVIKYMLEALGGSEAELAFFEDWI ADFELHLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	9,34
89	MGSWTNFKYKLAVIKFMLEALGGSEAELAFFEDWI AGFEIDLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	11,408
90	MGSWTGFKYRLAIIKFMLEALGGSEAELAFFEQWI ADFENELQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	13,89
91	MGSWHNFKYRLAIIKFMLEALGGSEAELAWFENWI ADFEDSLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	13,59
92	MGSWFAFKHRLAVIKYMLEALGGSEAELAFFEHWI AQFEHDLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	BCMA	11,985
93	MGSWYEFKHRLAVIKYMLEALGGSEAELAFFENWI AQFEHELQTYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	3,71

94	MGSWYKFKHKLAVIKYMLEALGGSEAELAWFEEW IAEFEVTLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	4,54
95	MGSWFYFKQKLAFIKWilEALGGSEAELANFEIYIAE FEVMLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	BCMA	7,23
96	MGSWFSFKHHLAVIKWNLEALGGSEAELASFEEQI AEFESVLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	6,45
97	MGSWGNFKYRLAIIKFHLEALGSSEAELATFEAWIA NFESMLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	22,7
98	MGSWSYFKYGLAIIKIRLEALGGSEAELADFERWIA AFEHDLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	BCMA	13,33
99	MGSWSYFKFGLAHIKLRLEALGGSEAELADFEQWI ASFEEQLQTYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	18,354
00	MGSWSYFKWGLAHIKLRLEALGGSEAELADFEFWI AEFEGLLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	17,64
01	MGSWIYFKYGLAHIKTRLEALGGSEAELADFEQWI AEFEKMLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	21,12
02	MGSWGYFKYGLATIKHRLEALGGSEAELADFELWI AKFEEQLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	14,01

03	MGSWEYFKYGLATIKMHLEALGGSEAELADFEHWI AHFEHQLQMYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	BCMA	18,403
04	MGSWSYFKYGLATIKEKLEALGGSEAELADFETWI AMFEKQLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	18,15
05	MGSWHYFKNGLAIIKEKLEALGGSEAELADFEIWIA MFEMELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	19,85
06	MGSWQYFKYGLAIIKIKLEALGGSEAELADFEAWIA TFEKQLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	BCMA	10,28
07	MGSWVYFKHGLAVIKMRLEALGGSEAELADFETWI AQFEMTLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	21,45
08	MGSWVYFKYGLAVIKEKLEALGGSEAELADFETWI AEFEFGLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	17,58
09	MGSWYYFKYGLAVIKGKLEALGGSEAELADFETWI AKFENHLQSYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	3,84
10	MGSWTYFKYGLALIKYRLEALGGSEAELADFEEWI AQFEVSLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	15,21
11	MGSWDYFKYGLALIKIKLEALGGSEAELADFEVWIA QFEMALQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	15,76

12	MGSWTYFKFGLAHIKDSLEALGGSEAELADFEQWI AMFEQDLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	BCMA	17,01
13	MGSWGYFKHGLAHIKSSLEALGGSEAELADFEVWI AAFENELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	18,505
14	MGSWGYFKTGLAIIKAQLEALGGSEAELADFELWI AQFEETLQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	12,75
15	MGSWAYFKYGLAVIKLHLEALGGSEAELADFERYI AEFEYELQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	13,44
16	MGSWLDFKEGLADIKRSLEALGGSEAELADFEGVI ALFEWKLQTYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	3,03
17	MGSWEVFKHELAVIKDilEALGGSEAELAHFEWGIA WFEGFLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	9,33
18	MGSWIVFKQSLAWIKEHLEALGGSEAELAEFEFYIA NFEHTLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	BCMA	10,57
19	MGSWIYFKDSLAYIKKilEALGGSEAELATFEYYIAN FEHELQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRH N	BCMA	3,2
20	MGSWDHFKYNLAWIKKilEALGGSEAELATFEWYIA NFEKRLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	BCMA	9,81

21	MGSWFTFKQNLAWIKLHLEALGGSEAELARFEYYI ADFENKLQLYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	14,204
22	MGSWREFKYGLAHIKRVLEALGGSEAELAVFEYYI AKFEQELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	14,7
23	MGSWIQFKYGLAHIKRTLEALGGSEAELAVFEWYI ADFEQQLQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	BCMA	8,3567
24	MGSWVEFKHNLAWIKVTLEALGGSEAELAVFEYYI AQFEEQLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	15,83
25	MGSWISFKDNLAMIKEFLEALGGSEAELAVFEWYI ATFEVELQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	7,16
26	MGSWHIFKDNLATIKAFLEALGGSEAELAVFEWYIA KFEEEELQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	BCMA	3,47
27	MGSWTSFKHGLAGIKRVLEALGGSEAELATFEWYI AQFERHLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	9,765
28	MGSWQSFKHALADIKINLEALGGSEAELAQFEYAIA VFEYRLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	BCMA	13,719
29	MGSWHTFKEALAQIKGELEALGGSEAELASFEYAI AVFEYRLQMYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	6,76

30	MGSWTDFKTSLADIKAELEALGGSEAELAKFEYYIA IFEYRLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	BCMA	18,76
31	MGSWTNFKEGLAEIKRDLEALGGSEAELARFEYVI AVFEFRLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	12,327
32	MGSWHTFKDGLAEIKSELEALGGSEAELAMFEYVI AIFEYRLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	10,65
33	MGSWQFFKEHLASIKFWLEALGGSEAELAFFEDAI ADFEYHLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	10,58
34	MGSWTYFKEHLASIKFWLEALGGSEAELAFFEDAI AEFEKDLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	6,5951
35	MGSWIIFKGilAHIKHHLEALGGSEAELADFEFYIAIF EMELQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRH N	BCMA	5,18
36	MGSWilFQSHLAHIKHHLEALGGSEAELAWFEFTIA GFEQELQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	7,69
37	MGSWYSFKWTLARIKLELEALGGSEAELAYFENVI AHFEMELQSYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	4,05
38	MGSWTTLKWRLAHIKQHLEALGGSEAELALFEYDI AHFEELLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	BCMA	17,82

39	MGSWYGFKWilATIKKHLEALGGSEAELALFETEIATFELWLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	10,65
40	MGSWIEFNMRVLAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVESLRYEACLDPWSSAAYRHN	CD123	3,2
41	MGSWIEFHERLWAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVESLREMAASIRHGLQAYRHN	CD123	3,4
42	MGSWFEFYERLWAIDDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEWLREEAASIRSSLQAYRHN	CD123	6
43	MGSWFEFWDRLEAIDDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVESLRYNAAEIRKELQAYRHN	CD123	4,9
44	MGSWHEFWSRLDAIDDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEilRGAAADIRAELQAYRHN	CD123	3,8
45	MGSWYEFWIRLEAIDDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVDILRDFAADIRTELQAYRHN	CD123	10,4
46	MGSWHEFWDRLEAIDDRLYALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEFLREEAAYIRELLQAYRHN	CD123	10,6
47	MGSWEEFWDRLFAIDDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVETLRNEAAEIRMALQAYRHN	CD123	3,1

48	MGSWWEFDDRLFAIDTRLMALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLREWAATIRMELQA YRHN	CD123	3,5
49	MGSWTEFHDRLEAIDDRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilREEAAQIRWELQAYR HN	CD123	5,8
50	MGSWAEFEDRLWAIEDRLWALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEilREEAAAIRFELQAYR HN	CD123	6,2
51	MGSWVEFWFRLEAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLREEAAAIREDLQAY RHN	CD123	3,2
52	MGSWVEFWQRLEAIESRLWALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEFLREEAAEIRWELQA YRHN	CD123	7,7
53	MGSWSEFWQRLEAIEDRLWALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEWLRENAAMIRDELQA YRHN	CD123	4,7
54	MGSWSEFITRLEAIDDRLWALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEILREEAAEIRQHLQAYR HN	CD123	3,3
55	MGSWYEFETRLEAIYDRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVELLRVEAAEIREDLQAY RHN	CD123	3,2
56	MGSWTEFYYRLEAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEFLRVEAANIRDMLQAY RHN	CD123	7,5

57	MGSWYEFVIRLEAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEVLRWYAADIRHELQAY RHN	CD123	6,4
58	MGSWTEFSIRLEAIYDRLVALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEVLRTYAANIRHELQAYR HN	CD123	11,9
59	MGSWTEFSIRLEAIYDRLVALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEVLRTYAAFIRHELQAYR HN	CD123	10,2
60	MGSWTEFVWRLEAIWDRLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEVLREDAAVIRHFLQAY RHN	CD123	3,6
61	MGSWVEFHERLEAIEDRLMALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilREDAAFIRQLLQAYR HN	CD123	3,7
62	MGSWVEFHDRLEAIEDRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLREDAAYIRSILQAY RHN	CD123	4,6
63	MGSWIEFYDRLEAIYDRLDALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEWLREDAAFIRSWLQAY RHN	CD123	7,5
64	MGSWVEFDQRLEAIYDRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLREDAAQIRKWLQA YRHN	CD123	5,1
65	MGSWVEFHDRLEAIEDRLLALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLREYAAGIRWFLQA YRHN	CD123	3,3

66	MGSWEEFAQRLYAIEWRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEVLRYVAAQIRYHLQAY RHN	CD123	16,9
67	MGSWDEFAWRLDVIFARLGALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRKNAAQIRDGLQAY RHN	CD123	4,6
68	MGSWDEFYYRLEAIEMRLGALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRHYAAQIRHMLQA YRHN	CD123	7,2
69	MGSWEEFYDRLEAIYNRLGALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEVLREYAADIREMLQAY RHN	CD123	18,6
70	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGEEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEAAVIRENLQAY RHN	CD123	
71	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGTEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEAAVIRENLQAY RHN	CD123	
72	MGSWDEFGRRLYAIETQLYALGGEEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRENLQAY RHN	CD123	
73	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGEEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRENLQAY RHN	CD123	
74	MGSWDEFGRRLYAIKWQLYALGGEEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRENLQAY RHN	CD123	

75	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGEEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLRKIAAVIRENLQAY RHN	CD123	
76	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGGEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRENLQAY RHN	CD123	
77	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGTEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRENLQAY RHN	CD123	
78	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGGEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRSNLQAY RHN	CD123	
79	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGTEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRSNLQAY RHN	CD123	
80	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGEEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRSNLQAY RHN	CD123	
81	MGSWDEFGRRLAAIEWQLYALGGEEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRENLQAY RHN	CD123	
82	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGEEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEALREIAAVIRENLQAY RHN	CD123	
83	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGEEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLREEAAVIRENLQAY RHN	CD123	

84	MGSWDEFGRRLYAIEWRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGSPEVEKLREIAAVIRSNLQAYR HN	CD123	
85	MGSWDEFGRRLYAIEWRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRSNLQAY RHN	CD123	5,8
86	MGSWDEFGRRLYAIEWRLYALGGEEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRSNLQAY RHN	CD123	
87	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRSNLQAY RHN	CD123	
88	MGSWDEFSRRLYAIEWRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRSNLQAY RHN	CD123	
89	MGSWDEFGRRLYAIEWRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRENLQAY RHN	CD123	
90	MGSWDEFGRRLAAIKTQLAALGGEEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRENLQAY RHN	CD123	
91	MGSWDEFGRRLAAIKTQLAALGGTEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRENLQAY RHN	CD123	
92	MGSWDEFGRRLAAIKTQLAALGGEEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEAAVIRENLQAY RHN	CD123	

93	MGSWDEFGRRLAAIKTQLAALGGTEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEAAVIRENLQAY RHN	CD123	
94	MGSWDEFEQRLIAIEERLFALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEWLREEAAVIRKilQAYRH N	CD123	5,9
95	MGSWVEFDQRLGAIWDRLVALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEHLRQGAAVIRDDLQA YRHN	CD123	5,3
96	MGSWVEFDMRLSAIWERLIALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLREDAAEIREFLQAY RHN	CD123	3,3
97	MGSWVEFDQRLDAIYERLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRDEAAEIREHLQA YRHN	CD123	10,5
98	MGSWHEFDQRLWAIEERLWALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVETLRLYAALIRHDLQAY RHN	CD123	3,3
99	MGSWVEFWDRLDAIEGRLWALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEDLRWLAAEIRADLQA YRHN	CD123	3,5
00	MGSWVEFYSRLDAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRIAAASIREDLQAY RHN	CD123	9,4
01	MGSWYEFYERLDAIEERLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEVLRDWAAWIREDLQA YRHN	CD123	8,4

02	MGSWFEFDDRLWAIENRLWALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEVLRDNAAWIREILQAY RHN	CD123	4,2
03	MGSWYEFWDRLDALEDRLWALGGSEAELAAFEK EIAAFESELQAYKGKGNPEVEilRDSAAFIREELQAY RHN	CD123	9,7
04	MGSWMEFVDRLDAIESRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRIEAAFIREELQAY RHN	CD123	5,8
05	MGSWDEFVDRLWAIEERLWALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEELRIQAAIIREALQAYR HN	CD123	6
06	MGSWFEFNYRLGAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEMLRQIAAEIREFLQAY RHN	CD123	6,9
07	MGSWEEFFTRLDAINERLEALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEMLRYEAAEIRHMLQA YRHN	CD123	3,9
08	MGSWYEFSNRLDAIGERLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEILRHQAAEIRWFLQAY RHN	CD123	3,9
09	MGSWYEFWGRLDAIEERLWALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGRGNPEVEMLREDAAEIRGQLQA YRHN	CD123	5,4
10	MGSWVEFWDRLWAIDYRLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEALRDEAAWIREELQAY RHN	CD123	3,6

11	MGSWVEFVDRLWAIDERLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEFLRTWAAWIREDLQA YRHN	CD123	3,2
12	MGSWFEFWDRLEAIWERLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRREAAIIREDLQAY RHN	CD123	10,3
13	MGSWFEFEDRLEAIYQRLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRDEAAWIRSDLQA YRHN	CD123	5,5
14	MGSWFEFHDRLWAIDERLWALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEILREEAADIRLDLQAY RHN	CD123	3,5
15	MGSWYEFEDRLWAIDNRLWALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEELRVHAADIRDDLQA YRHN	CD123	4,9
16	MGSWFEFQDRLWAIDNRLWALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEELRDHAAMIRWELQA YRHN	CD123	3,2
17	MGSWDEFEERLFAIDERLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEALRilAADIREELQAYR HN	CD123	5
18	MGSWEEFWERLDAIDTRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEVLRNDAADIREPLQAY RHN	CD123	6,8
19	MGSWMEFWERLEAIDMRLWALGGSEAELAAFEK EIAAFESELQAYKGKGNPEVEilRDDAAVIRDDLQA YRHN	CD123	4,2

20	MGSWLEFMWRLDAIDERLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVELLREMAAAIRDDLQAYRHN	CD123	5,1
21	MGSWTEFYNRLDAIDQRLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEMLREYAADIRTDLQAYRHN	CD123	3,3
22	MGSWWEFIWRLEAIEQRLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEVLRSRAADIRTDLQAYRHN	CD123	4
23	MGSWSEFYDRLWAIEERLFALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEilRYYAAEIREELQAYRHN	CD123	17
24	MGSWSEFEDRLWAIDQRLFALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEWLRAYAADIRWELQAYRHN	CD123	4,2
25	MGSWTEFWERLNAIDERLFALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEWLRLYAAEIRSELQAYRHN	CD123	4
26	MGSWWEFEERLWAIDYRLHALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEMLRSWAAEIRALLQAYRHN	CD123	4,1
27	MGSWWEFENRLWAIEERLEALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEMLRNYAAEIRWELQAYRHN	CD123	5,6
28	MGSWVEFEERLWAIDERLGALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEWLRDWAADIRWWLQAYRHN	CD123	4,1

29	MGSWVEFEERLEAIEERLFALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEWLRDDAANIRHWLQAY RHN	CD123	3,8
30	MGSWMEFEERLWAIDSRLWALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEWLRSEAAWIRMELQA YRHN	CD123	3,2
31	MGSWSEFEHRLEAIESRLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRSEAAWIREQLQA YRHN	CD123	7,6
32	MGSWFEFWERLDAIEWRLWALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEELRSTAADIRRilQAYR HN	CD123	3,4
33	MGSWFEFWGRLEAIESRLKALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELREHAAWIRAilQAYR HN	CD123	4,9
34	MGSWQEFTMRLDAIYNRLETLGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRQSAANIRSELQA YRHN	CD123	13,7
35	MGSWSEFNMRLDAIYERLTALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRHSAARIRLELQAY RHN	CD123	13,7
36	MGSWSEFNMRLDAIYERLTALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRHSAALIRLELQAY RHN	CD123	11,4
37	MGSWIEFNMRLDAIYERLVALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEWLRKVAANIRLELQAYR HN	CD123	11,4

38	MGSWYEFHHRLDAIYERLLALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRSSAANIRKELQAY RHN	CD123	11,9
39	MGSWYEFAKRLDAIYERLVALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRSSAANIREELQAY RHN	CD123	15,3
40	MGSWTEFYVRLDAIYERLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRMVAANIRTELQA YRHN	CD123	16
41	MGSWVEFYTRLDAIYGRLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRQVAANIRMELQA YRHN	CD123	14,4
42	MGSWVEFHMRLDAIYERLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRTAAANIRVELQAY RHN	CD123	9,1
43	MGSWYEFAIRLDAIYERLHALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEilRVWAANIRTELQAYRH N	CD123	25,5
44	MGSWNEFVIRLDAIYERLLALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEilRMAAANIRMELQAYR HN	CD123	16,6
45	MGSWSEFYVRVDAIYARLSALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLRVWAANIRHELQA YRHN	CD123	14,7
46	MGSWSEFHVRLDAIYARLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVERLREWAANIRRELQA YRHN	CD123	14,4

47	MGSWVEFHLRLDAIYGRLMALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVENLRVWAANIRNELQA YRHN	CD123	17,5
48	MGSWVEFEMRLDAIVGRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLRRWAANIRSELQA YRHN	CD123	25,3
49	MGSWVEFNIRLDAIYERLYALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEKLRHWAASIRRELQAY RHN	CD123	13,4
50	MGSWHEFGVRLDAIYDRLMALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEFLRQAAANIRSELQAY RHN	CD123	15,6
51	MGSWTEFNLRLDAIYDRLMALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRASAAAIRVELQAY RHN	CD123	14,4
52	MGSWTEFNLRLDAIYGRLSALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEFLRAAAANIRVELQAY RHN	CD123	19,3
53	MGSWVEFNWRLDAIYDRLVALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRVSAAKIRGELQA YRHN	CD123	9,3
54	MGSWNEFAWRLDAIYSRLAALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRVAAANIRYELQAY RHN	CD123	17,7
55	MGSWTEFAWRLDAIYDRLLALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRHVAANIRRELQA YRHN	CD123	16,1

56	MGSWVEFSIRLDAIYTRLVALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEMLRKGAANIRKELQAY RHN	CD123	15,1
57	MGSWVEFYIRLDAIYVRLMALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEKLRSYAANIRQELQAYR HN	CD123	16,1
58	MGSWYEFSMRLDAIYDRLMALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEQLRGYAANIRNELQAY RHN	CD123	13
59	MGSWVEFIYRLDAIYDRLEALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEVLRRYAANIRNELQAYR HN	CD123	17
60	MGSWIEFEVRLDAIYNRLAALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVERLRRYAANIRHELQAYR HN	CD123	20,8
61	MGSWFEFYDRLDAIYMRLIALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEVLRRYAANIRAELQAYR HN	CD123	13,6
62	MGSWFEFYMRLDAIYDRLTALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVERLRTFAANIRKELQAY RHN	CD123	13,1
63	MGSWYEFDYRLDAIYDRLAALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVERLRKWAANIREELQA YRHN	CD123	24,9
64	MGSWSEFilRLDAIYDRLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRKTAANIREELQAYR HN	CD123	15,7

65	MGSWFEFYERLDAINWRLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEALRGEAAAIREDLQAY RHN	CD123	3
66	MGSWNEFEDRLDAIWWRLFALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEALRVEAAFIRTMLQAY RHN	CD123	5,1
67	MGSWFYFKDDLADINYMLEALGGSEAELAMFEDDI AGFELTLLKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	3,7
68	MGSWHFFKDDLAWIKNELEALGGSEAELAMFEDDI AMFETMLQSYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	3,2
69	MGSWHWFKTDLADIKEELEALGGSEAELAMFEDDI AEFEEFLQMYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	3,5
70	MGSWWLFKDDLAEIKYWLEALGGSEAELAFFEDDI AEFERGLQIYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	3,3
71	MGSWYEFKDDLAEIKEWLEALGGSEAELAFFELDI ADFEWLLQLYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	3,8
72	MGSWQWFKDDLAYIKETLEALGGSEAELALFEDMI ADFEFELQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	6,3
73	MGSWILFKDDLAWIKETLEALGGSEAELAFFEDNIA DFEEQLQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	6

74	MGSWIVFKDDLADIKRWLEALGGSEAELAMFEDEI ADFEWQLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	3,9
75	MGSWGHFKQDLAWIKDTLEALGGSEAELAFFEDDI AMFEMELQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	4,9
76	MGSWGYFKDDLAWIKGELEALGGSEAELAEFEWF IAVFEEDLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	4,5
77	MGSWYWFKDDLAEIKGLLEALGGSEAELAEFEDEI AVFEQELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	10,4
78	MGSWMFFKEDLADIKWALEALGGSEAELAFFEEEI ALFEQHLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	3,2
79	MGSWTFFKEDLAGIKWELEALGGSEAELAWFEDEI ALFEEELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	7
80	MGSWVFFKDDLADIKDELEALGGSEAELAFFEIAIA LFEWELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	CD123	8,8
81	MGSWTFFKNDLAEIKDWLEALGGSEAELADFEWDI AEFEYSLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	3,9
82	MGSWTYFKDDLADIKQWLEALGGSEAELAFFEIEIA EFEEELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	CD123	4,6

83	MGSWTVFKYDLADIKWWLEALGGSEAELADFEEEI AEFEEELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	3,9
84	MGSWYWFKQDLAHIKSMLEALGGSEAELAWFEED IADFESELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	3,3
85	MGSWTFFKWDLADIKANLEALGGSEAELAWFEED LAGFEAELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	4,8
86	MGSWSFFKEELANIQVilEALGGSEAELAWFEEDIA DFEEDLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	CD123	3,8
87	MGSWEFFKYELADIKDELEALGGSEAELAWFEEDI ATFEEWLQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	3,4
88	MGSWQTFKDELAHIKWELEALGGSEAELAWFEW DIANFEEELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQ AYRHN	CD123	5,5
89	MGSWYWFKEELAFIKWELEALGGSEAELALFEEDI AYFEEMLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	9,4
90	MGSWNSFKDELAEIKAELEALGGSEAELAFFEEDI AWFEEHLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	3,3
91	MGSWDLFKWELAEIKLGLEALGGSEAELAEFEYDI AWFEEDLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	3,4

92	MGSWIFFKQDLAEIKLNLEALGGSEAELAWFEDDIA WFESHLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	3,8
93	MGSWHLFKWTLAEIKYELEALGGSEAELAWFEDDI ATFEEELQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	4
94	MGSWVTFKDELADIKDFLEALGGSEAELAFFEVDIA EFEAELQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	CD123	7,6
95	MGSWVYFKDELADIKDFLEALGGSEAELAEFEEDI ATFEYDLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	4,6
96	MGSWETFKYELAEIKDilEALGGSEAELAWFEDDIA EFEFELQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	CD123	4,4
97	MGSWNTFKYELAEIKHFLEALGGSEAELAMFEDDI AMFEWELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	5
98	MGSWYVFKDELAEIKQFLEALGGSEAELAWFEDDI AEFETQLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	9,9
99	MGSWIFFKEQLAIIKWELEALGGSEAELAWFEDDIA AFEDDLQFYKGQGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	CD123	15
00	MGSWEFFKEVLAEIKYDLEALGGSEAELAWFETDI AGFEIDLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	8,2

01	MGSWVFFKEDLATIKNDLEALGGSEAELAWFEMMI ADFEADLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	3,1
02	MGSWEEFKEDLAEIKVWLEALGGSEAELAWFEMG IADFEDGLQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	4,3
03	MGSWHWFKEDLANIKDWLEALGGSEAELAWFED NIADFEGDLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQ AYRHN	CD123	3,3
04	MGSWFWFKEDLAFIKEDLEALGGSEAELAWFEDGI AFFEWDLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	13,7
05	MGSWQWFKEDLAEIKHDLEALGGSEAELAWFEDF IAQFEFDLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	3,8
06	MGSWHWFKEDLAIIKQDLEALGGSEAELATFEQWI AEFEWDLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	5,5
07	MGSWNWFKEDLAIIKMDLEALGGSEAELAWFEHNI AGFEFELQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	3,1
08	MGSWSWFKEDLAEIKMELEALGGSEAELAYFEWY IAEFEFQLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	4,8
09	MGSWSWFKQDLADIKIQLEALGGSEAELAWFEWD IAEFEFELQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	4

10	MGSWSWFKEDLADIKFELEALGGSEAELAWFELDI ADFEQALQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	6,8
11	MGSWSWFKEDLASIKAVLEALGGSEAELAFFESDI AEFEQELQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	6,9
12	MGSWWEFKEDLAEIKWFLEALGGSEAELAWFEHD IAKFEFELQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	5,1
13	MGSWEWFKSDLASIKWELEALGGSEAELAWFEHD IAEFEEDLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	5,7
14	MGSWNEFKDDLAMIKMTLEALGGSEAELAWFEHD IAEFEDDLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	3,5
15	MGSWTFFKDDLAEIKWMLEALGGSEAELAWFESD IAYFEDELQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	3,3
16	MGSWSDFKDDLAEIKMILEALGGSEAELAYFENDIA WFEDDLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	4,7
17	MGSWSMFKDDLAEIKASLEALGGSEAELAWFEDDI AWFEDDLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	5,2
18	MGSWQYFKDDLAEIKMVLEALGGSEAELAWFEADI AMFEDDLQIYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	3,6

19	MGSWSFFKDDLAEIKYFLEALGGSEAELAMFEQTI AEFEYDLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	10,1
20	MGSWMEFKEELAEIKYILEALGGSEAELAWFEQSI ADFEYDLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	5
21	MGSWAWFKEDLAEIKVFLEALGGSEAELAEFEVSI ADFEYELQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	3,5
22	MGSWYEFKFDLAEIKEQLEALGGSEAELALFEDDI AFFEYDLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	4,6
23	MGSWYDFKYDLAEIKMDLEALGGSEAELAQFEFDI AFFEEELQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	3,2
24	MGSWYIFKEDLAEIKEELEALGGSEAELAYFEEEIA LFEMELQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	11,1
25	MGSWVLFKEELAYIKFELEALGGSEAELALFENVIAI FESNLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRH N	CD123	3,5
26	MGSWQDFKEDLAWIKYELEALGGSEAELAFFEYDI AIFENNLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	3,2
27	MGSWDHFKNDLAWIKKHLEALGGSEAELAEFEAVI AYFELiIQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	CD123	3,3

28	MGSWYDFKEDLADIKWMLEALGGSEAELAEFENVI AYFENDLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	8
29	MGSWYMFKEELADIKWilEALGGSEAELAWFEDDI AGFEWDLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	7
30	MGSWYYFKDELADIKWDLEALGGSEAELAWFEML IAQFELDLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	4
31	MGSWMYFKDTLADIKWilEALGGSEAELAFFEDWIA EFEDDLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	CD123	3,1
32	MGSWYQFKHDLADIKYGLEALGGSEAELAWFEDD IADFELDLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	4,7
33	MGSWYVFKDDLADIKYMLEALGGSEAELAWFEWE IANFEFDLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	3,8
34	MGSWNFFKYDLADIMAilEALGGSEAELAFFEDEIA NFEHDLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	CD123	4,4
35	MGSWHWFKIVLADIKDGLEALGGSEAELAYFETTIA DFEMDLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	4,3
36	MGSWHWFKIVLADIKDGLEALGGSEAELAYFETTIA DFEMDLHHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	3,5

37	MGSWFMFKEELADIKDWLEALGGSEAELASFESYI AWFEQDLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	5,7
38	MGSWFMFKQELAWIKEDLEALGGSEAELADFEWD IAEFEWDLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	7,2
39	MGSWQIFKGELAYIKQilEALGGSEAELAFFEFDIAE FEEDLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRH N	CD123	4,7
40	MGSWDFFKEELAEIKHilEALGGSEAELAFFEFWIA DFEQDLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	CD123	3,7
41	MGSWFNFKEELAVIKFQLEALGGSEAELAFFEWVI ADFEDDLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	6,1
42	MGSWYQFKTELAWIKDDLEALGGSEAELAWFEWV IADFEDDLQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	6,6
43	MGSWFEFKDilADIKWDLEALGGSEAELAIFEHDIAY FEHNLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	CD123	3,8
44	MGSWVRFKDFLADIKMDLEALGGSEAELADFEYHI AEFEHNLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	5,8
45	MGSWWLFKEQLALIKYNLEALGGSEAELADFESWI AEFEHQLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	4,1

46	MGSWHVFKTELADIKFilEALGGSEAELAMFELWIA EFEHELQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	CD123	5,4
47	MGSWIWFKDWLADIKDLLEALGGSEAELAEFEYDI ALFEDQLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	7,3
48	MGSWGWFKHELAFIKADLEALGGSEAELAWFEEEI AEFEYELQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	3,3
49	MGSWTWFKDNLAWIKEDLEALGGSEAELAWFELE IASFETALQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	6,9
50	MGSWTYFKNDLAGIKEDLEALGGSEAELAQFEFEI AEFEWLLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	3,6
51	MGSWTWFKWDLADIKGDLEALGGSEAELAFFEEEI AEFEWRLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	5,9
52.	MGSWLYFKEilADIKSDLEALGGSEAELAWFEYEIA DFEEQLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	CD123	3,7
53	MGSWHWFKEELAEIKEDLVALGGSEAELAWFEYDI AMFELSLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	3,1
54	MGSWNDFKEELAWIKFDLEALGGSEAELAWFEEDI AMFEQQLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	3,8

55	MGSWWDFKDWLAEIKHDLEALGGSEAELALFESEI ADFEFGLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	4,2
56	MGSWDEFKEDLAHIKTDLEALGGSEAELALFEDEI ADFEMilQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	CD123	6,3
57	MGSWDFFKYDLANINEWLEALGGSEAELADFEYGI ADFELWLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	5,5
58	MGSWYQFKDDLAHIKHLLEALGGSEAELAVFEYIIA DFESFLQIYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	CD123	4
59	MGSWAEFKHDLADIKRELEALGGSEAELAWFELSI AFFEDELQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	3,3
60	MGSWVVFKQDLADINHQLEALGGSEAELAWFEWE IADFEWELQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	3,6
61	MGSWFQFKEFLAMITHNLEALGGSEAELAEFEHDI ALFESELQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	3,1
62	MGSWHWFKEDLAMITDVLEALGGSEAELAAFESEI AVFEADLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	5,2
63	MGSWSWFQWDLAGIKDHLEALGGSEAELAEFESE IAYFEDELQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	12,9

64	MGSWTEFKGELAEIKWILEALGGSEAELAFFEDEIA AFEWDLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD123	8,2
65	MGSWFEFKWTLALIKQELEALGGSEAELADFEQEI AEFEWWLQTYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	CD123	4,9
66	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFMDEI MAFEWELWAYKGKGNPEVEALMNEAFAIDVELYA YRHN	CD123	3,4
67	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFEWEI VAFFSELFAYKGKGNPEVEALRDEAIAIETELVAYR HN	CD123	3,6
68	MGSWWEFDHRLTAIDTRLQALGGSEAELAEFESSI AEFEWWLQDYKGKGNPEVEALFAEAEAIYVELDA YRHN	CD123	4,3
69	MGSWWEFQFRLYAIDQRLLALGGSEAELAEFEQDI ADFEWMLQDYKGKGNPEVEALMLEADAIEAELKA YRHN	CD123	3,1
70	MGSWYEFDHRLDAIYQRLWALGGSEAELAEFEYG IAEFEEiIQDYKGKGNPEVEALISEAWAIEWELSAYR HN	CD123	4,6
71	MGSWYEFDMRLDAIWERLTALGGSEAELADFEQY IAEFERQLQDYKGKGNPEVEALFDEAWAIEDELYA YRHN	CD123	13,7
72	MGSWSEFDSRLDAIAYRLFALGGSEAELAQFEWII ADFEEDLQMYKGKGNPEVEALFSEAYAIEIELNAY RHN	CD123	4,3

73	MGSWYEFDDRLDAIAYRLNALGGSEAELAWFEWEIAEFELDLQWYKGKGNPEVEALVWEADAIEWELEAYRHN	CD123	4,6
74	MGSWFEFDERLDAIGSRLTALGGSEAELASFEFYIADFEEWLQQYKGKGNPEVEALEWEAFAIDEELGAYRHN	CD123	3,8
75	MGSWEEFDQRLDAIDVRLYALGGSEAELAEFEFDIAAFEEWLQLYKGKGNPEVEALNMEAFAITDELCAYRHN	CD123	3,6
76	MGSWEEFDVRLDAIFNRLWALGGSEAELAEFEFDIAWFEMDLQEYKGKGNPEVEALFDEAEAITNELVAYRHN	CD123	4,7
77	MGSWEEFDKRLDAITRRLMALGGSEAELAEFESTIAWFEWDLQEYKGKGNPEVEALDWEAYAIDYELGAYRHN	CD123	4,5
78	MGSWYEFDHRLEAIYDRLWALGGSEAELAFFEFDIADFEWDLQSYKGKGNPEVEALFDEAAAIGHELLAYRHN	CD123	4,5
79	MGSWNEFDDRLLAIWGRLDALGGSEAELAFFEEQIAGFEDELQWYKGKGNPEVEALDQEAEAIEKELWAYRHN	CD123	4,1
80	MGSWVEFDDRLDAIWERLDALGGSEAELAWFEEQIAVFEHQLQDYKGKGNPEVEALNQEAEAIDLELKAYRHN	CD123	5
81	MGSWTEFDDRLFAIYWRLDALGGSEAELAWFEEVIAEFENDLQVYKGKGNPEVEALDDEAHAISIELEAYRHN	CD123	6,4

82	MGSWSEFDQRLEAIWNRLDALGGSEAELADFERE IAYFENQLQWYKGKGNPEVEALNNEAFAIVDELGA YRHN	CD123	3,4
83	MGSWYEFDERLWAIWERLDALGGSEAELAHFEW VIADFENDLQWYKGKGNPEVEALEFEAEAIVTELH AYRHN	CD123	3,6
84	MGSWMEFDYRLEAIWMRLIALGGSEAELADFESSI ADFEHHLQSYKGKGNPEVEALEWEAFAIGVELDAY RHN	CD123	3,1
85	MGSWYEFESRLEAIWWRLEALGGSEAELAQFEQY IADFEQHLQWYKGKGNPEVEALDWEADAIWLELQ AYRHN	CD123	4,4
86	MGSWEEFYMRLVAIHMRLRALGGSEAELAVFENYI AEFEEilQYYKGKGNPEVEALTIEADAIGTELGAYRH N	CD123	4,4
87	MGSWDEFYYRLVAITHRLHALGGSEAELAWFEDDI AGFEWDLQTYKGKGNPEVEALYKEAGAIGMELTA YRHN	CD123	5,4
88	MGSWEEFDTRLLAIFGRLGALGGSEAELALFEMLI AKFEDDLQNYKGKGNPEVEALSEEAFAIDHELGAY RHN	CD123	6,7
89	MGSWREFDQRLWAIDWRLEALGGSEAELAMFEW MIATFEDDLQWYKGKGNPEVEALYREAFAIDWELD AYRHN	CD123	3,4
90	MGSWEEFHERLDAIDERLEALGGSEAELAFFEDDI ASFEDWLQWYKGKGNPEVEALSREADAINFELEA YRHN	CD123	4,3

91	MGSWNEFYERLEAIDRRLFALGGSEAELALFEWMI ADFEDDLQMYKGKGNPEVEALINEAGAIGFELEAY RHN	CD123	5,2
92	MGSWTEFTQRLEAIVDRLFALGGSEAELAEFENSI ADFEWDLQWYKGKGNPEVEALNREAVAIDNELWA YRHN	CD123	3,9
93	MGSWVEFIMRLDAIYERLDALGGSEAELAEFEWHI ADFEDHLQWYKGKGNPEVEALFEEADAIWEELWA YRHN	CD123	6,4
94	MGSWNEFLLRLDAIEHRLFALGGSEAELAEFEWEI ADFEDDLQWYKGKGNPEVEALVEEAEAIDVELVAY RHN	CD123	3,2
95	MGSWYEFNMRLGAIDDRLQALGGSEAELAWFED MIAIFEDDLQIYKGKGNPEVEALEQEAAAIHQELWA YRHN	CD123	3,8
96	MGSWEEFHWRLGAIDARLEALGGSEAELAWFED GIADFEAILQDYKGKGNPEVEALDSEAVAIHHELWA YRHN	CD123	3,3
97	MGSWYEFYERLWAIDDRLWALGGSEAELAEFEDS IATFEPSLQMYKGKGNPEVEALVAEAWAIFDELAA YRHN	CD123	3,6
98	MGSWFEFDQRLDAITFRLWALGGSEAELAEFEDVI ALFEYHLQDYKGKGNPEVEALEVEAWAIFHELGAY RHN	CD123	3,2
99	MGSWSEFWFRLDAIEDRLWALGGSEAELAEFEDN IALFEYSLQHYKGKGNPEVEALVKEANAIDDELGAY RHN	CD123	4,5

00	MGSWYEFWDRLTAIEHRLWALGGSEAELAYFEDSIAHFEGSLQVYKGKGNPEVEALYKEAEAIEWELEAYRHN	CD123	4,4
01	MGSWYEFDDRLWAIFDRLFALGGSEAELAFFEDSIAEFEEELQHYKGKGNPEVEALilEAWAIENELGAYRHN	CD123	4,7
02	MGSWNEFVERLSAIDHRLWALGGSEAELADFEQQIAEFEIHLQEYKGKGNPEVEALDFEADAIFDELLAYRHN	CD123	3,2
03	MGSWSEFVDRLDAIFDRLWALGGSEAELAWFEDTIAHFEWNLQEYKGKGNPEVEALNGEADAITDELHAYRHN	CD123	5,3
04	MGSWAEFDSRLDAIAQRLFALGGSEAELAHFEDFIAQFEYSLQEYKGKGNPEVEALSNEADAIFNELKAYRHN	CD123	3,6
05	MGSWAEFDSRLIAIFDRLWALGGSEAELAWFEDDIAQFEQHLQAYKGKGNPEVEALRQEADAITFELKAYRHN	CD123	3,6
06	MGSWTEFEERLEAIWDRLYALGGSEAELAAFEWDIAYFEDGLQEYKGKGNPEVEALFMEAEAIIRELKAYRHN	CD123	5,9
07	MGSWYEFEDRLAAIWDRLNALGGSEAELAIFEWDIAWFEEGLQEYKGKGNPEVEALKHEASAIQTELFAYRHN	CD123	6,4
08	MGSWLEFESRLWAIWDRLDALGGSEAELAHFEQDIADFEMSLQEYKGKGNPEVEALIREAEAIETELYAYRHN	CD123	3,4

09	MGSWMEFEDRLIAIWARLDALGGSEAELAWFEADI ADFEESLQEYKGKGNPEVEALIFEAIAINKELMAYR HN	CD123	3,7
10	MGSWFEFTIRLEAIQDRLDALGGSEAELAWFEWDI AEFEEGLQFYKGKGNPEVEALHTEADAIMNELVAY RHN	CD123	3,5
11	MGSWYEFVSRLDAIEYRLWALGGSEAELAWFEW DIADFEQGLQFYKGKGNPEVEALAQEANAIGSELT AYRHN	CD123	3,2
12	MGSWEEFDYRLYAIQDRLYALGGSEAELAFFEWEI ADFEHMLQMYKGKGNPEVEALFQEADAIDAELHA YRHN	CD123	4,4
13	MGSWIEFFHRLDAIQDRLDALGGSEAELAYFEWAI ADFEHMLQLYKGKGNPEVEALQFEAFAIEGELYAY RHN	CD123	3,5
14	MGSWYEFSSRLNAIDDRLWALGGSEAELAYFETDI ADFESLLQWYKGKGNPEVEALLNEADAIDYELYAY RHN	CD123	3,8
15	MGSWFEFEYRLDAIIDRLFALGGSEAELAEFESMIA NFEYSLQEYKGKGNPEVEALYFEADAIVDELTAYR HN	CD123	4
16	MGSWLEFEYRLDAIYDRLFALGGSEAELAAFEQDI ADFEKilQYYKGKGNPEVEALWEEADAIMWELFAY RHN	CD123	3,1
17	MGSWHEFEERLMAIEDRLWALGGSEAELAEFEQ WIALFEYDLQEYKGKGNPEVEALGMEAFAINNELS AYRHN	CD123	5,8

18	MGSWYEFEERLDAIEDRLIALGGSEAELAIFEDIIAF FEQDLQYYKGKGNPEVEALEMEAEAISIELDAYRH N	CD123	4,1
19	MGSWHEFEKRLYAIEDRLIALGGSEAELAWFEDSI AWFEWDLQMYKGKGNPEVEALNEEADAIYQELDA YRHN	CD123	3,6
20	MGSWIEFEDRLDAITDRLWALGGSEAELAEFEHQI AFFEEDLQWYKGKGNPEVEALHMEAEAIMEELGA YRHN	CD123	9,5
21	MGSWMEFEDRLMAIVDRLWALGGSEAELADFEW NIAMFEEELQWYKGKGNPEVEALGDEAEAIEWELY AYRHN	CD123	6,8
22	MGSWEEFEDRLFAIDSRLWALGGSEAELAEFENII ASFEEVLQEYKGKGNPEVEALSVEAFAIDRELGAY RHN	CD123	3,7
23	MGSWEEFLFRLEAIQDRLWALGGSEAELAWFEYEI ASFEDVLQSYKGKGNPEVEALSTEAKAIDYELFAY RHN	CD123	8,2
24	MGSWVEFDNRLFAIDERLWALGGSEAELAWFEEE IASFEDNLQKYKGKGNPEVEALQLEAFAIMEELDAY RHN	CD123	3,3
25	MGSWFEFDDRLEAIFDRLWALGGSEAELAMFEFAI AEFEDALQEYKGKGNPEVEALYEEAVAIDEELYAY RHN	CD123	4,1
26	MGSWFEFDARLMAINDRLWALGGSEAELAAFEYHI ALFEDQLQMYKGKGNPEVEALTLEAVAINEELWAY RHN	CD123	4

27	MGSWVEFDSRLAAIDYRLEALGGSEAELAWFEYTI ANFEHTLQMYKGKGNPEVEALVYEAHAIATELQAY RHN	CD123	3,4
28	MGSWTEFDERLDAIDWRLEALGGSEAELAWFEGD IALFEQiIQVYKGKGNPEVEALMEEADAIKAELDAYR HN	CD123	4,5
29	MGSWIEFDERLDAIDFRLWALGGSEAELAWFEGW IAEFESDLQLYKGKGNPEVEALNEEANAIFHELSAY RHN	CD123	7
30	MGSWWEFDSRLDAIDFRLWALGGSEAELAWFEV EIADFEDWLQLYKGKGNPEVEALWHEADAIVTELY AYRHN	CD123	3,2
31	MGSWYEFDERLDAIFDRLWALGGSEAELAYFEQVI ATFEKTLQRYKGKGNPEVEALDTEAKAISWELDAY RHN	CD123	3
32	MGSWYEFQERLDAIDSRLWALGGSEAELAWFEYT IAEFEKELQMYKGKGNPEVEALGTEAVAISEELMA YRHN	CD123	5,5
33	MGSWEEFEDRLWAIDGRLYALGGSEAELAWFEQ WIATFEEDLQDYKGKGNPEVEALEYEASAIFEELEA YRHN	CD123	9,4
34	MGSWFEFGDRLEAIDERLYALGGSEAELAQFEWW IAEFEHHLQDYKGKGNPEVEALEYEADAIWGELHA YRHN	CD123	4,5
35	MGSWFEFNDRLDAISERLSALGGSEAELAYFEWQI AVFEKTLQNYKGKGNPEVEALTLEANAIFEELEAYR HN	CD123	3,9

36	MGSWVEFMDRLEAIEERLSALGGSEAELAFFEWEI AEFEEHLQVYKGKGNPEVEALEWEALAITEELAAY RHN	CD123	4
37	MGSWIEFMDRLWAIDQRLWALGGSEAELAWFEEE IAWFEEELQVYKGKGNPEVEALEWEATAISEELWA YRHN	CD123	6,5
38	MGSWEEFNWRLRAIDERLFALGGSEAELAWFEYD IAEFEEQLQVYKGKGNPEVEALRVEAAAIAEELYAY RHN	CD123	5,4
39	MGSWWEFEIRLDAIDERLWALGGSEAELAWFEQS IAFFENDLQVYKGKGNPEVEALRWEANAIIEELFAY RHN	CD123	3,2
40	MGSWYEFEWRLDAIDRRLWALGGSEAELADFEEE IADFEWMLQNYKGKGNPEVEALVDEASAIQTELWA YRHN	CD123	10
41	MGSWYEFVYRLRAIDERLDALGGSEAELAMFEFEI AFFEDQLQRYKGKGNPEVEALVDEAQAIDFELFAY RHN	CD123	4,5
42	MGSWWEFEDRLYAIDDRLWALGGSEAELAQFERE IAQFEIWLQEYKGKGNPEVEALDDEATAINSELFAY RHN	CD123	5,5
43	MGSWDEFEFRLEAIDSRLWALGGSEAELAVFEYEI AQFEFMLQEYKGKGNPEVEALGMEAWAIENELFA YRHN	CD123	3,6
44	MGSWEEFEWRLDAIDERLWALGGSEAELATFEYEI AIFENELQQYKGKGNPEVEALDSEAYAIERELGAY RHN	CD123	4,3

45	MGSWYEFFDRLDAIDERLWALGGSEAELAWFEAEIAEFEMELQGYKGKGNPEVEALDVEAHAIEMELFAYRHN	CD123	3,7
46	MGSWYEFMGRLEAIDERLQALGGSEAELAWFEHEIAEFEWSLQWYKGKGNPEVEALRFEAGAIPWELWAYRHN	CD123	3,5
47	MGSWVEFSNRLDAIWERLQALGGSEAELAYFEWEIAEFEWELQSYKGKGNPEVEALNAEADAIEWELEAYRHN	CD123	5,1
48	MGSWEEFHMRLIAIDERLWALGGSEAELAGFEESIAYFESQLQDYKGKGNPEVEALDYEAHAIWRELYAYRHN	CD123	3,9
49	MGSWWEFKYRLDAICFRLAALGGSEAELASFEDEIAYFEEDLQGYKGKGNPEVEALDYEALAIWDELAAYRHN	CD123	3,1
50	MGSWDEFAMRLEAIQARLFALGGSEAELAIFEDEIAFFETMLQDYKGKGNPEVEALEYEAAAIEAELGAYRHN	CD123	3,7
51	MGSWWEFNARLDAIEDRLMALGGSEAELAYFEDIIASFENILQQYKGKGNPEVEALWYEAYAIEKELNAYRHN	CD123	3,4
52	MGSWIEFWNRLEAIEERLYALGGSEAELAYFEDEIAEFEIilQQYKGKGNPEVEALKHEAEAINKELMAYRHN	CD123	5,2
53	MGSWNEFVIRLFAIDDRLYALGGSEAELAWFEDEIATFEYELQRYKGKGNPEVEALEYEAEAIVSELFAYRHN	CD123	3,5

54	MGSWYEFLARLYAIDERLWALGGSEAELATFEHWI ADFEEQLQSYKGKGNPEVEALTDEAVAIGEELSAY RHN	CD123	4,5
55	MGSWLEFETRLHAIDERLWALGGSEAELAEFEEHI AWFEEDLQFYKGKGNPEVEALDFEADAIGWELWA YRHN	CD123	4,6
56	MGSWFEFETRLEAIDLRLWALGGSEAELATFEDVI AFFEDWLQFYKGKGNPEVEALKMEAWAIGEELHA YRHN	CD123	6,6
57	MGSWHEFWQRLEAIEGRLWALGGSEAELADFESL IADFEEQLQEYKGKGNPEVEALMAEAEAIDNELRA YRHN	CD123	7
58	MGSWYEFEQRLEAIEWRLGALGGSEAELATFEEDI ADFEEWLQEYKGKGNPEVEALQYEAYAIAEELHAY RHN	CD123	4,4
59	MGSWYEFENRLFAIEERLWALGGSEAELAWFEYEI ANFEWGLQSYKGKGNPEVEALDNEAEAIDIELAAY RHN	CD123	3,3
60	MGSWYEFEQRLGAIEERLWALGGSEAELAAFEDII AYFEYQLQSYKGKGNPEVEALDEEAWAIDDELWA YRHN	CD123	10,6
61	MGSWWEFEQRLDAIETRLWALGGSEAELAYFEHII ADFEDELQIYKGKGNPEVEALGWEAFAIDGELTAY RHN	CD123	4,7
62	MGSWFEFpiRLEAIEERLYALGGSEAELAQFEQFIA WFEMDLQDYKGKGNPEVEALWFEANAIVEELDAY RHN	CD123	3,1

63	MGSWVEFYDRLEAIEIRLWALGGSEAELADFESFIAHFEDDLQAYKGKGNPEVEALMDEANAIVFELDAYRHN	CD123	4
64	MGSWVEFWDRLDAIEERLWALGGSEAELAEFEFMIAMFEQHLQEYKGKGNPEVEALIPEAGAIDKELTAYRHN	CD123	10
65	MGSWDEFDARLWAIEERLWALGGSEAELAEFEFMIAAFEDVLQEYKGKGNPEVEALMGEANAIVMELDAYRHN	CD123	4,3
66	MGSWYEFWRRLDAIEERLWALGGSEAELAMFETDIAGFEWMLQLYKGKGNPEVEALEHEAWAINSELDAYRHN	CD123	3,6
67	MGSWHEFIWRLDAIEERLWALGGSEAELAWFETEIATFEAQLQDYKGKGNPEVEALEWEAIAIAWELDAYRHN	CD123	3,3
68	MGSWYEFYWRLEAIEERLWALGGSEAELAEFEKAIATFEDQLQTYKGKGNPEVEALETEALAIHAELEAYRHN	CD123	3,7
69	MGSWFEFQWRLEAIEDRLWALGGSEAELAEFETIIAGFEEQLQVYKGKGNPEVEALEEEAMAIQTELHAYRHN	CD123	3,4
70	MGSWWEFEDRLWAIEQRLDALGGSEAELAVFENSIAKFEDMLQVYKGKGNPEVEALHEEADAIIWELYAYRHN	CD123	4,4
71	MGSWWEFEDRLWAIDRRLMALGGSEAELAVFEQMIAHFEQILQVYKGKGNPEVEALHFEAHAIGMELAAYRHN	CD123	4,6

72	MGSWWEFLDRLEAIEYRLQALGGSEAELAVFEWEI AMFEDHLQGYKGKGNPEVEALHSEAHAIISELSAY RHN	CD123	3,1
73	MGSWAEFEDRLAAIERRLEALGGSEAELADFESSI AWFEPDLQYYKGKGNPEVEALMYEAEAIFSELYAY RHN	CD123	4,2
74	MGSWWEFYDRLTAIEARLWALGGSEAELADFEEG IADFEYDLQDYKGKGNPEVEALFWEAWAIQSELTA YRHN	CD123	3,2
75	MGSWYEFEDRLAAIEARLWALGGSEAELADFEEEI AYFEHGLQWYKGKGNPEVEALESEAMAIIDELHAY RHN	CD123	3,8
76	MGSWWEFSWRLEAIETRLDALGGSEAELAFFEMD IAWFEQDLQLYKGKGNPEVEALEEEAYAIYEELEA YRHN	CD123	3,3
77	MGSWEEFFFRLEAIDDRLYALGGSEAELALFEEVIA YFEQDLQWYKGKGNPEVEALYVEAYAIQEELYAY RHN	CD123	3,2
78	MGSWFEFEERLNAISWRLHALGGSEAELAYFEEDI AWFEDDLQFYKGKGNPEVEALENEAYAIWEELDA YRHN	CD123	13
79	MGSWFEFEERLEAIIYRLWALGGSEAELAMFEESI AWFESDLQQYKGKGNPEVEALEYEAMAISKELKA YRHN	CD123	3,7
80	MGSWAEFDDRLEAIEYRLHALGGSEAELAWFEEGI AGFEHALQSYKGKGNPEVEALETEAGAINEELWAY RHN	CD123	5,8

81	MGSWDEFEERLQAIEYRLWALGGSEAELAWFEEV IAQFEYDLQKYKGKGNPEVEALSTEAQAIQDELWA YRHN	CD123	3,8
82	MGSWWEFTDRLDAIFDRLWALGGSEAELAAFEESI AIFEQDLQYYKGKGNPEVEALEYEANAIQYELEAY RHN	CD123	7,5
83	MGSWWEFTDRLEAIEDRLWALGGSEAELAHFEDS IAQFEQELQWYKGKGNPEVEALADEADAIESELHA YRHN	CD123	16,6
84	MGSWVEFFWRLDAIEDRLWALGGSEAELANFEFEI ADFEAWLQKYKGKGNPEVEALHSEADAIQLELRAY RHN	CD123	4
85	MGSWVEFYNRLDAIENRLWALGGSEAELAFFEELI AQFEFALQDYKGKGNPEVEALEDEADAIWEELMA YRHN	CD123	6,9
86	MGSWEEFYYRLHAIDNRLWALGGSEAELAYFEWH IADFELELQDYKGKGNPEVEALSEEATAIFEELWAY RHN	CD123	3
87	MGSWREFHDRLFAIDGRLWALGGSEAELANFEW DIADFEFELQDYKGKGNPEVEALSWEADAIMQELG AYRHN	CD123	5,6
88	MGSWEEFDERLWAISDRLWALGGSEAELAYFEGE IAYFEQNLQTYKGKGNPEVEALQTEALAIDTELWA YRHN	CD123	6,5
89	MGSWEEFEQRLWAIDDRLWALGGSEAELAFFEYE IAEFEMDLQWYKGKGNPEVEALFYEAHAINEELWA YRHN	CD123	5,7

90	MGSWDEFHQRLAAIGDRLWALGGSEAELAYFEWEIATFEWDLQVYKGKGNPEVEALYFEATAIDEELMAYRHN	CD123	3,7
91	MGSWVEFEYRLDAISDRLWALGGSEAELAFFENEIASFESDLQFYKGKGNPEVEALMFEAEAIDDELHAYRHN	CD123	6,5
92	MGSWDEFDTRLDAIFSRLYALGGSEAELAMFEGEIAEFEGSLQHYKGKGNPEVEALDFEAHAIDEELWAYRHN	CD123	4
93	MGSWHEFDDRLDAIMSRLDALGGSEAELATFEAEIATFEFVLQLYKGKGNPEVEALLAEAYAIDWELEAYRHN	CD123	7,7
94	MGSWYEFFDRLDAIYDRLYALGGSEAELASFEAQIAEFEVELQSYKGKGNPEVEALEWEAWAIDEELYAYRHN	CD123	4,7
95	MGSWFEFLYRLDAIEDRLWALGGSEAELAEFEQEIAKFESELQSYKGKGNPEVEALEWEAHAIDMELEAYRHN	CD123	6,6
96	MGSWLEFEDRLVAIDHRLFALGGSEAELAEFEEEIALFESiIQDYKGKGNPEVEALNWEADAIHAELYAYRHN	CD123	3,9
97	MGSWYEFESRLDAIVDRLWALGGSEAELAEFEYEIAKFEWELQDYKGKGNPEVEALNWEAGAIEFELYAYRHN	CD123	5,1
98	MGSWYEFEDRLDAILYRLLALGGSEAELAWFERDIAFFESELQWYKGKGNPEVEALEWEAMAIDDELFAYRHN	CD123	4,3

99	MGSWGEFMDRLEAIDYRLWALGGSEAELAWFES DIAEFEQELQMYKGKGNPEVEALWDEAMAIRDELF AYRHN	CD123	4,6
00	MGSWEEFDDRLDAIEHRLWALGGSEAELADFEGS IAAFESWLQVYKGKGNPEVEALEAEAEAIADELWA YRHN	CD123	4
01	MGSWYEFADRLDAIMDRLVALGGSEAELAYFEWEI AAFEEFLQMYKGKGNPEVEALDEEAEAIKDELMAY RHN	CD123	3,3
02	MGSWNEFWERLDAIEWRLFALGGSEAELAFFELDI AWFEEELQWYKGKGNPEVEALIFEAHAITLELDAY RHN	CD123	3
03	MGSWYEFDARLDAIEERLYALGGSEAELAAFEFEI AGFEEALQWYKGKGNPEVEALLKEAEAITDELYAY RHN	CD123	8,9
04	MGSWDEFSERLDAIWGRLEALGGSEAELATFEFHI AEFEHELQYYKGKGNPEVEALQGEAAAIINELYAY RHN	CD123	3,2
05	MGSWDEFWDRLDAIEDRLFALGGSEAELADFERVI AWFENDLQEYKGKGNPEVEALDNEADAIRIELHAY RHN	CD123	3,9
06	MGSWDEFDDRLEAIVDRLFALGGSEAELAMFEFEI AQFEHQLQYYKGKGNPEVEALRDEADAIWIELDAY RHN	CD123	5,6
07	MGSWEEFTIRLGAIYWRLFALGGSEAELANFEWFI AEFEYELQpiKGKGNPEVEALVIEANAIDGELQAYR HN	CD123	3,3

08	MGSWFEFEWRLDAIENRLNALGGSEAELAWFEYH IAAFEDSLQHYKGKGNPEVEALEWEAHAIQSELQA YRHN	CD123	3,3
09	MGSWYEFDDRLEAIWDRLGALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRETAADIRAELQAY RHN	CD123	3,3
10	MGSWGEFWARLEAIWIRLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLREEAADIRRSLQA YRHN	CD123	15
11	MGSWIEFEVRLDAIWDRLFALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEilRDEAADIRQSLQAYRH N	CD123	4,2
12	MGSWTEFDRRLDAIWDRLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLREEAADIRDilQAYR HN	CD123	9,2
13	MGSWTEFDMRLDAIWDRLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELREEAATIRGVLQAY RHN	CD123	3,1
14	MGSWEEFHDRLMAIETRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRYEAADIRDilQAYR HN	CD123	4,3
15	MGSWVEFRDRLDAIETRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRYEAAEIRMVLQA YRHN	CD123	4,2
16	MGSWMEFIDRLDAIEHRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEFLREEAAEIRMilQAYR HN	CD123	4,3

17	MGSWTEFVWRLDAIEWRLEALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEFLREEAAEIRDWLQAY RHN	CD123	4,2
18	MGSWVEFYDRLYAIEVRLLALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEFLRQEAAEIRDWLQAY RHN	CD123	5,8
19	MGSWYEFYDRLDAIEWRLWALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEWLRDEAAQIRDFLQA YRHN	CD123	6,2
20	MGSWVEFYDRLDAIEHRLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRDEAAFIRDMLQA YRHN	CD123	3,4
21	MGSWFEFVDRLTAIQVRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilREEAALIRYSLQAYR HN	CD123	5,1
22	MGSWFEFLDRLDAIEERLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLREEAAVIRDSLQAY RHN	CD123	12,2
23	MGSWYEFMVRLDAIEERLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEFLREEAASIRYHLQAY RHN	CD123	4,1
24	MGSWYEFEDRLDAIQWRLWALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEFLRESAANIRQHLQA YRHN	CD123	6,3
25	MGSWSEFEYRLFAIENRLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEFLREEAAMIRQLLQAY RHN	CD123	3,2

26	MGSWVEFEYRLDAITERLLALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEILREEAAFIRQWLQAYR HN	CD123	3,9
27	MGSWWEFLDRLDAIEMRLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilREEAALIRNMLQAYR HN	CD123	9
28	MGSWWEFEDRLDAIEYRLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEFLREEAAFIRIFLQAYR HN	CD123	4,9
29	MGSWWEFESRLDAIFMRLTALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLREDAAFIREFLQAY RHN	CD123	3,7
30	MGSWVEFWHRLDAIKARLNALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRWYAADFRLILQAY RHN	CD123	3,5
31	MGSWYEFYNRLSAIYARLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRWYAADIRYMLQA YRHN	CD123	10,6
32	MGSWYEFYDRLSAIYARLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRWYAADIRYMLQA YRHN	CD123	5,3
33	MGSWNEFYDRLSAIYFRLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEHLRWYAADIRMILQAY RHN	CD123	10,6
34	MGSWNEFYDRLSAIYFRLQALGGFEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEHLRWYAADIRMILQAY RHN	CD123	9

35	MGSWEEFYDRLGAIFARLHALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRWYAADIRMILQAY RHN	CD123	3,9
36	MGSWVEFYDRLHAIYFRLLALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEDLRWYAADIRLVLQAYR HN	CD123	4,8
37	MGSWKEFDNRLYAIEDRLRALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEHLRWYAADIRMILQAY RHN	CD123	3,9
38	MGSWVEFWDRLWAIEDRLWALGGSEAELAAFEK EIAAFESELQAYKGKGNPEVEHLRHYAADIRVWLQ AYRHN	CD123	4,5
39	MGSWYEFADRLWAIEDRLWALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEFLRYYAADIRWVLQA YRHN	CD123	4
40	MGSWYEFEERLYAIEDRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEFLRQEAADIRLMLQAY RHN	CD123	11,5
41	MGSWTEFEWRLYAIEDRLMALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEFLRDEAADIRQilQAYR HN	CD123	4,2
42	MGSWIEFESRLWAIEDRLLALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEFLRLEAADIREDLQAYR HN	CD123	8,7
43	MGSWFEFEDRLDAIWDRLWALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEFLRMDAAMIRYILQAY RHN	CD123	5,1

44	MGSWEEFEDRLWAIEDRLWALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEILRYDAAYIREILQAYR HN	CD123	4,1
45	MGSWIEFEDRLYAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEFLRYEAAEIRYWLQAY RHN	CD123	4
46	MGSWYEFWDRLEAIEDRLWALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEFLRYSAAEIRYQLQAY RHN	CD123	4,2
47	MGSWVEFESRLAAIEHRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELREYAAEIRDWLQAY RHN	CD123	3,7
48	MGSWWEFEHRLFAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEFLRDYAAEIRDilQAYR HN	CD123	7,6
49	MGSWYEFDSRLMAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRQEAAEIRMILQAYR HN	CD123	3,2
50	MGSWYEFEWRLMAIEDRLWALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEilRHEAAEIRDVLQAYR HN	CD123	3,4
51	MGSWYEFYNRLDAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRQEAADIRGQLQAYR HN	CD123	11,3
52	MGSWWEFHDRLEAIEDRLWALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEilRIEAADIRRQLQAYR HN	CD123	6,4

53	MGSWYEFWDRLEAIEERLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRLEAADIRRILQAYRH N	CD123	4,6
54	MGSWYEFEERLWAIEERLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRYEAAWIRDFLQAYR HN	CD123	5,4
55	MGSWYEFENRLEAIEERLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEMLREEAAFIRDWLQA YRHN	CD123	6,1
56	MGSWYEFEYRLEAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilREEAAWIRVWLQAY RHN	CD123	6,2
57	MGSWYEFENRLGAIGDRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRDEAAYIRAVLQAY RHN	CD123	4,8
58	MGSWYEFEHRLDAIYDRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLREEAAWIRLWLQA YRHN	CD123	6,3
59	MGSWYEFEWRLDAIYDRLGALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLREDAAEIRALLQAY RHN	CD123	6
60	MGSWVEFENRLEAIENRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLREDAAQIRMMLQA YRHN	CD123	6,2
61	MGSWYEFEERLEAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLREQAAFIRTMLQA YRHN	CD123	6

62	MGSWFEFEWRLEAIFDRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEVLRAEAAEIRLRLQAY RHN	CD123	6,9
63	MGSWWEFEDRLMAIYDRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRAEAALIRETLQAYR HN	CD123	15,3
64	MGSWFEFEDRLYAIEDRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRWGAATIRDELQAYR HN	CD123	4,7
65	MGSWIEFWDRLEAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRDEAAWIRDSLQA YRHN	CD123	4,5
66	MGSWFEFWDRLDAIEDRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRDEAAWIRGTLQA YRHN	CD123	4,9
67	MGSWEEFTDRLWAIEDRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRDEAAFIRKSLQAY RHN	CD123	8,9
68	MGSWVEFVDRLEAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEFLRDQAAYIRFMLQAY RHN	CD123	4,9
69	MGSWFEFVDRLEAIEMRLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVELLRWRAAMIRYDLQA YRHN	CD123	7,1
70	MGSWWEFEMRLEAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRWEAAFIRDILQAY RHN	CD123	4

71	MGSWFEFEIRLEAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEFLRDEAAEIRQVLQAYR HN	CD123	3
72	MGSWYEFYQRLEAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRDEAAEIRVVLQAY RHN	CD123	3
73	MGSWIEFEDRLEAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEWLRQEAAEIRLMLQAY RHN	CD123	21,8
41	MGSWVEFYERLDAIDRRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRVHAASIRAWLQAY RHN	P26	
42	MGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRAHAAAIREWLQAY RHN	P26	
43	MGSWSEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRVHAAAIREWLQAY RHN	P26	
44	MGSWSEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRAHAAAIREWLQAY RHN	P26	
45	MGSWSEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLKAHAAAIREWLQAY RHN	P26	
46	MGSWSEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLQAHAAAIREWLQA YRHN	P26	

47	MGSWSEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRAHAAGIREWLQA YRHN	P26	
48	MGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLREHAAHIREWLQA YRHN	P26	
49	MGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLREHAAAIREWLQAY RHN	P26	
50	MGSWSEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLREHAAAIREWLQAY RHN	P26	
51	MGSWHEFYDRLDAIYFRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVELLRLLAAEIRKELQAY RHN	P26	9,6
52	MGSWHEFITRLEAIDQRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRFWAAEIRFILQAYR HN	P26	16,91
53	MGSWMEFFDRLVAIDERLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRMWAAEIRFLLQAYR HN	P26	18,62
54	MGSWVEFSGRLIAIDNRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRMWAAEIRYILQAYR HN	P26	5,28
55	MGSWVEFHHRLFAIDERLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRMVAAEIRYILQAYR HN	P26	21,39

56	MGSWHEFMERLIAIDGRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRFVAAFIRDVLQAYR HN	P26	17,85
57	MGSWKEFIQRLDAIHYRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRFVAAFIRFELQAYR HN	P26	18,41
58	MGSWSEFIFRLDAIHSRLQALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEilRFIAAEIRLKLQAYRHN	P26	28,3
59	MGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVENLRVHAAAIREWLQA YRHN	P26	5,92
60	MGSWLEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVENLRVHAAAIREWLQA YRHN	P26	
61	MGSWFEFYHRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVENLRVHAAAIREWLQA YRHN	P26	
62	MGSWFEFYDRLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVENLRVHAAAIREWLQA YRHN	P26	
63	MGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRVHAAAIREWLQAY RHN	P26	
64	MGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVENLRDHAAAIREWLQA YRHN	P26	

65	MGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVENLREHAAAIREWLQA YRHN	P26	
66	MGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVENLRVHAAHIREWLQA YRHN	P26	
67	MGSWLEFYHRLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVENLRVHAAAIREWLQA YRHN	P26	
68	MGSWLEFYHRLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRDHAAHIREWLQA YRHN	P26	19,23
69	MGSWFEFYHRLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRDHAAHIREWLQA YRHN	P26	
70	MGSWLEFYDRLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRDHAAHIREWLQA YRHN	P26	
71	MGSWLEFYHRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRDHAAHIREWLQA YRHN	P26	
72	MGSWLEFYHRLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVENLRDHAAHIREWLQA YRHN	P26	
73	MGSWLEFYHRLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRVHAAHIREWLQA YRHN	P26	

74	MGSWLEFYHRLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRDHAAAIREWLQA YRHN	P26	
75	MGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRDHAAHIREWLQA YRHN	P26	
76	MGSWFEFYERLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLRAHAASIRTWLQAY RHN	P26	27,1
77	MGSWIEFYWRLEAIDQRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRVHAAAIRWWLQA YRHN	P26	9,4
78	MGSWSEFVKRLDAIDQRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRVHAAAIRAWLQAY RHN	P26	27
79	MGSWEEFYYRLEAIDARLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRVHAAHIRDWLQA YRHN	P26	30,3
80	MGSWVEFHYRLQAIDARLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRVHAAHIRKWLQA YRHN	P26	14,8
81	MGSWVEFVGRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRHHAAEIRNWLQA YRHN	P26	26
82	MGSWNEFMDRLNAIDNRLWALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVENLRKQAASIRLWLQA YRHN	P26	10

83	MGSWNEFFQRLNAIDERLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRQHAANIRWWLQA YRHN	P26	28,7
84	MGSWYEFVVRLFAIDERLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLREHAAHIRSWLQA YRHN	P26	18,25
85	MGSWYEFilRLDAIDHRLWALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEMLREHAAHIRKWLQAY RHN	P26	16
86	MGSWYEFRARLLAIDERLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEHLREHAAHIRNFLQAY RHN	P26	20,9
87	MGSWTEFWHRLEAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLREHAAHIRVWLQA YRHN	P26	13,19
88	MGSWTEFQNRLNAIDHRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLREHAAKIRVWLQAY RHN	P26	30,5
89	MGSWSEFFKRLEAIDRRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELREHAAHIRVWLQA YRHN	P26	30,2
90	MGSWYEFQQRLEAIDTRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELREHAAHIRHWLQA YRHN	P26	27,3
91	MGSWTEFEKRLHAIDYRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLREHAAAIRHWLQA YRHN	P26	17,1

92	MGSWTEFHQRLDAIDERLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEFLREHAAKIRMWLQA YRHN	P26	24,4
93	MGSWLEFSQRLTAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVENLREHAAKIRNWLQA YRHN	P26	30,4
94	MGSWTEFVNRLYAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEGLRTHAAKIRHWLQA YRHN	P26	16,7
95	MGSWMEFVDRLSAIDRRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEVLREHAANIRQWLQA YRHN	P26	32,1
96	MGSWVEFVSRLYAIDFRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEALREHAAQIRDWLQA YRHN	P26	29
97	MGSWSEFHTRLDAIDTRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRRHAAAIRFWLQA YRHN	P26	23,5
98	MGSWLEFHSRLDAIDTRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKLREHAAAIRHilQAYR HN	P26	30,8
99	MGSWTEFYQRLDAIDTRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEGLRQQAAQIRAWLQA YRHN	P26	29,7
00	MGSWAEFSDRLNAIDQRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEILREHAAEIRKFLQAYR HN	P26	25,3

01	MGSWMEFNHRLQAIDGRLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEMLREHAAAIRAFLQAYRHN	P26	33,4
02	MGSWYEFYKRLEAIDNRLYALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEilREHAAAIRHWLQAYRHN	P26	30,8
03	MGSWYEFYYRLEAIDNRLIALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEVLREHAAKIREWLQAYRHN	P26	29,6
04	MGSWYEFVSRLEAIDDRLYALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEMLRQHAAAIRHWLQAYRHN	P26	33,1
05	MGSWYEFSHRLEAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEPLREHAAYIRHWLQAYRHN	P26	26
06	MGSWFEFFERLAAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVESLRVHAAAIRAFLQAYRHN	P26	20,3
07	MGSWIEFKYRLDAIEWRLEALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVESLRIHAAAIRTWLQAYRHN	P26	18,3
08	MGSWYEFMYRLDAIEYRLFALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVESLRIHAAMIREWLQAYRHN	P26	19,4
09	MGSWVEFVTRLEAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEHLRAHAAHIRHWLQAYRHN	P26	11,7

10	MGSWYEFVIRLDAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEHLRVHAAHIRVWLQAY RHN	P26	30,1
11	MGSWVEFVERLDAIEFRLFALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEKLRNHAAHIRSWLQAY RHN	P26	23,8
12	MGSWSEFVHRLDAIEVRLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRYHAAKIRSWLQAY RHN	P26	16,9
13	MGSWSEFYYRLAAIESRLFALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVERLREHAAHIRRWLQAY RHN	P26	30,8
14	MGSWYEFilRLSAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRVQAAHIRTWLQAYR HN	P26	27,4
15	MGSWYEFYDRLDAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRDQAAYIRTWLQA YRHN	P26	31,9
16	MGSWHEFWVRLEAIESRLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRVQAAHIRSWLQA YRHN	P26	26,9
17	MGSWVEFYHRLEAIEQRLMALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLREQAAAIRSWLQA YRHN	P26	28,5
18	MGSWVEFYERLNAIEYRLEALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLREHAAYIRQWLQA YRHN	P26	28,7

19	MGSWVEFYHRLDAIFDRLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRANAAGIRSWLQA YRHN	P26	20
20	MGSWSEFTDRLFAIEDRLLALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEDLRMHAASIRLWLQAY RHN	P26	25,4
21	MGSWHEFYDRLYAIWDRLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEGLRNAAAVIRIFLQAY RHN	P26	22,91
22	MGSWFEFSNRLYAIWHRLTALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRTQAAFIRILLQAYR HN	P26	15,25
23	MGSWFEFSDRLYAIWERLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRFQAAFIRYQLQAY RHN	P26	18,99
24	MGSWFEFEDRLFAIWTRLEALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRQSAASIRWLLQAY RHN	P26	10,89
25	MGSWHEFSERLFAIWTRLEALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEALRQSAAFIRVMLQAY RHN	P26	8,21
26	MGSWGEFTVRLYAIDRRLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRRFAAIIRAFLQAYR HN	P26	8,54
27	MGSWYEFDHRLMAISFRLVALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVETLRRRAANIRHLLQAY RHN	P26	20,1

28	MGSWSIFKYHLADIKLLLEALGGSEAELAYFEFLIADFEFTLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	20,21
29	MGSWHHFKYFLADIKSILEALGGSEAELAIFEVQIAYFEDLLQSYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	8
30	MGSWLYFKYNLAVIKHWLEALGGSEAELAIFEMSIADFEYELQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	13,3
31	MGSWFYFKYELAWIKHWLEALGGSEAELASFETHIAFFEHQLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	13,7
32	MGSWADFKWTLAYIKHRLEALGGSEAELAFFEMEIAYFEQSLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	31,5
33	MGSWAYFKGQLAYIKSGLEALGGSEAELAYFELRIAYFEHWLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	11,4
34	MGSWENFKDTLAWIKEilEALGGSEAELAGFEHRIAIFEHilQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	19,2
35	MGSWVLFKDilADIKHilEALGGSEAELANFEHLIANFEGDLQTYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	13,8
36	MGSWSLFKHRLANIKVilEALGGSEAELADFETFIAYFEKDLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	19,6

37	MGSWEHFKVELAGIKAilEALGGSEAELALFEWAIA DFESILQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	P26	18,1
38	MGSWIYFKDELAGIKKilEALGGSEAELAMFEVAIAD FEAILQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRH N	P26	15,9
39	MGSWVLFKQELAWIKWLLEALGGSEAELAAFEEQI ARFEHDLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	P26	29,5
40	MGSWVLFKQELAWIKWilEALGGSEAELAAFEWEIA AFEQRLQIYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	P26	22,5
41	MGSWFLFKSELAWIKWRLEALGGSEAELAYFEYQI AEFEFWLQSYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	P26	25,8
42	MGSWLLFKSELAWIKWilEALGGSEAELAEFEWNIA EFEKNLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	P26	25,7
43	MGSWLLFKSDLAWIKWRLEALGGSEAELAEFEESI AMFEHWLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	P26	33,3
44	MGSWLYFKSDLAWIKWRLEALGGSEAELADFEEAI AEFEQALQIYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	P26	21,2
45	MGSWKLFKYELAWIKWRLEALGGSEAELADFEASI AQFEKilQTYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	P26	23,4

46	MGSWilFKNELAWIKWRLEALGGSEAELADFEMVIA MFEDHLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	P26	31,1
47	MGSWVYFKAHLAFIKWELEALGGSEAELANFESTI AEFEKilQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	P26	20,8
48	MGSWMYFKSHLAWIKWELEALGGSEAELAFFEDN IAQFEYWLQLYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	P26	19,8
49	MGSWTLFKWDLAFIKWQLEALGGSEAELAWFEYE IAAFEDSLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	P26	12,1
50	MGSWILFKEDLAFIKWQLEALGGSEAELAWFETTIA NFESDLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	P26	23,3
51	MGSWYFFKSRLAYIKVilEALGGSEAELAGFEWEIA HFEEWLQRYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	P26	30,1
52	MGSWYIFKSELAWIKWilEALGGSEAELANFEVEIAT FETWLQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	P26	29,6
53	MGSWYIFKQELASIKLSLEALGGSEAELAHFEAEIA WFEWWLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	P26	19,4
54	MGSWVRFKTELAYIKESLEALGGSEAELAMFESEI AIFEHSLQTYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	P26	20,5

55	MGSWilFKTELAAIKYRLEALGGSEAELASFEYEIAW FEHILQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRH N	P26	20,1
56	MGSWYWFKYELAEIKWHLEALGGSEAELAHFEHSI AVFESQLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	P26	21,5
57	MGSWWVFKKTLAEIKWTLEALGGSEAELAYFEAEI AFFEFILQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	P26	18,6
58	MGSWVYFKDHLAEIKSQLEALGGSEAELALFEYDI AWFEFILQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	P26	22,1
59	MGSWVYFKHRLAEIKDQLEALGGSEAELAEFETDI AWFEWMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	P26	11,1
60	MGSWIIFKTDLARIKNilEALGGSEAELATFERDIAW FEFMLQIYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRH N	P26	16,7
61	MGSWMHFKQDLAEIKGilEALGGSEAELAIFEMDIA WFEYMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	P26	18,9
62	MGSWQIFKQDLAAIKDilEALGGSEAELAIFEFDIAW FEHMLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	P26	17,4
63	MGSWLAFKEDLAHIKSILEALGGSEAELAEFEHDIA WFEYMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	P26	18,6

64	MGSWFVFKEDLAGIKFILEALGGSEAELAMFETDIA WFEYMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	P26	14,2
65	MGSWTHFKEDLAHIKDRLEALGGSEAELAAFELDI AWFEFMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	P26	30,4
66	MGSWYYFKERLAAIKDRLEALGGSEAELAIFEADIA WFEFMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	P26	31,5
67	MGSWYTFKGSLAEIKNRLEALGGSEAELAMFESDI AWFEFMLQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	P26	32,3
68	MGSWFTFKDDLAQIKNRLEALGGSEAELANFEMSI AWFEFMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	P26	30,8
69	MGSWVLFKQDLAMIKQRLEALGGSEAELAMFEYDI AWFEHMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	P26	29,7
70	MGSWVEFKRDLANIKQRLEALGGSEAELAQFEMQI AWFEHTLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	P26	30,4
71	MGSWSYFKEDLANIKSSLEALGGSEAELAWFESSI AWFEHTLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	P26	11,6
72	MGSWSIFKQDLADIKDSLEALGGSEAELAMFEMDI AWFEHTLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	P26	16,6

73	MGSWEIFKDDLASIKKVLEALGGSEAELALFESDIA WFELMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	P26	27,9
74	MGSWSIFKDDLAVIKERLEALGGSEAELAHFEQDIA WFEHLLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	P26	25,6
75	MGSWSVFKDDLAQIKDRLEALGGSEAELAQFELDI AWFEYVLQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	P26	30,3
76	MGSWAVFKDSLAHIKDVLEALGGSEAELALFEMDI AWFEYVLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	P26	24,1
77	MGSWIAFKDHLAIIKQRLEALGGSEAELARFEFEIA WFEWMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	P26	29,9
78	MGSWIHFKNDLAVIKDELEALGGSEAELARFEIMIA WFEDALQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	P26	17,9
79	MGSWMVFKQDLAEIKANLEALGGSEAELADFEFAI AWFEYELQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	P26	17,8
80	MGSWKNFKLELALIKSKLEALGGSEAELAQFEADIA FFEWSLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	P26	20,6
81	MGSWHSFKQDLAYIKilLEALGGSEAELAQFEELIAF FEYilQTYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	25,6

82	MGSWVVFKSSLAQIKILLEALGGSEAELAIFEVKIAHFEQELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	8,6
83	MGSWDQFKNSLASIKRVLEALGGSEAELAIFEVKIAHFEHFLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	15,6
84	MGSWNNFKSSLASIKQVLEALGGSEAELAVFELQIAHFERELQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	24,1
85	MGSWVEFGHRLWAIDQRLYALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLRQRAAFIRFRLQAYRHN	CD137	
86	MGSWVEFANRLWAIDQRLFALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEHLRDQAAFIRHKLQAYRHN	CD137	
87	MGSWYEFRHRLWAIDQRLYALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEGLREAAAFIRAKLQAYRHN	CD137	
88	MGSWYEFSMRLWAIDQRLYALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRAKAAYIRWKLQAYRHN	CD137	
89	MGSWYEFGHRLWAIDQRLYALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEilRETAAHIRTRLQAYRHN	CD137	
90	MGSWYEFHYRLHAIDQRLYALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEELRIKAAFIRDRLQAYRHN	CD137	

91	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFLGEI WAFEMELAAYKGKGNPEVEALGREAAAIRMELQA YRHN	CD137	
92	MGSWYEFDLRLHAIYDRLVALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEILRDNAAYIRQMLQAY RHN	CD47	
93	MGSWTEFTYRLSAIEWRLWALGGSEAELAWFEQK IAFFEDFLQYYKGKGNPEVEALKHEAGAILNELMAY RHN	CD47	
94	MGSWAEFDHRLHAIRERLHALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEILRGNAAYIRALLQAY RHN	CD47	
95	MGSWTEFVGRLAAIEFRLWALGGSEAELAWFEAHI AFFEDilQWYKGKGNPEVEALREEAGAIMEELKAYR HN	CD47	
96	MGSWTEFYSRLEAIWVRLQALGGSEAELAMFEDRI AHFEWFLQQYKGKGNPEVEALHEEAIAIRKELAAY RHN	CD47	
97	MGSWHEFHDRLQAIHERLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRIAAAHIRQVLQAY RHN	CTLA4	
98	MGSWNYFKDHLAWIKNSLEALGGSEAELAHFETAI ASFERQLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	DR5	
99	MGSWLYFKEHLAHIKAWLEALGGSEAELAHFELAI ADFEYHLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	DR5	

000	MGSWVYFKEHLAWIKTELEALGGSEAELAHFEHSI ADFEMSLQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	DR5	
001	MGSWFYFKQHLAWIKSilEALGGSEAELAHFERAIA AFEQHLQMYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	DR5	
002	MGSWHYFKDHLAEIKGLLEALGGSEAELAHFEMAI ADFEHNLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	DR5	
003	MGSWHYFKGHLAEIKNHLEALGGSEAELAHFERAI AAFERSLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQA YRHN	DR5	
004	MGSWIYFKEHLAYIKKELEALGGSEAELAHFESAIA VFESTLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	DR5	
005	MGSWTYFKEHLAEIKYMLEALGGSEAELAHFEVAI ADFEKMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	DR5	
006	MGSWWLFKDHLAEIKTALEALGGSEAELAHFEMAI AAFEKQLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	DR5	
007	MGSWSEFYNRLDAIESRLLALGGSEAELALFEIQIA RFEKVLQAYKGKGNPEVEALRGEARAIFAELYAYR HN	KIR	
008	MGSWYEFYNRLYAIEIRLYALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVERLRVRAAKIRVILQAYR HN	KIR	

009	MGSWLWFKIFLAEIKYFLEALGGSEAELAAFDFEIH AFHVELFAYKGKGNPEVEVLREVAAEIRWDLQAYR HN	KIR	
010	MGSWTEFQSRLDAIHSRLRALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVELLRDDAAFIRHFLQAY RHN	PDL1	
011	MGSWQEFDDRLNAIKARLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRDDAAFIRRFLQAY RHN	PDL1	
012	MGSWYEFQNRLHAIHERLNALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVELLRDDAAFIRHFLQAY RHN	PDL1	
013	MGSWFEFQDRLTAINERLSALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVETLRSDAAFIRRFLQAY RHN	PDL1	
014	MGSWYEFESRLDAIHERLHALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVENLRGDAAFIRHFLQAY RHN	PDL1	
015	MGSWYEFNHRLDAISKRLNALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRGDAAFIRHFLQAY RHN	PDL1	
016	MGSWFEFENRLHAIVHRLGALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVETLRADAAFIRHilQAYR HN	PDL1	
017	MGSWVVFKVDLATIKYILEALGGSEAELAEFEGEIA GFEYSLQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	TIM3	

018	MGSWTIFKEWLAFIKTDLEALGGSEAELAFFEGWI ASFEMELQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	PD1	
019	MGSWVMFKWLLADIKSHLEALGGSEAELAFFEGFI AAFETHLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	PD1	
020	MGSWYAFKDilADIKGWLEALGGSEAELAFFEIFIAR FELELQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRH N	PD1	
021	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	Nenhu m conheci do	
030	MGSWEEFELRLNAIEERLYALGGSEAELAYFEYVIA DFEGNLQRYKGKGNPEVEALYFEADAIFEELVAYR HN	CD19	
031	MGSWFEFNHRLWAIFERLMALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRAMAAVIRYHLQAYR HN	CD19	
032	MGSWEEFDGRLFAIEQRLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEVLRWFAAGIRDFLQAY RHN	CD19	
033	MGSWAEFYHRLYAIETRLSALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRHWAAWIRTilQAYR HN	CD19	
034	MGSWVEFSDRLYAIEERLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRELAAIIRHSLQAYR	CD19	

	HN		
035	MGSWWEFEGRLYAIEERLTALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilREWAAWIRQMLQAY RHN	CD19	
036	MGSWWEFEHRLYAIEERLVALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRNWAAYIRMALQAY RHN	CD19	
037	MGSWWEFEARLYAIEFRLSALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRSWAAYIRTSLQAYR HN	CD19	
038	MGSWWEFEARLWAIESRLKALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRHWAAYIRVILQAYR HN	CD19	
039	MGSWWEFEARLYAIEFRLSALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRSWAAYIRTSLQAYR HN	CD19	
040	MGSWEEFYHRLDAIELRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRWYAAEIREILQAYR HN	CD19	
041	MGSWYEFYERLDAIDTRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEFLREYAAEIRHFLQAY RHN	CD19	
042	MGSWNEFFDRLDAILYRLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRFVAADIRSWLQAYR HN	CD19	
	MGSWIEFDDRLLAIMDRLWALGGSEAELAAFEKEI	CD19	

043	AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRDVAADIRHilQAYRHN		
044	MGSWYEFWERLDAITFRLYALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEDLRTWAADIRAILQAYRHN	CD19	
045	MGSWEEFYIRLDAIMERLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEDLRYAAADIRHFLQAYRHN	CD19	
046	MGSWIEFEERLYAIETRLLALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEFLRVVAADIREWLQAYRHN	CD19	
047	MGSWIEFEHRLSAINDRLYALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEDLREWAADIRSLLQAYRHN	CD19	
048	MGSWFEFEMRLDAIMARLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEDLRYAAADIRDilQAYRHN	CD19	
049	MGSWYEFVYRLDAIYDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEDLRYAAADIRDFLQAYRHN	CD19	
050	MGSWVEFEDRLDAILERLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEDLRELAADIRDFLQAYRHN	CD19	
051	MGSWFEFEERLIAIEERLFALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEilRWIAADIRDVLQAYRHN	CD19	

052	MGSWIEFADRLDAILDRLDALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEWLREIAADIRAilQAYRH N	CD19	
053	MGSWLEFEYRLDAILDRLFALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEDLREVAADIRMLLQAYR HN	CD19	
054	MGSWYEFHDRLDAITNRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRDWAADIRVWLQA YRHN	CD19	
055	MGSWQEFEQRLDAINWRLWALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEELREWAADIRIFLQAY RHN	CD19	
056	MGSWYEFYSRLDAIDSRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEFLRDYAAEIRRilQAYR HN	CD19	
057	MGSWEEFHDRLEAISDRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRDWAADIRFilQAYR HN	CD19	
058	MGSWWEFDERLYAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRIVAADIREILQAYR HN	CD19	
059	MGSWEEFEYRLMAIEVRLWALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEVLREIAADIRQILQAYR HN	CD19	
060	MGSWVVFKQRLAYIKDLLEALGGSEAELAYFEMSI AFFEEDLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD22	

061	MGSWYEFKNDLAWIKVHLEALGGSEAELAYFEFRI AHFENALQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CD22	
062	MGSWVEFYNRLWAIDHRLHALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEVLRYHAASIRVTLQAY RHN	CD22	
063	MGSWSEFYDRLHAIHHRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEALRDTAAFIRTRLQAY RHN	CD22	
064	MGSWKEFHFRLHAIEHRLIALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEFLRAKAANIRTHLQAYR HN	CD22	
065	MGSWFEFHGRLHAIYGRLSALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEHLRAHAAHIRDHLQAY RHN	CD22	
066	MGSWYEFADRLHAIHQRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEALRMTAAFIRSRLQAY RHN	CD22	
067	MGSWNEFYNRLHAIHQRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRQTAAYIRDRLQAY RHN	CD22	
068	MGSWNEFADRLHAIHQRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRMTAAFIRSRLQAY RHN	CD22	
069	MGSWTEFSYRLGAIQSRLHALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEHLRYNAAKIRHFLQAY RHN	CD22	

070	MGSWQEFTTRLEAIYHRLRALGGSEAELANFEGFI AEFEGNLQMYKGKGNPEVEALVHEAYAIMEELHA YRHN	DR5	
071	MGSWVEFFDRLKAIHDRLEALGGSEAELAHFEKLI AHFEHRLQNYKGKGNPEVEALEKEADAILYELAAY RHN	DR5	
072	MGSWYYFKHHLAWIKMELEALGGSEAELAHFESSI ASFERDLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	DR5	
073	MGSWVEFHIRLHAIQYRLYALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEELRHWAAFIRLQLQAYR HN	DR5	
074	MGSWNEFHDRLNAIHARLHALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVENLRDDAAFIRRFLQAY RHN	PDL1	
075	MGSWYEFTVRLEAIHERLKALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEILRDDAAFIRRFLQAY RHN	PDL1	
076	MGSWKEFDDRLNAIKARLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRDDAAFIRRFLQAY RHN	PDL1	
077	MGSWYEFDDRLNAIHDRLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRDDAAFIRRFLQAY RHN	PDL1	
078	MGSWNEFKNRLDAIHKRLNALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVENLRDDAAFIRHFLQAY RHN	PDL1	

079

MGSWTEFEQRLEAIHNRLQALGGSEAELAAFEKEI
AAFESELQAYKGKGNPEVEELRN

88	MGSWNEFKLELAFIKDWLEALGGSEAELANFEEAI AEFEAGLQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CS1	
89	MGSWMEFEARLEAIWDRLEALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVESLRFHAAGIRQHLQAY RHN	CS1	
90	MGSWVEFEDRLNAIWWRLEALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEKLRRHAAGIRTQLQA YRHN	CS1	
91	MGSWHHFKMHLAGIKLQLEALGGSEAELAEFEEWI ADFEGALQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	CS1	
92	MGSWAEFFARLDAIWERLEALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVETLRFHAAGIRQKLQAY RHN	CS1	
93	MGSWAEFFARLDAIWDRLEALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVETLRFHAAGIRQKLQAY RHN	CS1	
94	MGSWAEFFARLDAIWERLEALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVETLKFHAAGIRQKLQAY RHN	CS1	
95	MGSWAEFFARLDAIWDRLEALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVETLKFHAAGIRQKLQAY RHN	CS1	
00	MGSWHEFRWRLFAIWQRLHALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEWLRLDAALIRVMLQA YRHN	HER2	10,02

01	MGSWAEFRWRLHAIWLKLGELGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLREDAEQIKYILQAY RHN	HER2	
02	MGSWAEFRWALHAIWLKLGELGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLREDAEQIKYILQAY RHN	HER2	
03	MGSWAEFRWRLHAIWLKLGALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRQDAAQIKYILQAY RHN	HER2	
04	MGSWAEFRWRLHAIWLQLGALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEWLRQDAAQIKYILQA YRHN	HER2	
05	MGSWAEFRWRLHAIWLRLGALGGTEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRQDAAQIKYILQAY RHN	HER2	
06	MGSWAEFRWRLHAIWLRLGALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEWLRQDAAQIKYILQA YRHN	HER2	
07	MGSWAEFRWKLEAIWLRLGALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEWLRQDAAQIKYILQAY RHN	HER2	
08	MGSWAEFRWKLGAIWLRLGALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEWLRQDAAQIKYILQA YRHN	HER2	
09	MGSWYEFRWRLHAIWLRLGALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEWLRQDAAQIRYILQA YRHN	HER2	7,18

10	MGSWHEFLRRLLAIEMRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEHLRVRAASIRQMLQA YRHN	HER2	8,15
11	MGSWWGFKVNLAWIKWKLEALGGSEAELAYFEL WIANFEHSLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQ AYRHN	HER2	8,69
12	MGSWVNFKTHLARIKVHLEALGGSEAELALFEHDI ANFEQVLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	HER2	7,91
13	MGSWLVFKDELAGIKNilEALGGSEAELATFEQDIA WFEQWLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAY RHN	HER2	3,28
14	MGSWKTFKIELAGIKLELEALGGSEAELAGFENAIA QFESSLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYR HN	HER2	4,95
15	MGSWWEFKVRLSAIQYRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEALREQAALIRTILQAYR HN	HER2	5,17
16	MGSWWEFHIRLHAINYRLAALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEALRELAAKIRGDLQAY RHN	HER2	11,90
17	MGSWWEFQVRLRAIQYRLNALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRGLAAQIRFDLQAYR HN	HER2	14,39
18	MGSWWEFKIRLYAIEYRLNALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEALRAKAAQIRYNLQAYR HN	HER2	4,49

19	MGSWFEFNIRLHAIEYRLKALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEELRNYAASIRKLLQAYR HN	HER2	7,86
20	MGSWFEFEIRLRAIEYRLSALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEKLRELAAEIRYALQAYR HN	HER2	7,75
21	MGSWFEFKIRLYAIQYRLSALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEELRNLAAEIRHSLQAYR HN	HER2	13,08
22	MGSWWEFKVRLRAIEYRLSALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRVLAASIRIHLQAYR HN	HER2	10,09
23	MGSWSEFWFRLHAILYRLQALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVETLRDAAAEIRVALQAY RHN	HER2	14,79
24	MGSWIEFWVRLNAILYRLYALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEALRDSAAEIRRWLQAY RHN	HER2	3,91
25	MGSWVEFWIRLNAIKYRLLALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEKLRQDAADIRELLQAYR HN	HER2	10,62
26	MGSWTEFWWRLSAIVYRLNALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRDMAADIRSLLQAY RHN	HER2	5,76
27	MGSWWEFilRLRAISYRLQALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEGLRQDAAEIRKLLQAYR HN	HER2	5,10

28	MGSWWEFHVRLRAIEYRLEALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEQLRLIAANIRHLLQAYR HN	HER2	5,48
29	MGSWWEFHVRLKAIEYRLLALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRYIAANIRQLLQAY RHN	HER2	4,56
30	MGSWWEFKVRLKAIEYRLLALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRYIAANIRQLLQAY RHN	HER2	
31	MGSWWEFQVRLAAIEYRLKALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVENLRQLAAHIRSVLQAY RHN	HER2	6,33
32	MGSWWEFQVRLSAIEYRLTALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEELRQKAARIRSLLQAY RHN	HER2	9,61
33	MGSWWEFNIRLHAIDYRLKALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVELLREKAAQIRAQLQAY RHN	HER2	9,75
34	MGSWWEFRVRLEAIDYRLKALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEilRMKAATIRAILQAYR HN	HER2	6,82
35	MGSWYEFDIRLEAIKYRLSALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEilRKKAAVIRSMLQAYRH N	HER2	5,35
36	MGSWWEFRIRLEAIWYRLHALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRIFAANIRSKLQAY RHN	HER2	8,04

37	MGSWWEFNVRLQAIKYRLSALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRKTAAHIRWQLQA YRHN	HER2	5,23
38	MGSWWEFNVRLSAIRYRLLALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRASAAQIRAMLQAY RHN	HER2	6,73
39	MGSWWEFNMRLSAIKYRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEILRRLAADIRERLQAY RHN	HER2	3,08
40	MGSWWEFHIRLRAIKYRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEDLRILAAEIRAQLQAY RHN	HER2	14,79

TABELA 4. SEQUÊNCIAS DE DETERMINANTE ANTIGÊNICO EXEMPLIFICATIVAS

SEQ ID	**Antígeno**	**Sequência**
2	CD19	MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQ CLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLGLPGLGIH MRPLAIWLFIFNVSQQMGGFilCQPGPPSEKAWQPGW TVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSP SGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL SQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPK GPKSLLSLELKDDRPARDMWVMETGLLLPRATAQDA GKYYCHRGNLTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWK
3	CD19 - Sinal	PEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRE SPLKPFLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGG FilCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDL

		GGLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPE IWEGEPPCLPPRDSLNQSLSQDLTMAPGSTLWLSCGV PPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARD MWVMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNLTMSFHLEIT ARPVLWHWLLRTGGWK
4	BCMA	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTC QRYCNASVTNSVKGTNAILWTCLGLSLIISLAVFVLMFL LRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDEIIL PRGLEYTVEECTCEDCIKSKPKVDSDHCFPLPAMEEG ATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEIEKSISAR
5	BCMA_EC D	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTC QRYCNASVTNSVKGTNA
6	CD20	AGIYAPI
7	CD20	FLKMESLNFIRAHTP
8	CD20	EPANPSEK
9	CD20	KISHFLKMESLNFIRAHTpiINIYNCEPANPSEKNSPSTQ YciSIQS
10	CD20	PICVTV
11	CD123 - Sinal	TKEDPNPPITNLRMKAKAQQLTWDLNRNVTDIECVKD ADYSMPAVNNSYCQFGAISLCEVTNYTVRVANPPFST WILFPENSGKPWAGAENLTCWIHDVDFLSCSWAVGP GAPADVQYDLilNVANRRQQYECLHYKTDAQGTRIGC RFDDISRLSSGSQSSHILVRGRSAAFGIPCTDKFVVFS QIEILTPPNMTAKCNKTHSFMHWKMRSHFNRKFRYEL QIQKRMQPVITEQVRDRTSFQLLNPGTYTVQIRARERV YEFLSAWSTPQRFECDQEEGANTRAWR

12	CD37	DKTSFVSFVGLAFVPLQIWSK
13	CD37	RAQLERSLRDVVEKTIQKYGTNPEETAAEESWDYVQF QLRCCGWHYPQDWFQVLILRGNGSEAHRVPCSciNLS ATNDSTILDKVILPQLSRLGHLARSRHSADICAVPAESH IYREGCAQGLQKWLHNN
14	AFP	MKWVESIFLIFLLNFTESRTLHRNEYGIASILDSYQCTA EISLADLATIFFAQFVQEATYKEVSKMVKDALTAIEKPT GDEQSSGCLENQLPAFLEELCHEKEILEKYGHSDCCS QSEEGRHNCFLAHKKPTPASIPLFQVPEPVTSCEAYE EDRETFMNKFIYEIARRHPFLYAPTILLWAARYDKIIPSC CKAENAVECFQTKAATVTKELRESSLLNQHACAVMKN FGTRTFQAITVTKLSQKFTKVNFTEIQKLVLDVAHVHEH CCRGDVLDCLQDGEKIMSYICSQQDTLSNKITECCKLT TLERGQCIIHAENDEKPEGLSPNLNRFLGDRDFNQFSS GEKNIFLASFVHEYSRRHPQLAVSVILRVAKGYQELLE KCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLF QKLGEYilQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATA ATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPG VGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIF HKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAV IADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQKLISKTRAALGV
15	AFP - Sinal	RTLHRNEYGIASILDSYQCTAEISLADLATIFFAQFVQE ATYKEVSKMVKDALTAIEKPTGDEQSSGCLENQLPAFL EELCHEKEILEKYGHSDCCSQSEEGRHNCFLAHKKPT PASIPLFQVPEPVTSCEAYEEDRETFMNKFIYEIARRHP FLYAPTILLWAARYDKIIPSCCKAENAVECFQTKAATVT KELRESSLLNQHACAVMKNFGTRTFQAITVTKLSQKFT KVNFTEIQKLVLDVAHVHEHCCRGDVLDCLQDGEKIM

		SYICSQQDTLSNKITECCKLTTLERGQCIIHAENDEKPE GLSPNLNRFLGDRDFNQFSSGEKNIFLASFVHEYSRR HPQLAVSVILRVAKGYQELLEKCFQTENPLECQDKGE EELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYilQNAFLVAYTK KAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGE GAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPCF SSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMK QEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQE QEVCFAEEGQKLISKTRAALGV
16	P26	LEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCG LFQKLGEYilQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAA TAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNP GVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFI FHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEA VIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQKLISKTRAALG V
1117	P26Q217P	LEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCG LFQKLGEYilQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAA TAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNP GVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFI FHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEA VIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGPKLISKTRAALG V
1118	P26(Q26-V229)	QESQALAKRSCGLFQKLGEYilQNAFLVAYTKKAPQLT SSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIG HLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDE TYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLV KQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAE

		EGQKLISKTRAALGV
1119	P26(Q26-V229) Q217P	QESQALAKRSCGLFQKLGEYilQNAFLVAYTKKAPQLT SSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIG HLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDE TYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLV KQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAE EGPKLISKTRAALGV
1120	p26(K23-V229)	KYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYilQNAFLVAYTKKAPQ LTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADII IGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVV DETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLIN LVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFA EEGQKLISKTRAALGV
1121	p26(K23-V229) Q217P	KYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYilQNAFLVAYTKKAPQ LTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADII IGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVV DETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLIN LVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFA EEGPKLISKTRAALGV
1122	p26(G17-V229)	GEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYilQNAFLVAY TKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACG EGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPC FSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQGVALQTM KQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQ EQEVCFAEEGQKLISKTRAALGV
1123	p26(G17-V229)	GEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYilQNAFLVAY TKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACG

	Q217P	EGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPC FSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQGVALQTM KQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQ EQEVCFAEEGPKLISKTRAALGV
41	ECD maduro de CD22	DSSKWVFEHPETLYAWEGACVWIPCTYRALDGDLES FILFHNPEYNKNTSKFDGTRLYESTKDGKVPSEQKRV QFLGDKNKNCTLSIHPVHLNDSGQLGLRMESKTEKW MERIHLNVSERPFPPHIQLPPEIQESQEVTLTCLLNFSci GYPIQLQWLLEGVPMRQAAVTSTSLTIKSVFTRSELKF SPQWSHHGKIVTCQLQDADGKFLSNDTVQLNVKHTP KLEIKVTPSDAIVREGDSVTMTCEVSSSNPEYTTVSWL KDGTSLKKQNTFTLNLREVTKDQSGKYCCQVSNDVG PGRSEEVFLQVQYAPEPSTVQILHSPAVEGSQVEFLC MSLANPLPTNYTWYHNGKEMQGRTEEKVHIPKILPWH AGTYSCVAENILGTGQRGPGAELDVQYPPKKVTTVIQ NPMPIREGDTVTLSCNYNSSNPSVTRYEWKPHGAWE EPSLGVLKIQNVGWDNTTIACAACNSWCSWASPVALN VQYAPRDVRVRKIKPLSEIHSGNSVSLQCDFSSSHPKE VQFFWEKNGRLLGKESQLNFDSISPEDAGSYSCWVN NSIGQTASKAWTLEVLYAPRRLRVSMSPGDQVMEGK SATLTCESDANPPVSHYTWFDWNNQSLpiHSQKLRLE PVKVQHSGAYWCQGTNSVGKGRSPLSTLTVYYSPETI GRR
1081	ECD maduro de CD137	LQDPCSNCPAGTFCDNNRNQICSPCPPNSFSSAGGQ RTCDICRQCKGVFRTRKECSSTSNAECDCTPGFHCLG AGCSMCEQDCKQGQELTKKGCKDCCFGTFNDQKRGI CRPWTNCSLDGKSVLVNGTKERDVVCGPSPADLSPG ASSVTPPAPAREPGHSPQ

1102	CD45RABC humano	MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTGQSPTPSPTGLTT AKMPSVPLSSDPLPTHTTAFSPASTFERENDFSETTTS LSPDNTSTQVSPDSLDNASAFNTTGVSSVQTPHLPTH ADSQTPSAGTDTQTFSGSAANAKLNPTPGSNAISDVP GERSTASTFPTDPVSPLTTTLSLAHHSSAALPARTSNT TITANTSDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPSKPT CDEKYANITVDYLYNKETKLFTAKLNVNENVECGNNTC TNNEVHNLTECKNASVSISHNSCTAPDKTLILDVPPGV EKFQLHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNITYR FQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFT NASKIIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPPQR SFHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKYDLQNLKPYTKYV LSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQVWNMTV SMTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTLV RNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPGEP FILHHSTSYNSKALIAFLAFLIIVTSIALLVVLYKIYDLHKK RSCNLDEQQELVERDDEKQLMNVEPIHADILLETYKRK IADEGRLFLAEFQSIPRVFSKFPIKEARKPFNQNKNRYV DILPYDYNRVELSEINGDAGSNYINASYIDGFKEPRKYI AAQGPRDETVDDFWRMIWEQKATVIVMVTRCEEGNR NKCAEYWPSMEEGTRAFGDVVVKINQHKRCPDYIIQK LNIVNKKEKATGREVTHIQFTSWPDHGVPEDPHLLLKL RRRVNAFSNFFSGPIVVHCSAGVGRTGTYIGIDAMLEG LEAENKVDVYGYVVKLRRQRCLMVQVEAQYILIHQALV EYNQFGETEVNLSELHPYLHNMKKRDPPSEPSPLEAE FQRLPSYRSWRTQHIGNQEENKSKNRNSNVIPYDYNR VPLKHELEMSKESEHDSDESSDDDSDSEEPSKYINAS FIMSYWKPEVMIAAQGPLKETIGDFWQMIFQRKVKVIV MLTELKHGDQEICAQYWGEGKQTYGDIEVDLKDTDKS

		STYTLRVFELRHSKRKDSRTVYQYQYTNWSVEQLPAE PKELISMIQVVKQKLPQKNSSEGNKHHKSTPLLIHCRD GSQQTGIFCALLNLLESAETEEVVDIFQVVKALRKARP GMVSTFEQYQFLYDVIASTYPAQNGQVKKNNHQEDKI EFDNEVDKVKQDANCVNPLGAPEKLPEAKEQAEGSE PTSGTEGPEHSVNGPASPALNQGS
1103	CD45RO humano	MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTGQSPTPSPTDAYL NASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPSKPTCDEKYANITV DYLYNKETKLFTAKLNVNENVECGNNTCTNNEVHNLT ECKNASVSISHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFQLHDCT QVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNITYRFQCGNMIFD NKEIKLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNASKIIKTDF GSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPPQRSFHNFTLCYI KETEKDCLNLDKNLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAK VQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTSDNSM HVKCRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTLVRNESHKNC DFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPGEPFILHHSTSY NSKALIAFLAFLIIVTSIALLVVLYKIYDLHKKRSCNLDEQ QELVERDDEKQLMNVEPIHADILLETYKRKIADEGRLFL AEFQSIPRVFSKFPIKEARKPFNQNKNRYVDILPYDYN RVELSEINGDAGSNYINASYIDGFKEPRKYIAAQGPRD ETVDDFWRMIWEQKATVIVMVTRCEEGNRNKCAEYW PSMEEGTRAFGDVVVKINQHKRCPDYIIQKLNIVNKKE KATGREVTHIQFTSWPDHGVPEDPHLLLKLRRRVNAF SNFFSGPIVVHCSAGVGRTGTYIGIDAMLEGLEAENKV DVYGYVVKLRRQRCLMVQVEAQYILIHQALVEYNQFG ETEVNLSELHPYLHNMKKRDPPSEPSPLEAEFQRLPS YRSWRTQHIGNQEENKSKNRNSNVIPYDYNRVPLKHE LEMSKESEHDSDESSDDDSDSEEPSKYINASFIMSYW

		KPEVMIAAQGPLKETIGDFWQMIFQRKVKVIVMLTELK HGDQEICAQYWGEGKQTYGDIEVDLKDTDKSSTYTLR VFELRHSKRKDSRTVYQYQYTNWSVEQLPAEPKELIS MIQVVKQKLPQKNSSEGNKHHKSTPLLIHCRDGSQQT GIFCALLNLLESAETEEVVDIFQVVKALRKARPGMVST FEQYQFLYDVIASTYPAQNGQVKKNNHQEDKIEFDNE VDKVKQDANCVNPLGAPEKLPEAKEQAEGSEPTSGT EGPEHSVNGPASPALNQGS
1104	CD45RABC de reso	MTMCLWLKLLAFVFAFLDTEVFVTGQGSTLSPTGRRT TKMPSVPLSSDPLPTHTTAFSPASISERENDFSETTPS LSSDNTSTHVSPDSLDNASAFNTTGVSSALTPHLPTHA DSQTPSTGTDTQTPSGSAANTTLSPTPRSNDISDVPG ERSTASTFPTDPISPLATTLIPARNSSAALPARTSNTTIT ANTSVSYLNASETTTPSPSGSTVISTPTIATTTSKPTCA EKYATIPVDYLYNNKTKLFTAKLNVNENVECTNNNHTH NICTNNEVLNLPECKEMNVFVSHNSCTDRHKELKLDV PPEVEKFQLDDCTPDVEANTTICLKWKIIETFACDKSKI TYRFQCGNKTYNKEGIYLENLEPEYEYKCDSEILYNNH KYINITKLIKTDFGIPGQPQNVVCRHEDAHQGVITWNP PQRSFHNFTLCYVSKTAKKCLSLDKHLTTYHLQNLKPY TNYSLSLHAYIIAKVQRNGTAATCNFTTESAPPSQVQN MIVSTSDNSMRVKCEGPRDVNGPTGLYHLEVEAGNTL VRNLSQSKCDFSVNNLQYSTYYNLKAYYHNGKYSGE PVILRESTSYNSKALIAFLAFLIIVTSIALLVVLYKIYDLHK KRSCNLDEQQELVERDDEKQLMNVEPIHADILLETYKR KIADEGRLFLAEFQSIPRVFSKFPIKEARKPFNQNKNRY VDILPYDYNRVELSEINGDAGSNYINASYIDGFKEPRKY IAAQGPRDETVDDFWRMIWEQKATVIVMVTRCEEGNR NKCAEYWPSMEEGTRAFGDVVVKINQHKRCPDYIIQK

		LNIVNKKEKATGREVTHIQFTSWPDHGVPEDPHLLLKL RRRVNAFSNFFSGPIVVHCSAGVGRTGTYIGIDAMLEG LEAENKVDVYGYVVKLRRQRCLMVQVEAQYILIHQALV EYNQFGETEVNLSELHPYLHNMKKRDPPSEPSPLEAE FQRLPSYRSWRTQHIGNQEENKNKNRNSNVIPYDYN RVPLKHELEMSKESDHDSDESSDDDSDSEEPSKYINA SFIMSYWKPEVMIAAQGPLKETIGDFWQMIFQRKVKVI VMLTELKHGDQEICAQYWGEGKQTYGDIEVDMKDTN KSSTYTLRVFELRHSKRKDSRTVYQYQYTNWSVEQLP AEPKELVSLIQVLKEKLPQKNSSEGNKHHKSTPLLIHC RDGSQQTGIFCALLNLLESAETEEVVDIFQVVKALRKA RPGMVSTFEQYQFLYDIIASTYPAQNGQVKKNNHQED KIEFDNEVDKVKQDANCVNPLGATEKLPEAKEQATGS EPTSGTEGPEHSVNGPASPALNQGS
1105	CD45RABC de cinomolgo	MTMCLWLKLLAFVFAFLDTEVFVTGQGSTLSPTGRRT TKMPSVPLSSDPLPTHTTAFSPASISERENDFSETTPS LSSDNTSTQVSPDSLDNASAFNTTGVSSALTPHLPTH ADSQTPSTGTDTQTPSGSAANTTLSPTPRSNDISDVP GERSTASTFPTDPISPLATTLIPARNSSAALPARTSNTTI TANTSVSYLNASETTTPSPSGSTVISTPTIATTTSKPTC AEKYATIPVDYLYNNKTKLFTAKLNVNENVECTNNNHT HNICTNNEVLNLPECKEMNVFVSHNSCTDRHKELKLD VPPEVEKFQLDDCTPDVEANTTICLKWKIIETFACDKSK ITYRFQCGNKTYNKEGIYLENLEPEYEYKCDSEILYNN HKYINITKLIKTDFGIPGQPQNVVCRHEDAHQGVITWN PPQRSFHNFTLCYVNKPAKKCLILDKHLTTYHLQNLKP YTNYSLSLHAYIIAKVQRNGTAATCNFTTESAPPSQVQ NMIVSTSDNSMHVKCEVPRDVNGPTGLYHLEVEAGNT

		LVRNLSQSKCDFSVNNLQYSTYYNLKAYYHNGKYSGE PVILRESTSYNSKALIAFLAFLIIVTSIALLVVLYKIYDLHK KRSCNLDEQQELVERDDEKQLMNVEPIHADILLETYKR KIADEGRLFLAEFQSIPRVFSKFPIKEARKPFNQNKNRY VDILPYDYNRVELSEINGDAGSNYINASYIDGFKEPRKY IAAQGPRDETVDDFWRMIWEQKATVIVMVTRCEEGNR NKCAEYWPSMEEGTRAFGDIVVKINQHKRCPDYIIQKL NIVNKKEKATGREVTHIQFTSWPDHGVPEDPHLLLKLR RRVNAFSNFFSGPIVVHCSAGVGRTGTYIGIDAMLEGL EAENKVDVYGYVVKLRRQRCLMVQVEAQYILIHQALV EYNQFGETEVNLSELHPYLHNMKKRDPPSEPSPLEAE FQRLPSYRSWRTQHIGNQEENKNKNRNSNVIPYDYN RVPLKHELEMSKESDHDSDESSDDDSDSEEPSKYINA SFIMSYWKPEVMIAAQGPLKETIGDFWQMIFQRKVKVI VMLTELKHGDQEICAQYWGEGKQTYGDIEVDMKDTN KSSTYTLRVFELRHSKRKDSRTVYQYQYTNWSVEQLP AEPKELVSLIQVLKEKLPQKNFSEGNKHHKSTPLLIHC RDGSQQTGIFCALLNLLESAETEEVVDIFQVVKALRKA RPGMVSTFEQYQFLYDIIASTYPAQNGQVKKNNHQED KIEFDNEVDKVKQDANCVNPLGATEKLPEAKEQATGS EPTSGTEGPEHSVNGPASPALNQGS
1106	ECD de CD45RABC humano	QSPTPSPTGLTTAKMPSVPLSSDPLPTHTTAFSPASTF ERENDFSETTTSLSPDNTSTQVSPDSLDNASAFNTTG VSSVQTPHLPTHADSQTPSAGTDTQTFSGSAANAKLN PTPGSNAISDVPGERSTASTFPTDPVSPLTTTLSLAHH SSAALPARTSNTTITANTSDAilNASETTTLSPSGSAVIS TTTIATTPSKPTCDEKYANITVDilYNKETKLFTAKLNVN ENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNASVSISHNSCTAPD

		KTLILDVPPGVEKFQLHDCTQVEKADTTICLKWKNIETF TCDTQNITYRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDS EILYNNHKFTNASKIIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQG VITWNPPQRSFHNFTLciIKETEKDCLNLDKNLIKYDLQ NLKpiTKYVLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAPPS QVWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHERYHLE VEAGNTLVRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHN GDYPGEPFILHHSTSYNSK
1107	ECD de CD45RO humano	QSPTPSPTDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPSK PTCDEKYANITVDYLYNKETKLFTAKLNVNENVECGNN TCTNNEVHNLTECKNASVSISHNSCTAPDKTLILDVPP GVEKFQLHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNIT YRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEILYNNHK FTNASKIIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPPQ RSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKYDLQNLKPYTKY VLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQVWNMT VSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTL VRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPGE PFILHHSTSYNSK
1108	ECD de CD45RA humano	QSPTPSPTGLTTAKMPSVPLSSDPLPTHTTAFSPASTF ERENDFSETTTSLSPDNTSTQVSPDSLDNASAFNTTD AYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPSKPTCDEKYANI TVDYLYNKETKLFTAKLNVNENVECGNNTCTNNEVHN LTECKNASVSISHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFQLHD CTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNITYRFQCGNMI FDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNASKIIKT DFGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPPQRSFHNFTL

		CYIKETEKDCLNLDKNLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYII AKVQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTSDN SMHVKCRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTLVRNESHK NCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPGEPFILHHST SYNSK
1109	CD45RB humano	QSPTPSPTGVSSVQTPHLPTHADSQTPSAGTDTQTFS GSAANAKLNPTPGSNAISDAYLNASETTTLSPSGSAVI STTTIATTPSKPTCDEKYANITVDYLYNKETKLFTAKLN VNENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNASVSISHNSCTA PDKTLILDVPPGVEKFQLHDCTQVEKADTTICLKWKNI ETFTCDTQNITYRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYK CDSEILYNNHKFTNASKIIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAA HQGVITWNPPQRSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIK YDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTK SAPPSQVWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHE RYHLEVEAGNTLVRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFK AYFHNGDYPGEPFILHHSTSYNSK
2010	ECD de CD45RAB humano	QSPTPSPTGLTTAKMPSVPLSSDPLPTHTTAFSPASTF ERENDFSETTTSLSPDNTSTQVSPDSLDNASAFNTTG VSSVQTPHLPTHADSQTPSAGTDTQTFSGSAANAKLN PTPGSNAISDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPS KPTCDEKYANITVDYLYNKETKLFTAKLNVNENVECGN NTCTNNEVHNLTECKNASVSISHNSCTAPDKTLILDVP PGVEKFQLHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNI TYRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEILYNNH KFTNASKIIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPP QRSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKYDLQNLKPYTK

		YVLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQVWNM TVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNT LVRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPG EPFILHHSTSYNSK
2011	ECD de CD45RAC humano	QSPTPSPTGLTTAKMPSVPLSSDPLPTHTTAFSPASTF ERENDFSETTTSLSPDNTSTQVSPDSLDNASAFNTTD VPGERSTASTFPTDPVSPLTTTLSLAHHSSAALPARTS NTTITANTSDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPSK PTCDEKYANITVDYLYNKETKLFTAKLNVNENVECGNN TCTNNEVHNLTECKNASVSISHNSCTAPDKTLILDVPP GVEKFQLHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNIT YRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEILYNNHK FTNASKIIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPPQ RSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKYDLQNLKPYTKY VLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQVWNMT VSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTL VRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPGE PFILHHSTSYNSK
2012	ECD de CD45RBC humano	QSPTPSPTGVSSVQTPHLPTHADSQTPSAGTDTQTFS GSAANAKLNPTPGSNAISDVPGERSTASTFPTDPVSPL TTTLSLAHHSSAALPARTSNTTITANTSDAYLNASETTT LSPSGSAVISTTTIATTPSKPTCDEKYANITVDYLYNKE TKLFTAKLNVNENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNASV SISHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFQLHDCTQVEKADT TICLKWKNIETFTCDTQNITYRFQCGNMIFDNKEIKLEN LEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNASKIIKTDFGSPGEPQII FCRSEAAHQGVITWNPPQRSFHNFTLCYIKETEKDCL NLDKNLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQRNGSAA

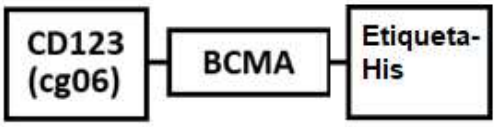
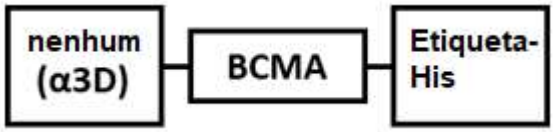
		MCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPR DRNGPHERYHLEVEAGNTLVRNESHKNCDFRVKDLQ YSTDYTFKAYFHNGDYPGEPFILHHSTSYNSK
2013	CD26 humano	MKTPWKVLLGLLGAAALVTIITVPVVLLNKGTDDATAD SRKTYTLTDYLKNTYRLKLYSLRWISDHEYLYKQENNIL VFNAEYGNSSVFLENSTFDEFGHSINDYSISPDGQFILL EYNYVKQWRHSYTASYDIYDLNKRQLITEERIPNNTQ WVTWSPVGHKLAYVWNNDIYVKIEPNLPSYRITWTGK EDIIYNGITDWVYEEEVFSAYSALWWSPNGTFLAYAQF NDTEVPLIEYSFYSDESLQYPKTVRVPYPKAGAVNPTV KFFVVNTDSLSSVTNATSIQITAPASMLIGDHYLCDVT WATQERISLQWLRRIQNYSVMDICDYDESSGRWNCL VARQHIEMSTTGWVGRFRPSEPHFTLDGNSFYKIISNE EGYRHICYFQIDKKDCTFITKGTWEVIGIEALTSDYLYYI SNEYKGMPGGRNLYKIQLSDYTKVTCLSCELNPERCQ YYSVSFSKEAKYYQLRCSGPGLPLYTLHSSVNDKGLR VLEDNSALDKMLQNVQMPSKKLDFIILNETKFWYQMIL PPHFDKSKKYPLLLDVYAGPCSQKADTVFRLNWATYL ASTENIIVASFDGRGSGYQGDKIMHAINRRLGTFEVED QIEAARQFSKMGFVDNKRIAIWGWSYGGYVTSMVLGS GSGVFKCGIAVAPVSRWEYYDSVYTERYMGLPTPED NLDHYRNSTVMSRAENFKQVEYLLIHGTADDNVHFQQ SAQISKALVDVGVDFQAMWYTDEDHGIASSTAHQHIY THMSHFIKQCFSLP
2014	CD30 humano	MRVLLAALGLLFLGALRAFPQDRPFEDTCHGNPSHYY DKAVRRCCYRCPMGLFPTQQCPQRPTDCRKQCEPD YYLDEADRCTACVTCSRDDLVEKTPCAWNSSRVCEC RPGMFCSTSAVNSCARCFFHSVCPAGMIVKFPGTAQ

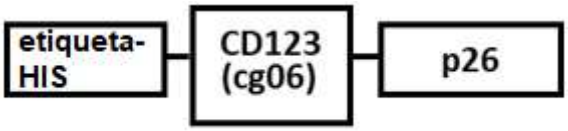
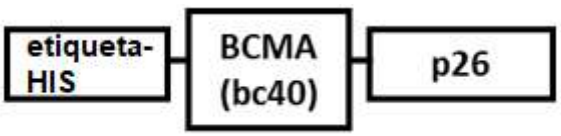
		KNTVCEPASPGVSPACASPENCKEPSSGTIPQAKPTP VSPATSSASTMPVRGGTRLAQEAASKLTRAPDSPSSV GRPSSDPGLSPTQPCPEGSGDCRKQCEPDYYLDEAG RCTACVSCSRDDLVEKTPCAWNSSRTCECRPGMICA TSATNSCARCVPYPICAAETVTKPQDMAEKDTTFEAP PLGTQPDCNPTPENGEAPASTSPTQSLLVDSQASKTL PIPTSAPVALSSTGKPVLDAGPVLFWVILVLVVVVGSS AFLLCHRRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSR PRRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSV GAAYLESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNN KIEKIYIMKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEE LEADHTPHYPEQETEPPLGSCSDVMLSVEEEGKEDPL PTAASGK
2015	CD33 humano	MPLLLLLPLLWAGALAMDPNFWLQVQESVTVQEGLCV LVPCTFFHPIPYYDKNSPVHGYWFREGAIISRDSPVAT NKLDQEVQEETQGRFRLLGDPSRNNCSLSIVDARRRD NGSYFFRMERGSTKYSYKSPQLSVHVTDLTHRPKILIP GTLEPGHSKNLTCSVSWACEQGTPPIFSWLSAAPTSL GPRTTHSSVLIITPRPQDHGTNLTCQVKFAGAGVTTER TIQLNVTYVPQNPTTGIFPGDGSGKQETRAGVVHGAIG GAGVTALLALCLCLIFFIVKTHRRKAARTAVGRNDTHP TTGSASPKHQKKSKLHGPTETSSCSGAAPTVEMDEEL HYASLNFHGMNPSKDTSTEYSEVRTQ
2016	CD38 humano	MANCEFSPVSGDKPCCRLSRRAQLCLGVSILVLILVVV LAVVVPRWRQQWSGPGTTKRFPETVLARCVKYTEIHP EMRHVDCQSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKL GTQTVPCNKILLWSRIKDLAHQFTQVQRDMFTLEDTLL GYLADDLTWCGEFNTSKINYQSCPDWRKDCSNNPVS

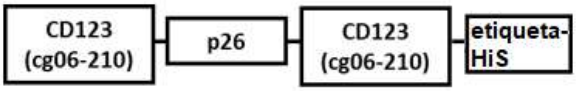
		VFWKTVSRRFAEAACDVVHVMLNGSRSKIFDKNSTFG SVEVHNLQPEKVQTLEAWVIHGGREDSRDLCQDPTIK ELESIISKRNIQFSCKNIYRPDKFLQCVKNPEDSSCTSEI
1138	ECD maduro de CS1	SGPVKELVGSVGGAVTFPLKSKVKQVDSIVWTFNTTP LVTIQPEGGTIIVTQNRNRERVDFPDGGYSLKLSKLKK NDSGIYYVGIYSSSLQQPSTQEYVLHVYEHLSKPKVTM GLQSNKNGTCVTNLTCCMEHGEEDVIYTWKALGQAA NESHNGSILPISWRWGESDMTFICVARNPVSRNFSSPI LARKLCEGAADDPDSSM
1139	CS1	MAGSPTCLTLIYILWQLTGSAASGPVKELVGSVGGAVT FPLKSKVKQVDSIVWTFNTTPLVTIQPEGGTIIVTQNRN RERVDFPDGGYSLKLSKLKKNDSGIYYVGIYSSSLQQP STQEYVLHVYEHLSKPKVTMGLQSNKNGTCVTNLTCC MEHGEEDVIYTWKALGQAANESHNGSILPISWRWGES DMTFICVARNPVSRNFSSPILARKLCEGAADDPDSSM VLLCLLLVPLLLSLFVLGLFLWFLKRERQEEYIEEKKRV DICRETPNICPHSGENTEYDTIPHTNRTILKEDPANTVY STVEIPKKMENPHSLLTMPDTPRLFAYENVI
42	ECD de HER2	TQVCTGTDMKLRLPASPETHLDMLRHLYQGCQVVQG NLELTYLPTNASLSFLQDIQEVQGYVLIAHNQVRQVPL QRLRIVRGTQLFEDNYALAVLDNGDPLNNTTPVTGAS PGGLRELQLRSLTEILKGGVLIQRNPQLCYQDTILWKDI FHKNNQLALTLIDTNRSRACHPCSPMCKGSRCWGES SEDCQSLTRTVCAGGCARCKGPLPTDCCHEQCAAGC TGPKHSDCLACLHFNHSGICELHCPALVTYNTDTFES MPNPEGRYTFGASCVTACPYNYLSTDVGSCTLVCPLH NQEVTAEDGTQRCEKCSKPCARVCYGLGMEHLREVR AVTSANIQEFAGCKKIFGSLAFLPESFDGDPASNTAPL

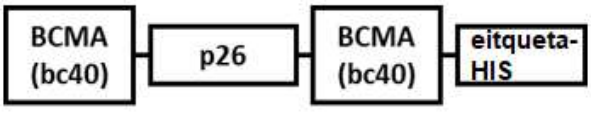
		QPEQLQVFETLEEITGYLYISAWPDSLPDLSVFQNLQVI RGRILHNGAYSLTLQGLGISWLGLRSLRELGSGLALIH HNTHLCFVHTVPWDQLFRNPHQALLHTANRPEDECV GEGLACHQLCARGHCWGPGPTQCVNCSQFLRGQEC VEECRVLQGLPREYVNARHCLPCHPECQPQNGSVTC FGPEADQCVACAHYKDPPFCVARCPSGVKPDLSYMPI WKFPDEEGACQPCPINCTHSCVDLDDKGCPAEQRAS PLT

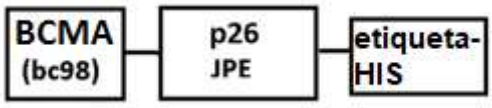
TABELA: 5 ADAPTADORES EXEMPLIFICATIVOS

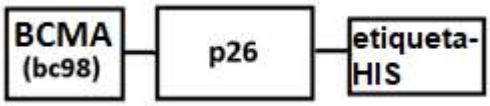
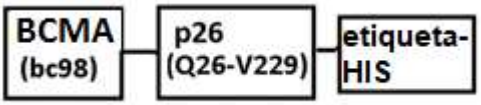
SEQ ID NO:	**Projeto de Adaptador**	**Sequência de Adaptador**
1082		DEMGSWDEFGRRLYAIEWRL YALGGSEAELAAFEKEIAAFES ELQAYKGKGNPEVEKLREIAA VIRSNLQAYRHNGGGGSGGG GSGGGGSGMLQMAGQCSQN EYFDSLLHACIPCQLRCSSNT PPLTCQRYCNASVTNSVKGT NAGGGGSGGGGSGGGGSHH HHHHHHHH
1083		DEGGGGSMGSWAEFKQRLA AIKTRLQALGGSEAELAAFEKE IAAFESELQAYKGKGNPEVEA LRKEAAAIRDELQAYRHNGGG GSGGGGSGGGGSGMLQMAG QCSQNEYFDSLLHACIPCQLR

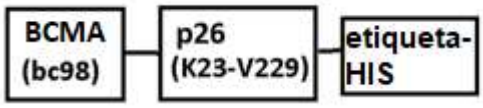
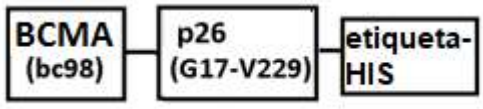
		CSSNTPPLTCQRYCNASVTNS VKGTNAGGGGSGGGGSGGG GSHHHHHHHHHH
1084		DEHHHHHHHHHHKLENLYFQ GGGGGSMGSWDEFGRRLYAI EWRLYALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKL REIAAVIRSNLQAYRHNGGGG SGGGGSGGGGSLEKCFQTEN PLECQDKGEEELQKYIQESQA LAKRSCGLFQKLGEYYLQNAF LVAYTKKAPQLTSSELMAITRK MAATAATCCQLSEDKLLACGE GAADIIIGHLCIRHEMTPVNPG VGQCCTSSYANRRPCFSSLV VDETYVPPAFSDDKFIFHKDL CQAQGVALQTMKQEFLINLVK QKPQITEEQLEAVIADFSGLLE KCCQGQEQEVCFAEEGQKLI SKTRAALGV
1085		DEHHHHHHHHHHKLENLYFQ GGGGGSMGSWSEFWVRLGA IRERLDALGGSEAELAAFEKEI AAFESELQAYKGKGNPEVEKL RYTAATIRRFLQAYRHNGGGG SGGGGSGGGGSLEKCFQTEN PLECQDKGEEELQKYIQESQA LAKRSCGLFQKLGEYYLQNAF

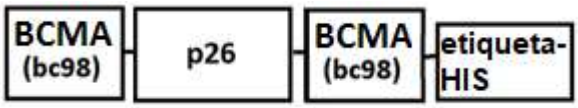
		LVAYTKKAPQLTSSELMAITRK MAATAATCCQLSEDKLLACGE GAADIIIGHLCIRHEMTPVNPG VGQCCTSSYANRRPCFSSLV VDETYVPPAFSDDKFIFHKDL CQAQGVALQTMKQEFLINLVK QKPQITEEQLEAVIADFSGLLE KCCQGQEQEVCFAEEGQKLI SKTRAALGV
1086		DEHHHHHHHHHHKLENLYFQ GGGGGSMGSWAEFKQRLAAI KTRLEALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEALR KEAAAIRDELQAYRHNGGGG SGGGGSGGGGSLEKCFQTEN PLECQDKGEEELQKYIQESQA LAKRSCGLFQKLGEYYLQNAF LVAYTKKAPQLTSSELMAITRK MAATAATCCQLSEDKLLACGE GAADIIIGHLCIRHEMTPVNPG VGQCCTSSYANRRPCFSSLV VDETYVPPAFSDDKFIFHKDL CQAQGVALQTMKQEFLINLVK QKPQITEEQLEAVIADFSGLLE KCCQGQEQEVCFAEEGQKLI SKTRAALGV
1087		DEGGGGSMGSWDEFGRRLY AIEWQLYALGGTEAELAAFEK

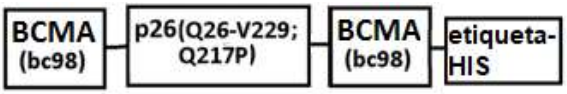
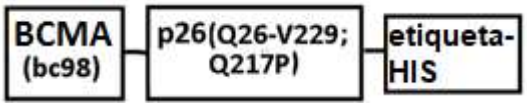
		EIAAFESELQAYKGKGNPEVE KLREIAAVIRENLQAYRHNGG GGSGGGGSGGGGSGLEKCF QTENPLECQDKGEEELQKYIQ ESQALAKRSCGLFQKLGEYYL QNAFLVAYTKKAPQLTSSELM AITRKMAATAATCCQLSEDKL LACGEGAADIIIGHLCIRHEMT PVNPGVGQCCTSSYANRRPC FSSLVVDETYVPPAFSDDKFIF HKDLCQAQGVALQTMKQEFLI NLVKQKPQITEEQLEAVIADFS GLLEKCCQGQEQEVCFAEEG QKLISKTRAALGVGGGGSGG GGSGGGGSMGSWDEFGRRL YAIEWQLYALGGTEAELAAFE KEIAAFESELQAYKGKGNPEV EKLREIAAVIRENLQAYRHNG GGGSGGGGSGGGGSHHHHH HHHHH
1088		DEGGGGSMGSWSEFWVRLG AIRERLDALGGSEAELAAFEK EIAAFESELQAYKGKGNPEVE KLRYTAATIRRFLQAYRHNGG GGSGGGGSGGGGSGLEKCF QTENPLECQDKGEEELQKYIQ ESQALAKRSCGLFQKLGEYYL QNAFLVAYTKKAPQLTSSELM AITRKMAATAATCCQLSEDKL

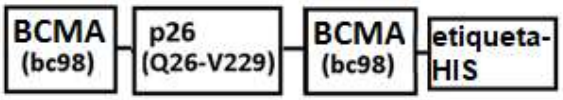
		LACGEGAADIIIGHLCIRHEMT PVNPGVGQCCTSSYANRRPC FSSLVVDETYVPPAFSDDKFIF HKDLCQAQGVALQTMKQEFLI NLVKQKPQITEEQLEAVIADFS GLLEKCCQGQEQEVCFAEEG QKLISKTRAALGVGGGGSGG GGSGGGGSMGSWSEFWVRL GAIRERLDALGGSEAELAAFE KEIAAFESELQAYKGKGNPEV EKLRYTAATIRRFLQAYRHNG GGGSGGGGSGGGGSHHHHH HHHHH
1124		DEGGGGSMGSWSEFWARLG AIRERLDALGGSEAELAAFEK EIAAFESELQAYKGKGNPEVE KLRYTAGTIKRFLQAYRHN GGGGDGGGGSGGGGSGLEK CFQTENPLECQDKGEEELQK YIQESQALAKRSCGLFQKLGE YilQNAFLVAYTKKAPQLTSSEL MAITRKMAATAATCCQLSEDK LLACGEGAADIIIGHLCIRHEMT PVNPGVGQCCTSSYANRRPC FSSLVVDETYVPPAFSDDKFIF HKDLCQAQGVALQTMKQEFLI NLVKQKPQITEEQLEAVIADFS GLLEKCCQGQEQEVCFAEEG QKLISKTRAALGVGGGGSGG

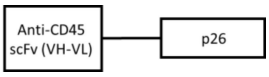
		GGSGGGGSHHHHHHHHHH
1125		DEMGSWSEFWARLGAIRERL DALGGSEAELAAFEKEIAAFES ELQAYKGKGNPEVEKLRYTA GTIKRFLQAYRHN GGGGDGGGGSGGGGSGLEK CFQTENPLECQDKGEEELQK YIQESQALAKRSCGLFQKLGE YilQNAFLVAYTKKAPQLTSSEL MAITRKMAATAATCCQLSEDK LLACGEGAADIIIGHLCIRHEMT PVNPGVGQCCTSSYANRRPC FSSLVVDETYVPPAFSDDKFIF HKDLCQAQGVALQTMKQEFLI NLVKQKPQITEEQLEAVIADFS GLLEKCCQGQEQEVCFAEEG QKLISKTRAALGVGGGGSGG GGSGGGGSHHHHHHHHHH
1126		DEMGSWSEFWARLGAIRERL DALGGSEAELAAFEKEIAAFES ELQAYKGKGNPEVEKLRYTA GTIKRFLQAYRHNGGGGDGG GGSGGGGSGQESQALAKRS CGLFQKLGEYYLQNAFLVAYT KKAPQLTSSELMAITRKMAAT AATCCQLSEDKLLACGEGAAD IIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQC CTSSYANRRPCFSSLVVDETY

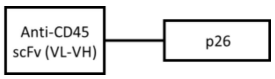
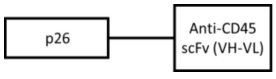
		VPPAFSDDKFIFHKDLCQAQG VALQTMKQEFLINLVKQKPQIT EEQLEAVIADFSGLLEKCCQG QEQEVCFAEEGQKLISKTRAA LGVGGGGSGGGGSGGGGSH HHHHHHHHH
1127		DEMGSWSEFWARLGAIRERL DALGGSEAELAAFEKEIAAFES ELQAYKGKGNPEVEKLRYTA GTIKRFLQAYRHNGGGGDGG GGSGGGGSGKYIQESQALAK RSCGLFQKLGEYYLQNAFLVA YTKKAPQLTSSELMAITRKMA ATAATCCQLSEDKLLACGEGA ADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVG QCCTSSYANRRPCFSSLVVD ETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQ AQGVALQTMKQEFLINLVKQK PQITEEQLEAVIADFSGLLEKC CQGQEQEVCFAEEGQKLISKT RAALGVGGGGSGGGGSGGG GSHHHHHHHHHH
1128		DEMGSWSEFWARLGAIRERL DALGGSEAELAAFEKEIAAFES ELQAYKGKGNPEVEKLRYTA GTIKRFLQAYRHNGGGGDGG GGSGGGGSGGEEELQKYIQE SQALAKRSCGLFQKLGEYYLQ

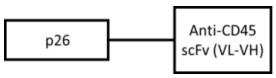
		NAFLVAYTKKAPQLTSSELMAI TRKMAATAATCCQLSEDKLLA CGEGAADIIIGHLCIRHEMTPV NPGVGQCCTSSYANRRPCFS SLVVDETYVPPAFSDDKFIFHK DLCQAQGVALQTMKQEFLINL VKQKPQITEEQLEAVIADFSGL LEKCCQGQEQEVCFAEEGQK LISKTRAALGVGGGGSGGGG SGGGGSHHHHHHHHHH
1129		DEGGGGSMGSWSEFWARLG AIRERLDALGGSEAELAAFEK EIAAFESELQAYKGKGNPEVE KLRYTAGTIKRFLQAYRHNGG GGDGGGGSGGGGSGLEKCF QTENPLECQDKGEEELQKYIQ ESQALAKRSCGLFQKLGEYYL QNAFLVAYTKKAPQLTSSELM AITRKMAATAATCCQLSEDKL LACGEGAADIIIGHLCIRHEMT PVNPGVGQCCTSSYANRRPC FSSLVVDETYVPPAFSDDKFIF HKDLCQAQGVALQTMKQEFLI NLVKQKPQITEEQLEAVIADFS GLLEKCCQGQEQEVCFAEEG QKLISKTRAALGVGGGGSGG GGSGGGGSMGSWSEFWARL GAIRERLDALGGSEAELAAFE KEIAAFESELQAYKGKGNPEV

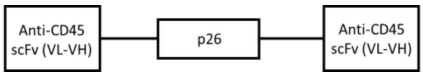
		EKLRYTAGTIKRFLQAYRHNG GGGDGGGGSGGGGSHHHHH HHHHH
1130		DEMGSWSEFWARLGAIRERL DALGGSEAELAAFEKEIAAFES ELQAYKGKGNPEVEKLRYTA GTIKRFLQAYRHNGGGGDGG GGSGGGGSGQESQALAKRS CGLFQKLGEYYLQNAFLVAYT KKAPQLTSSELMAITRKMAAT AATCCQLSEDKLLACGEGAAD IIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQC CTSSYANRRPCFSSLVVDETY VPPAFSDDKFIFHKDLCQAQG VALQTMKQEFLINLVKQKPQIT EEQLEAVIADFSGLLEKCCQG QEQEVCFAEEGPKLISKTRAA LGVGGGGSGGGGSGGGGSM GSWSEFWARLGAIRERLDAL GGSEAELAAFEKEIAAFESEL QAYKGKGNPEVEKLRYTAGTI KRFLQAYRHNGGGGSGGGG SGGGGSHHHHHHHHHH
1131		DEMGSWSEFWARLGAIRERL DALGGSEAELAAFEKEIAAFES ELQAYKGKGNPEVEKLRYTA GTIKRFLQAYRHNGGGGDGG GGSGGGGSGQESQALAKRS

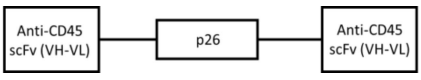
		CGLFQKLGEYYLQNAFLVAYT KKAPQLTSSELMAITRKMAAT AATCCQLSEDKLLACGEGAAD IIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQC CTSSYANRRPCFSSLVVDETY VPPAFSDDKFIFHKDLCQAQG VALQTMKQEFLINLVKQKPQIT EEQLEAVIADFSGLLEKCCQG QEQEVCFAEEGPKLISKTRAA LGVGGGGSGGGGSGGGGSH HHHHHHHHH
1132		DEMGSWSEFWARLGAIRERL DALGGSEAELAAFEKEIAAFES ELQAYKGKGNPEVEKLRYTA GTIKRFLQAYRHNGGGGDGG GGSGGGGSGQESQALAKRS CGLFQKLGEYYLQNAFLVAYT KKAPQLTSSELMAITRKMAAT AATCCQLSEDKLLACGEGAAD IIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQC CTSSYANRRPCFSSLVVDETY VPPAFSDDKFIFHKDLCQAQG VALQTMKQEFLINLVKQKPQIT EEQLEAVIADFSGLLEKCCQG QEQEVCFAEEGQKLISKTRAA LGVGGGGSGGGGSGGGGSM GSWSEFWARLGAIRERLDAL GGSEAELAAFEKEIAAFESEL QAYKGKGNPEVEKLRYTAGTI

		KRFLQAYRHNGGGGSGGGG SGGGGSHHHHHHHHHH
1401		QVQLVESGGGLVQPGGSLKL SCAASGFDFSRYWMSWVRQ APGKGLEWIGEINPTSSTINFT PSLKDKVFISRDNAKNTLYLQ MSKVRSEDTALYYCARGNYY RYGDAMDYWGQGTSVTVSG GGGSGGGGSAGGGSDIVLTQ SPASLAVSLGQRATISCRASK SVSTSGYSYLHWYQQKPGQP PKLLIYLASNLESGVPARFSGS GSGTDFTLNIHPVEEEDAATY YCQHSRELPFTFGSGTKLEIK GGGGSGGGGSGGGGSGLEK CFQTENPLECQDKGEEELQK YIQESQALAKRSCGLFQKLGE YYLQNAFLVAYTKKAPQLTSS ELMAITRKMAATAATCCQLSE DKLLACGEGAADIIIGHLCIRHE MTPVNPGVGQCCTSSYANRR PCFSSLVVDETYVPPAFSDDK FIFHKDLCQAQGVALQTMKQE FLINLVKQKPQITEEQLEAVIAD FSGLLEKCCQGQEQEVCFAE EGQKLISKTRAALGV

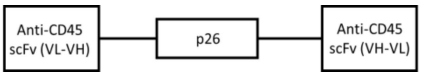
1402		DIVLTQSPASLAVSLGQRATIS CRASKSVSTSGYSYLHWYQQ KPGQPPKLLIYLASNLESGVPA RFSGSGSGTDFTLNIHPVEEE DAATYYCQHSRELPFTFGSGT KLEIKGGGGSGGGGSAGGGS QVQLVESGGGLVQPGGSLKL SCAASGFDFSRYWMSWVRQ APGKGLEWIGEINPTSSTINFT PSLKDKVFISRDNAKNTLYLQ MSKVRSEDTALYYCARGNYY RYGDAMDYWGQGTSVTVSG GGGSGGGGSGGGGSGLEKC FQTENPLECQDKGEEELQKYI QESQALAKRSCGLFQKLGEY YLQNAFLVAYTKKAPQLTSSE LMAITRKMAATAATCCQLSED KLLACGEGAADIIIGHLCIRHE MTPVNPGVGQCCTSSYANRR PCFSSLVVDETYVPPAFSDDK FIFHKDLCQAQGVALQTMKQE FLINLVKQKPQITEEQLEAVIAD FSGLLEKCCQGQEQEVCFAE EGQKLISKTRAALGV
1403		LEKCFQTENPLECQDKGEEEL QKYIQESQALAKRSCGLFQKL GEYYLQNAFLVAYTKKAPQLT SSELMAITRKMAATAATCCQL SEDKLLACGEGAADIIIGHLCIR

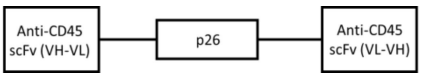
		HEMTPVNPGVGQCCTSSYAN RRPCFSSLVVDETYVPPAFSD DKFIFHKDLCQAQGVALQTMK QEFLINLVKQKPQITEEQLEAVI ADFSGLLEKCCQGQEQEVCF AEEGQKLISKTRAALGVGGGG SGGGGSGGGGSGQVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGF DFSRYWMSWVRQAPGKGLE WIGEINPTSSTINFTPSLKDKV FISRDNAKNTLYLQMSKVRSE DTALYYCARGNYYRYGDAMD YWGQGTSVTVSGGGGSGGG GSAGGGSDIVLTQSPASLAVS LGQRATISCRASKSVSTSGYS YLHWYQQKPGQPPKLLIYLAS NLESGVPARFSGSGSGTDFTL NIHPVEEEDAATYYCQHSREL PFTFGSGTKLEIK
1404		LEKCFQTENPLECQDKGEEEL QKYIQESQALAKRSCGLFQKL GEYYLQNAFLVAYTKKAPQLT SSELMAITRKMAATAATCCQL SEDKLLACGEGAADIIIGHLCIR HEMTPVNPGVGQCCTSSYAN RRPCFSSLVVDETYVPPAFSD DKFIFHKDLCQAQGVALQTMK QEFLINLVKQKPQITEEQLEAVI ADFSGLLEKCCQGQEQEVCF

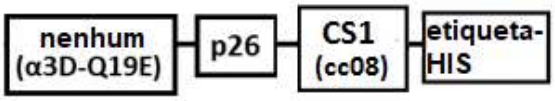
		AEEGQKLISKTRAALGVGGGG SGGGGSGGGGSGDIVLTQSP ASLAVSLGQRATISCRASKSV STSGYSYLHWYQQKPGQPPK LLIYLASNLESGVPARFSGSGS GTDFTLNIHPVEEEDAATYYC QHSRELPFTFGSGTKLEIKGG GGSGGGGSAGGGSQVQLVE SGGGLVQPGGSLKLSCAASG FDFSRYWMSWVRQAPGKGL EWIGEINPTSSTINFTPSLKDK VFISRDNAKNTLYLQMSKVRS EDTALYYCARGNYYRYGDAM DYWGQGTSVTVS
1405		DIVLTQSPASLAVSLGQRATIS CRASKSVSTSGYSYLHWYQQ KPGQPPKLLIYLASNLESGVPA RFSGSGSGTDFTLNIHPVEEE DAATYYCQHSRELPFTFGSGT KLEIKGGGGSGGGGSAGGGS QVQLVESGGGLVQPGGSLKL SCAASGFDFSRYWMSWVRQ APGKGLEWIGEINPTSSTINFT PSLKDKVFISRDNAKNTLYLQ MSKVRSEDTALYYCARGNYY RYGDAMDYWGQGTSVTVSG GGGSGGGGSGGGGSGLEKC FQTENPLECQDKGEEELQKYI QESQALAKRSCGLFQKLGEY

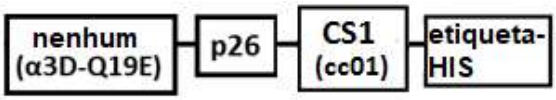
		YLQNAFLVAYTKKAPQLTSSE LMAITRKMAATAATCCQLSED KLLACGEGAADIIIGHLCIRHE MTPVNPGVGQCCTSSYANRR PCFSSLVVDETYVPPAFSDDK FIFHKDLCQAQGVALQTMKQE FLINLVKQKPQITEEQLEAVIAD FSGLLEKCCQGQEQEVCFAE EGQKLISKTRAALGVGGGGS GGGGSGGGGSGDIVLTQSPA SLAVSLGQRATISCRASKSVS TSGYSYLHWYQQKPGQPPKL LIYLASNLESGVPARFSGSGS GTDFTLNIHPVEEEDAATYYC QHSRELPFTFGSGTKLEIKGG GGSGGGGSAGGGSQVQLVE SGGGLVQPGGSLKLSCAASG FDFSRYWMSWVRQAPGKGL EWIGEINPTSSTINFTPSLKDK VFISRDNAKNTLYLQMSKVRS EDTALYYCARGNYYRYGDAM DYWGQGTSVTVS
1406		QVQLVESGGGLVQPGGSLKL SCAASGFDFSRYWMSWVRQ APGKGLEWIGEINPTSSTINFT PSLKDKVFISRDNAKNTLYLQ MSKVRSEDTALYYCARGNYY RYGDAMDYWGQGTSVTVSG GGGSGGGGSAGGGSDIVLTQ

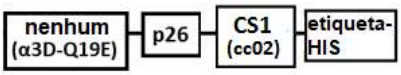
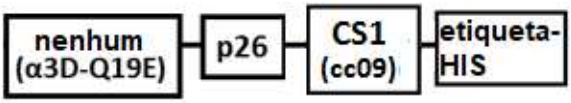
		SPASLAVSLGQRATISCRASK SVSTSGYSYLHWYQQKPGQP PKLLIYLASNLESGVPARFSGS GSGTDFTLNIHPVEEEDAATY YCQHSRELPFTFGSGTKLEIK GGGGSGGGGSGGGGSGLEK CFQTENPLECQDKGEEELQK YIQESQALAKRSCGLFQKLGE YYLQNAFLVAYTKKAPQLTSS ELMAITRKMAATAATCCQLSE DKLLACGEGAADIIIGHLCIRHE MTPVNPGVGQCCTSSYANRR PCFSSLVVDETYVPPAFSDDK FIFHKDLCQAQGVALQTMKQE FLINLVKQKPQITEEQLEAVIAD FSGLLEKCCQGQEQEVCFAE EGQKLISKTRAALGVGGGGS GGGGSGGGGSGQVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFD FSRYWMSWVRQAPGKGLEWI GEINPTSSTINFTPSLKDKVFIS RDNAKNTLYLQMSKVRSEDT ALYYCARGNYYRYGDAMDYW GQGTSVTVSGGGGSGGGGS AGGGSDIVLTQSPASLAVSLG QRATISCRASKSVSTSGYSYL HWYQQKPGQPPKLLIYLASNL ESGVPARFSGSGSGTDFTLNI HPVEEEDAATYYCQHSRELPF

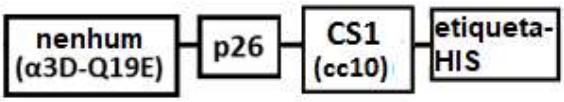
		TFGSGTKLEIK
1407		DIVLTQSPASLAVSLGQRATIS CRASKSVSTSGYSYLHWYQQ KPGQPPKLLIYLASNLESGVPA RFSGSGSGTDFTLNIHPVEEE DAATYYCQHSRELPFTFGSGT KLEIKGGGGSGGGGSAGGGS QVQLVESGGGLVQPGGSLKL SCAASGFDFSRYWMSWVRQ APGKGLEWIGEINPTSSTINFT PSLKDKVFISRDNAKNTLYLQ MSKVRSEDTALYYCARGNYY RYGDAMDYWGQGTSVTVSG GGGSGGGGSGGGGSGLEKC FQTENPLECQDKGEEELQKYI QESQALAKRSCGLFQKLGEY YLQNAFLVAYTKKAPQLTSSE LMAITRKMAATAATCCQLSED KLLACGEGAADIIIGHLCIRHE MTPVNPGVGQCCTSSYANRR PCFSSLVVDETYVPPAFSDDK FIFHKDLCQAQGVALQTMKQE FLINLVKQKPQITEEQLEAVIAD FSGLLEKCCQGQEQEVCFAE EGQKLISKTRAALGVGGGGS GGGGSGGGGSGQVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFD FSRYWMSWVRQAPGKGLEWI GEINPTSSTINFTPSLKDKVFIS

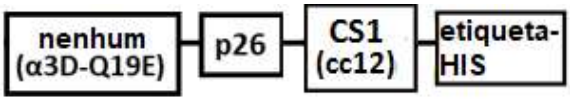
		RDNAKNTLYLQMSKVRSEDT ALYYCARGNYYRYGDAMDYW GQGTSVTVSGGGGSGGGGS AGGGSDIVLTQSPASLAVSLG QRATISCRASKSVSTSGYSYL HWYQQKPGQPPKLLIYLASNL ESGVPARFSGSGSGTDFTLNI HPVEEEDAATYYCQHSRELPF TFGSGTKLEIK
1408		QVQLVESGGGLVQPGGSLKL SCAASGFDFSRYWMSWVRQ APGKGLEWIGEINPTSSTINFT PSLKDKVFISRDNAKNTLYLQ MSKVRSEDTALYYCARGNYY RYGDAMDYWGQGTSVTVSG GGGSGGGGSAGGGSDIVLTQ SPASLAVSLGQRATISCRASK SVSTSGYSYLHWYQQKPGQP PKLLIYLASNLESGVPARFSGS GSGTDFTLNIHPVEEEDAATY YCQHSRELPFTFGSGTKLEIK GGGGSGGGGSGGGGSGLEK CFQTENPLECQDKGEEELQK YIQESQALAKRSCGLFQKLGE YYLQNAFLVAYTKKAPQLTSS ELMAITRKMAATAATCCQLSE DKLLACGEGAADIIIGHLCIRHE MTPVNPGVGQCCTSSYANRR PCFSSLVVDETYVPPAFSDDK

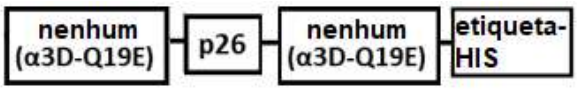
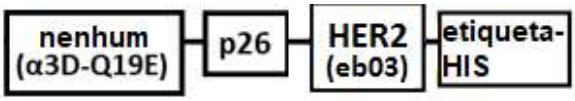
		FIFHKDLCQAQGVALQTMKQE FLINLVKQKPQITEEQLEAVIAD FSGLLEKCCQGQEQEVCFAE EGQKLISKTRAALGVGGGGS GGGGSGGGGSGDIVLTQSPA SLAVSLGQRATISCRASKSVS TSGYSYLHWYQQKPGQPPKL LIYLASNLESGVPARFSGSGS GTDFTLNIHPVEEEDAATYYC QHSRELPFTFGSGTKLEIKGG GGSGGGGSAGGGSQVQLVE SGGGLVQPGGSLKLSCAASG FDFSRYWMSWVRQAPGKGL EWIGEINPTSSTINFTPSLKDK VFISRDNAKNTLYLQMSKVRS EDTALYYCARGNYYRYGDAM DYWGQGTSVTVS
1500	α 3D Q19E-p26-cc08.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEAL GGSEAELAAFEKEIAAFESEL QAYKGKGNPEVEALRKEAAAI RDELQAYRHNGGGGSGGGG SGGGGSGLEKCFQTENPLEC QDKGEEELQKYIQESQALAKR SCGLFQKLGEYYLQNAFLVAY TKKAPQLTSSELMAITRKMAA TAATCCQLSEDKLLACGEGAA DIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQ CCTSSYANRRPCFSSLVVDET YVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQ

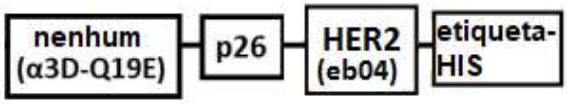
		GVALQTMKQEFLINLVKQKPQI TEEQLEAVIADFSGLLEKCCQ GQEQEVCFAEEGQKLISKTRA ALGVGGGGSGGGGSGGGGS GMGSWVEFNERLHAIYLRLDA LGGSEAELAAFEKEIAAFESEL QAYKGKGNPEVETLRRHAAGI RWQLQAYRHNGGGGSGGGG SGGGGSHHHHHHHHHH
1501	α 3D Q19E-p26-cc01.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEAL GGSEAELAAFEKEIAAFESEL QAYKGKGNPEVEALRKEAAAI RDELQAYRHNGGGGSGGGG SGGGGSGLEKCFQTENPLEC QDKGEEELQKYIQESQALAKR SCGLFQKLGEYYLQNAFLVAY TKKAPQLTSSELMAITRKMAA TAATCCQLSEDKLLACGEGAA DIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQ CCTSSYANRRPCFSSLVVDET YVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQ GVALQTMKQEFLINLVKQKPQI TEEQLEAVIADFSGLLEKCCQ GQEQEVCFAEEGQKLISKTRA ALGVGGGGSGGGGSGGGGS GMGSWVEFEARLSAIYERLEA LGGSEAELAAFEKEIAAFESEL QAYKGKGNPEVEKLRRHAAGI RSNLQAYRHNGGGGSGGGG

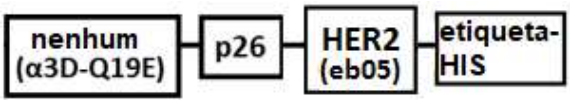
		SGGGGSHHHHHHHHHH
1502	α 3D Q19E-p26-cc02.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEAL GGSEAELAAFEKEIAAFESEL QAYKGKGNPEVEALRKEAAAI RDELQAYRHNGGGGSGGGG SGGGGSGLEKCFQTENPLEC QDKGEEELQKYIQESQALAKR SCGLFQKLGEYYLQNAFLVAY TKKAPQLTSSELMAITRKMAA TAATCCQLSEDKLLACGEGAA DIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQ CCTSSYANRRPCFSSLVVDET YVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQ GVALQTMKQEFLINLVKQKPQI TEEQLEAVIADFSGLLEKCCQ GQEQEVCFAEEGQKLISKTRA ALGVGGGGSGGGGSGGGGS GMGSWVEFFVRLDAIWERLE ALGGSEAELAAFEKEIAAFESE LQAYKGKGNPEVETLRFHAA GIRQKLQAYRHNGGGGSGGG GSGGGGSHHHHHHHHHH
1503	α 3D Q19E-p26-cc09.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEAL GGSEAELAAFEKEIAAFESEL QAYKGKGNPEVEALRKEAAAI RDELQAYRHNGGGGSGGGG SGGGGSGLEKCFQTENPLEC QDKGEEELQKYIQESQALAKR

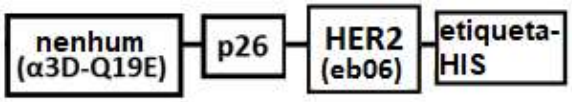
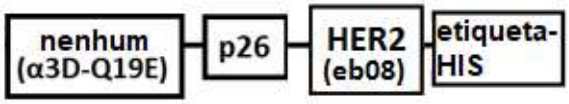
		SCGLFQKLGEYYLQNAFLVAY TKKAPQLTSSELMAITRKMAA TAATCCQLSEDKLLACGEGAA DIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQ CCTSSYANRRPCFSSLVVDET YVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQ GVALQTMKQEFLINLVKQKPQI TEEQLEAVIADFSGLLEKCCQ GQEQEVCFAEEGQKLISKTRA ALGVGGGGSGGGGSGGGGS GMGSWNEFKLELAFIKDWLEA LGGSEAELANFEEAIAEFEAGL QGYKGKGNPEVEALRKEAAAI RDELQAYRHNGGGGSGGGG SGGGGSHHHHHHHHHH
1504	α 3D Q19E-p26-cc10.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEAL GGSEAELAAFEKEIAAFESEL QAYKGKGNPEVEALRKEAAAI RDELQAYRHNGGGGSGGGG SGGGGSGLEKCFQTENPLEC QDKGEEELQKYIQESQALAKR SCGLFQKLGEYYLQNAFLVAY TKKAPQLTSSELMAITRKMAA TAATCCQLSEDKLLACGEGAA DIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQ CCTSSYANRRPCFSSLVVDET YVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQ GVALQTMKQEFLINLVKQKPQI TEEQLEAVIADFSGLLEKCCQ

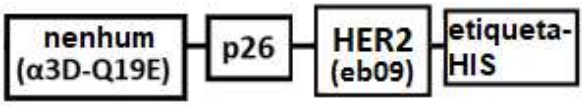
		GQEQEVCFAEEGQKLISKTRA ALGVGGGGSGGGGSGGGGS GMGSWMEFEARLEAIWDRLE ALGGSEAELAAFEKEIAAFESE LQAYKGKGNPEVESLRFHAA GIRQHLQAYRHNGGGGSGGG GSGGGGSHHHHHHHHHH
1505	α 3D Q19E-p26-cc12.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEAL GGSEAELAAFEKEIAAFESEL QAYKGKGNPEVEALRKEAAAI RDELQAYRHNGGGGSGGGG SGGGGSGLEKCFQTENPLEC QDKGEEELQKYIQESQALAKR SCGLFQKLGEYYLQNAFLVAY TKKAPQLTSSELMAITRKMAA TAATCCQLSEDKLLACGEGAA DIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQ CCTSSYANRRPCFSSLVVDET YVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQ GVALQTMKQEFLINLVKQKPQI TEEQLEAVIADFSGLLEKCCQ GQEQEVCFAEEGQKLISKTRA ALGVGGGGSGGGGSGGGGS GMGSWHHFKMHLAGIKLQLE ALGGSEAELAEFEEWIADFEG ALQDYKGKGNPEVEALRKEA AAIRDELQAYRHNGGGGSGG GGSGGGGSHHHHHHHHHH

1506	α 3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.α 3D(Q19E).HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEAL GGSEAELAAFEKEIAAFESEL QAYKGKGNPEVEALRKEAAAI RDELQAYRHNGGGGSGGGG SGGGGSGLEKCFQTENPLEC QDKGEEELQKYIQESQALAKR SCGLFQKLGEYYLQNAFLVAY TKKAPQLTSSELMAITRKMAA TAATCCQLSEDKLLACGEGAA DIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQ CCTSSYANRRPCFSSLVVDET YVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQ GVALQTMKQEFLINLVKQKPQI TEEQLEAVIADFSGLLEKCCQ GQEQEVCFAEEGQKLISKTRA ALGVGGGGSGGGGSGGGGS GMGSWAEFKQRLAAIKTRLEA LGGSEAELAAFEKEIAAFESEL QAYKGKGNPEVEALRKEAAAI RDELQAYRHNGGGGSGGGG SGGGGSHHHHHHHHHH
1507	α 3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb03.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEAL GGSEAELAAFEKEIAAFESEL QAYKGKGNPEVEALRKEAAAI RDELQAYRHNGGGGSGGGG SGGGGSGLEKCFQTENPLEC QDKGEEELQKYIQESQALAKR SCGLFQKLGEYYLQNAFLVAY TKKAPQLTSSELMAITRKMAA

		TAATCCQLSEDKLLACGEGAA DIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQ CCTSSYANRRPCFSSLVVDET YVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQ GVALQTMKQEFLINLVKQKPQI TEEQLEAVIADFSGLLEKCCQ GQEQEVCFAEEGQKLISKTRA ALGVGGGGSGGGGSGGGGS GMGSWAEFRWRLHAIWLQLG ALGGSEAELAAFEKEIAAFESE LQAYKGKGNPEVEWLRQDAA QIKYILQAYRHNGGGGSGGG GSGGGGSHHHHHHHHHH
1508	α 3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb04.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEAL GGSEAELAAFEKEIAAFESEL QAYKGKGNPEVEALRKEAAAI RDELQAYRHNGGGGSGGGG SGGGGSGLEKCFQTENPLEC QDKGEEELQKYIQESQALAKR SCGLFQKLGEYYLQNAFLVAY TKKAPQLTSSELMAITRKMAA TAATCCQLSEDKLLACGEGAA DIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQ CCTSSYANRRPCFSSLVVDET YVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQ GVALQTMKQEFLINLVKQKPQI TEEQLEAVIADFSGLLEKCCQ GQEQEVCFAEEGQKLISKTRA ALGVGGGGSGGGGSGGGGS

		GMGSWKTFKIELAGIKLELEAL GGSEAELAGFENAIAQFESSL QYYKGKGNPEVEALRKEAAAI RDELQAYRHNGGGGSGGGG SGGGGSHHHHHHHHHH
1509	α 3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb05.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEAL GGSEAELAAFEKEIAAFESEL QAYKGKGNPEVEALRKEAAAI RDELQAYRHNGGGGSGGGG SGGGGSGLEKCFQTENPLEC QDKGEEELQKYIQESQALAKR SCGLFQKLGEYYLQNAFLVAY TKKAPQLTSSELMAITRKMAA TAATCCQLSEDKLLACGEGAA DIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQ CCTSSYANRRPCFSSLVVDET YVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQ GVALQTMKQEFLINLVKQKPQI TEEQLEAVIADFSGLLEKCCQ GQEQEVCFAEEGQKLISKTRA ALGVGGGGSGGGGSGGGGS GMGSWHEFLRRLLAIEMRLYA LGGSEAELAAFEKEIAAFESEL QAYKGKGNPEVEHLRVRAASI RQMLQAYRHNGGGGSGGGG SGGGGSHHHHHHHHHH
1510	α 3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb06.HIS	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEAL GGSEAELAAFEKEIAAFESEL

		QAYKGKGNPEVEALRKEAAAI RDELQAYRHNGGGGSGGGG SGGGGSGLEKCFQTENPLEC QDKGEEELQKYIQESQALAKR SCGLFQKLGEYYLQNAFLVAY TKKAPQLTSSELMAITRKMAA TAATCCQLSEDKLLACGEGAA DIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQ CCTSSYANRRPCFSSLVVDET YVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQ GVALQTMKQEFLINLVKQKPQI TEEQLEAVIADFSGLLEKCCQ GQEQEVCFAEEGQKLISKTRA ALGVGGGGSGGGGSGGGGS GMGSWWEFRVRLEAIDYRLK ALGGSEAELAAFEKEIAAFESE LQAYKGKGNPEVEYLRMKAA TIRAILQAYRHNGGGGSGGG GSGGGGSHHHHHHHHHH
1511	α 3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb08.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEAL GGSEAELAAFEKEIAAFESEL QAYKGKGNPEVEALRKEAAAI RDELQAYRHNGGGGSGGGG SGGGGSGLEKCFQTENPLEC QDKGEEELQKYIQESQALAKR SCGLFQKLGEYYLQNAFLVAY TKKAPQLTSSELMAITRKMAA TAATCCQLSEDKLLACGEGAA DIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQ

		CCTSSYANRRPCFSSLVVDET YVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQ GVALQTMKQEFLINLVKQKPQI TEEQLEAVIADFSGLLEKCCQ GQEQEVCFAEEGQKLISKTRA ALGVGGGGSGGGGSGGGGS GMGSWYEFRWRLHAIWLRLG ALGGSEAELAAFEKEIAAFESE LQAYKGKGNPEVEWLRQDAA QIRYILQAYRHNGGGGSGGG GSGGGGSHHHHHHHHHH
1512	α 3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb09.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEAL GGSEAELAAFEKEIAAFESEL QAYKGKGNPEVEALRKEAAAI RDELQAYRHNGGGGSGGGG SGGGGSGLEKCFQTENPLEC QDKGEEELQKYIQESQALAKR SCGLFQKLGEYYLQNAFLVAY TKKAPQLTSSELMAITRKMAA TAATCCQLSEDKLLACGEGAA DIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQ CCTSSYANRRPCFSSLVVDET YVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQ GVALQTMKQEFLINLVKQKPQI TEEQLEAVIADFSGLLEKCCQ GQEQEVCFAEEGQKLISKTRA ALGVGGGGSGGGGSGGGGS GMGSWWEFNIRLHAIDYRLKA LGGSEAELAAFEKEIAAFESEL

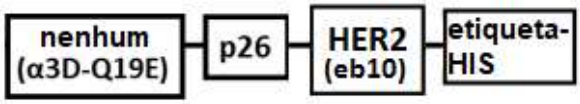
		QAYKGKGNPEVELLREKAAQI RAQLQAYRHNGGGGSGGGG SGGGGSHHHHHHHHHH
1513	α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb10.HIS  	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEAL GGSEAELAAFEKEIAAFESEL QAYKGKGNPEVEALRKEAAAI RDELQAYRHNGGGGSGGGG SGGGGSGLEKCFQTENPLEC QDKGEEELQKYIQESQALAKR SCGLFQKLGEYYLQNAFLVAY TKKAPQLTSSELMAITRKMAA TAATCCQLSEDKLLACGEGAA DIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQ CCTSSYANRRPCFSSLVVDET YVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQ GVALQTMKQEFLINLVKQKPQI TEEQLEAVIADFSGLLEKCCQ GQEQEVCFAEEGQKLISKTRA ALGVGGGGSGGGGSGGGGS GMGSWWEFNMRLSAIKYRLY ALGGSEAELAAFEKEIAAFESE LQAYKGKGNPEVEILRRLAADI RERLQAYRHNGGGGSGGGG SGGGGSHHHHHHHHHH

TABELA: 6 SEQUÊNCIAS DE CAR DE ADBD EXEMPLIFICATIVAS

SEQ ID	**Projeto de Car**	**Sequência de CAR**

NO:		
1089	CTsp-Flag-GSlinker-α3D(Q19E)-GSlinker-CD8H-TM-41BB-CD3ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDKGGGGSGGGGSMGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHNGQAGSGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
1090	CTsp-Flag-GSlinker-cg06-GSlinker-CD8H-TM-41BB-CD3ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDKGGGGSGGGGSMGSWDEFGRRLYAIEWRLYALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRSNLQAYRHNGGGGSGGGGSGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
1091	CTsp-Flag-GSlinker-bc40-GSlinker-CD8H-TM-41BB-CD3ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDKGGGGSGGGGSMGSWSEFWVRLGAIRERLDALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAATIRRFLQAYRHNGGGGSGGGGSGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLG

		RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR
1092	CTsp-Flag-GSlinker-af03-GSlinker-CD8H-TM-41BB-CD3ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDKGGGGSGGGG SMGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVENLRVHAAAIREWLQAYRHN GGGGSGGGGSGTTTPAPRPPTPAPTIASMGSWAEFK QRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYK GKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHNQPLSLRPEAC RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVI TLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFP EEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR
1093	CTsp-Flag-GSlinker-af05-GSlinker-CD8H-TM-41BB-CD3ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDKGGGGSGGGG SMGSWLEFYHRLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVESLRDHAAHIREWLQAYRH NGGGGSGGGGSGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSL VITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF PEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNL GRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR
1133	CTsp-Flag-GSlinker-af59-GSlinker-CD8H-	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDKGGGGSGGGG SMGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVESLRVHAAAIREWLQAYRHN

	TM-41BB-CD3ζ	GGGGSGGGGSGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLV ITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFP EEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR
1134	CTsp-Flag-GSlinker-af83-GSlinker-CD8H-TM-41BB-CD3ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDKGGGGSGGGG SMGSWSEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVESLRVHAAAIREWLQAYRHN GGGGSGGGGSGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLV ITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFP EEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR
1135	CTsp-Flag-GSlinker-af99-GSlinker-CD8H-TM-41BB-CD3ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDKGGGGSGGGG SMGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVESLREHAAAIREWLQAYRHN GGGGSGGGGSGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLV ITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFP EEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR
113	CTsp-Flag-	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDKGGGGSGGGG

6	GSlinker-af101-GSlinker-CD8H-TM-41BB-CD3ζ	SMGSWSEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVESLREHAAAIREWLQAYRHN GGGGSGGGGSGTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLV ITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFP EEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR

EXEMPLO 2. CÉLULAS T DE CAR DE DOMÍNIO D EXTERMINAM CÉLULAS TUMORAIS QUE EXPRESSAM O ALVO DE DOMÍNIO D

[0697] A atividade citolítica de células T que expressam CAR de ADBD foi avaliada num painel de tumores usando razões entre célula efetora e célula alvo na faixa de 1: 4 a 1: 64. A atividade citolítica de um CAR de ligação a CD123 (cg06, SEQ ID NO: 1090); um CAR de ligação a BCMA (bc40, SEQ ID NO: 1091) foi comparada a um CAR sem especificidade para alvo conhecida (α 3D-Q19E, SEQ ID NO: 1089).

[0698] 10000 células T que expressam os CARs indicados foram incubadas com números crescentes de um alvo de tumor $CD123^{+}/BCMA^{-}$ (MOLM13)(**Figura 1A**); um alvo de tumor $CD123^{-}/BCMA^{+}$ (H929)(**Figura 1B**); um alvo de tumor $CD123^{-}$ (RAJI)(**Figura 1C**); ou um alvo de tumor $CD123^{+}/BCMA^{-}$ (MOLM13)(**Figura 1D**). Após 16 horas, as células foram lavadas e a atividade da luciferase foi avaliada.

EXEMPLO 3. LIGAÇÃO DE ADAPTADOR SE ASSOCIADA À ESPECIFICIDADE DE LIGAÇÃO DE CAR E ADAPTADOR

[0699] Células repórter Jurkat NFAT-Luciferase foram transduzidas com um CAR de controle negativo (α3D-Q19E, SEQ ID NO: 1089), um CAR de ligação a p26 (af03, SEQ ID NO: 1092) ou um CAR de

ligação a BCMA (bc40, SEQ ID NO: 1091). Na **Figura 2A**, células Jurkat transduzidas com CAR incubadas com 0,5 µg de proteína de adaptador (SEQ ID NO: 1082-1085) a 4 °C por 20 minutos, lavadas e, então, manchadas com PE anti-HIS (clone J095G46, 4 °C por 20 minutos). Expressão de CAR com base em manchamento de FLAG (clone L5) versus células Jurkat transduzidas com simulado também foi avaliada (**Figura 2B**).

EXEMPLO 4. LIGAÇÃO DE ADAPTADOR DE CAR CORRESPONDENTE: ADAPTADOR E ALVO: ESPECIFICIDADE DE ADAPTADOR ACIONA LISE DE CÉLULAS ALVO

[0700] 40000 células $CD123^{+}BCMA^{-}$ MOLM13-GFP/Luciferase foram incubadas com vários adaptadores (SEQ ID NO: 1082-1084) na presença ou ausência de 20000 células T (razão E:T de 1: 2, doador D14-053017, Dia 7) transduzidas com CAR de ligação a BCMA (bc40, SEQ ID NO: 1091) por 16 horas. Após 16 horas, as células foram lavadas e a atividade da luciferase foi avaliada. O percentual de lise foi avaliado com base em poços de MOLM13-GFP/Luciferase cultivada na ausência de células T ou proteína de adaptador (consultar a **Figura 3A**). Um controle de células T de CAR específicas para CD123 (cg06, SEQ ID NO: 1090) cultivadas na mesma razão foi usado como um controle positivo para lise.

[0701] Na **Figura 3B,** 40000 células $CD123^{+}BCMA^{-}$ MOLM13-GFP/Luciferase foram incubadas com adaptador (cg06-p26, SEQ ID NO: 1084) na presença ou ausência de 20000 células T (razão E:T de 1: 2, doador D16-061317, Dia 7) transduzidas com CARs de ligação a p26 (Af03, SEQ ID NO: 1092) ou Af05, SEQ ID NO: 1093) por 16 horas. Após 16 horas, as células foram lavadas e a atividade da luciferase foi avaliada. O percentual de lise foi avaliado com base em poços de MOLM13-GFP/Luciferase cultivada na ausência de células T ou proteína de adaptador. Um controle de células T de CAR de ligação a CD123 (cg06, SEQ ID NO: 1090) cultivadas na mesma razão foi usado como um controle positivo para lise.

[0702] Na **Figura 3C**, 40000 células $BCMA^{+}$ NCI H929-

GFP/Luciferase foram incubadas com adaptador (bc40-p26, SEQ ID NO: 1085 na presença ou ausência de 10000 células T (razão E:T de 1: 4, doador D15-062017, Dia 8) pseudotransduzidas ou transduzidas com CARs de ligação a p26 (Af03, SEQ ID NO: 1092 ou Af05, SEQ ID NO: 1093) por 16 horas. Após 16 horas, as células foram lavadas e a atividade da luciferase foi avaliada. O percentual de lise foi avaliado com base em poços de NCI-H929-GFP/Luciferase cultivadas na ausência de células T ou proteína de adaptador.

EXEMPLO 5. LIGAÇÃO DE ADAPTADOR DE CAR CORRESPONDENTE: ADAPTADOR E ALVO: ESPECIFICIDADE DE ADAPTADOR ACIONA A PRODUÇÃO DE CITOCINA POR CÉLULAS T DE CAR

[0703] Células T D14-053017 doadoras transduzidas com CAR de ligação a BCMA (bc40, SEQ ID NO: 1091) foram cultivadas de um dia para outro com vários adaptadores (cg06-BCMA, SEQ ID NO: 1082; α 3D-BCMA, SEQ ID NO: 1083; ou cg06-p26, SEQ ID NO: 1084) na presença ou ausência de células $CD123^{+}BCMA^{-}$ MOLM13 (25000 células T e células alvo). Os sobrenadantes de cultura foram coletados e avaliados quanto à produção de IL-2 (**Figura 4A**) e IFN-γ (**Figura 4B**). Nas **Figuras 4C** e **4D**, as células T de doador D15-062017 transduzidas com CARs de ligação a p26 (Af03, SEQ ID NO: 1092 ou Af05, SEQ ID NO: 1093) foram cultivadas de um dia para outro com adaptador de ligação de CD123 (cg06p26, SEQ ID NO: 1084) na presença ou ausência de células $CD123^{+}BCMA^{-}$ MOLM13 (25000 células T e células alvo). Os sobrenadantes cultivados foram coletados e avaliados quanto à produção de IL-2 (**Figura 4C**) e IFN-γ (**Figura 4D**).

EXEMPLO 6. CÉLULAS T DE CAR PROLIFERAM APÓS A EXPOSIÇÃO A UM ADAPTADOR QUE ESTÁ LIGADO PELO CAR E LIGADO A UM TUMOR QUE EXPRESSA O AD RECONHECIDO PELO ADAPTADOR

[0704] Na **Figura 5**, as células de doador D16-062717 transduzidas com CAR de ligação de AFP (Af03, SEQ ID NO: 1092) foram identificadas com CFSE (10 minutos a 0,5 μM), então, cultivadas (25000) na

presença de adaptador de ligação de CD123 (cg06-p26, SEQ ID NO: 1084) ou adaptador de ligação de BCMA (bc40-p26, SEQ ID NO: 1085) na presença ou ausência de células $CD123^-$ $BCMA^+$ NCI-H929 tratadas com mitomicina-C (25000) por 72 horas. Às 72 horas, as células foram manchadas quanto a CD3, em seguida, analisadas quanto a números absolutos de células de $CD3^+$ através de citometria de fluxo.

EXEMPLO 7. LIGAÇÃO DE ADAPTADOR DE CAR CORRESPONDENTE: ADAPTADOR E ALVO: SINALIZAÇÃO DE ESPECIFICIDADE DE ADAPTADOR POR CÉLULAS T DE CAR

[0705] 50000 células repórter transduzidas anteriormente com um CAR de ligação de BCMA (bc40, SEQ ID NO: 1091) foram cultivadas por 5 horas na presença de vários adaptadores (cg06-BCMA, SEQ ID NO: 1082; α 3D-BCMA, SEQ ID NO: 1083; ou cg06-p26, SEQ ID NO: 1084) na presença ou ausência de 50000 células $CD123^+BCMA^-$ MOLM14, então, avaliadas quanto à atividade de luciferase (**Figura 6A**).

[0706] 50000 células repórter transduzidas anteriormente com um CAR de ligação de p26 (af03, SEQ ID NO: 1092) foram cultivadas por 5 horas na presença de adaptadores (α3DQ19E-BCMA, SEQ ID: 1086; bc40-p26, SEQ ID NO: 1085) na presença ou ausência de 50000 células $BCMA^+$ NCI-H929, então, avaliadas quanto à atividade de luciferase (**Figura 6B**).

[0707] **As Figuras 6A e 6B** mostram que a ligação de adaptador de CAR correspondente: Adaptador e Alvo: o adaptador aciona a sinalização por células repórter Jurkat NFAT-Luciferase que expressam CAR.

EXEMPLO 8. ADAPTADORES CONTENDO DOMÍNIOS D OU SCFVS ACIONAM CÉLULA DE CAR: LISE MEDIADA POR ADAPTADOR DE CÉLULAS ALVO

[0708] Um adaptador de ligação de CD123 com um AD de BCMA (SEQ ID NO: 1082) foi avaliado quanto à sua capacidade para funcionar com um CAR de controle (α3DQ19E, SEQ ID NO: 1089), um CAR de ligação de BCMA (bc40, SEQ ID NO: 1091) ou um CAR de scFv específico para BCMA

(c11D5-3) obtido a partir do documento WO 2010/104949 A2.

[0709] 40000 células $CD123^{+}BCMA^{-}$ MOLM13-GFP/Luciferase foram incubadas com o adaptador de Cg06-BCMA (SEQ ID NO: 1082) na presença ou ausência de 20000 células T (razão E:T de 1: 2, doador D14-062717, Dia 9) transduzidas com um CAR de controle (SEQ ID NO: 1089), o CAR de ligação de BCMA (SEQ ID NO: 1091) ou o CAR de scFv de ligação de BCMA (c11D5-3) por 16 horas. Após 16 horas, as células foram lavadas e a atividade da luciferase foi avaliada. O percentual de lise foi avaliado com base em poços de MOLM13-GFP/Luciferase cultivada na ausência de células T ou proteína de adaptador. As linhas sólidas indicam curvas não lineares de 3 parâmetros calculadas, enquanto a linha tracejada para c11D5-3 está presente apenas para fins ilustrativos (**Figura 7A)**. As células $CD123^{+}BCMA^{-}$ MOLM13-GFP/Luciferase foram cultivadas no mesmo experimento que na **Figura 7A** com células T transduzidas na ausência de proteína de adaptador (**Figura 7B)**.

[0710] **As Figuras 7A e 7B** mostram que um adaptador específico de CD123 com um determinante antigênico de BCMA pode funcionar com um CAR de domínio D específico de BCMA (bc40) ou um CAR de scFv específico de BCMA (c11D5-3).

EXEMPLO 9. USO DE MÚLTIPLOS ADAPTADORES QUE TÊM COMO ALVO UMA CÉLULA DE CAR PARA MÚLTIPLOS ALVOS DE ANTÍGENO

[0711] 10^{5} Jurkat NFAT-Luciferase transduzidas com um CAR de ligação de p26 (AF03, SEQ ID NO: 1092) foram incubadas com um total de 0,5 µg de adaptadores (SEQ ID NO: 1084, SEQ ID NO: 1085) nas razões indicadas a 4 °C por 20 minutos, lavadas e, então, incubadas com CD123-Fc e BCMA biotinilado (0,5 µg de cada/(4 °C por 20 minutos), lavadas, então, a ligação detectada com A488 anti-Fc e Estreptavidina-PE. **A Figura 8A** apresenta uma análise de fluxo de citometria de ligação de CD123 e ligação de BCMA para as suas respectivas proteínas alvo, a **Figura 8B** fornece uma comparação da intensidade média da fluorescência (MFI) de dados de fluxo de citometria de

MFI de A488 (ligação de CD123, eixo geométrico esquerdo) e MFI de PE (ligação de BCMA, eixo geométrico direito) apresentados em **Figura 8A**.

[0712] **As Figuras 8A e 8B** mostram que CARs específicos para AFP podem ter simultaneamente capacidade de ligação de CD123 e BCMA via incubação com múltiplas proteínas de adaptador.

EXEMPLO 10. USO DE ADAPTADORES DE DOMÍNIO DE LIGAÇÃO DUPLA PARA MELHORAR A SINALIZAÇÃO DE CAR

[0713] 50000 células repórter transduzidas anteriormente com um CAR de ligação de p26 (af03, SEQ ID NO: 1092) foram cultivadas por horas na presença do adaptador de ligação de CD123 (cg06-p26, SEQ ID NO: 1084) ou do adaptador bivalente (cg06-p26-cg06, SEQ ID NO: 1087) na presença de 50000 células$CD123^+$ MOLM13 ou MOLM13 con deficiência de CD123, então, avaliadas quanto à atividade de luciferase. Células com deficiência de CD123 foram geradas usando tecnologia de engenharia genética de CRISPR/Cas9 (**Figura 9A**). 50000 células repórter transduzidas anteriormente com um CAR de ligação de p26 (af03, SEQ ID NO: 1092) foram cultivadas por 5 horas na presença do adaptador de ligação de BCMA (bc40-p26, SEQ ID NO: 1085) ou do adaptador bivalente ((bc40-p26-bc40, SEQ ID NO: 1088) na presença ou ausência de 50000 células $BCMA^+$ U266, então, avaliadas quanto à atividade de luciferase (**Figura 9B**).

[0714] **As Figuras 9A e 9B** mostram que proteínas de adaptador de domínio de ligação dupla acionam a sinalização intensificada por células repórter Jurkat que expressam CAR em relação às proteínas de adaptador de domínio de ligação única.

EXEMPLO 11. CÉLULAS T DE CAR DE DOMÍNIO D ESPECÍFICAS PARA CD45 EXTERMINAM CÉLULAS ALVO QUE EXPRESSAM CD45

[0715] As células T serão transduzidaas com um CAR que compreende um domínio D de CD45. As células T de CAR CD45- T que expressam um CAR que compreende um domínio D específico para CD45 humano serão geradas usando tecnologia de modificação genética de

CRISPR/Cas9. gRNA e crRNA específicos para CD45 e cas9 serão obtidos junto a fontes comerciais. A atividade de autolisagem das células T de CAR CD45- será avaliada usando ensaios para proliferação, viabilidade e/ou citotoxicidade celulares, por exemplo, manchamento de 7-AAD e ensaio de liberação de cromo. A autolisagem de células T de CAR CD45- será comparada ao células T de CAR de controle CD45+ que expressam o mesmo CAR, compreendendo o domínio D específico para CD45.

[0716] A atividade citolítica de células T CD45- quee xpressam um CAR que compreende um domínio D específico para CD45 humano será avaliada num painel de células alvo CD45+ usando razões entre célula efetora e célula alvo na faixa de 1: 4 a 1: 64. A atividade citolítica das células T de CAR CD45- será comparada a um CAR especificidade para alvo conhecida.

EXEMPLO 12. ADAPTADOR ESPECÍFICO PARA CD45 DIRECIONOU A LISE DE CÉLULAS ALVO

[0717] As células T de CAR CD45- T serão geradas usando tecnologia de modificação genética de CRISPR/Cas9. gRNA e crRNA específicos para CD45 e cas9 serão obtidos junto a fontes comerciais. A atividade de autolisagem das células T de CAR CD45- será avaliada usando ensaios para proliferação, viabilidade e/ou citotoxicidade celulares, por exemplo, manchamento de 7-AAD e ensaio de liberação de cromo. A autolisagem de células T de CAR CD45- será comparada às células T de CAR de controle CD45+.

[0718] A atividade citolítica de células T CD45- quee xpressam um CAR que compreende um domínio D específico para CD45 humano será avaliada num painel de células alvo CD45+ usando razões entre célula efetora e célula alvo na faixa de 1: 4 a 1: 64. A atividade citolítica das células T de CAR CD45- será comparada a um CAR especificidade para alvo conhecida.

[0719] As células alvo CD45 + serão incubadas com vários adaptadores que compreendem um domínio D específico para CD45 e p26 na presença ou ausência de células T CD45- transduzidas com um CAR de

ligação de p26 por 16 horas. Após 16 horas, as células serão lavadas e a atividade da luciferase será avaliada. O percentual de lise será avaliado em poços de células alvo cultivadas na ausência de células T ou proteína de adaptador. Um controle de células T específicas para CD45 cultivadas na mesma razão será usado como um controle positivo para lise.

EXEMPLO 13. ADAPTADOR COMPREENDENDO P26 TRUNCADO TEM BIOATIVIDADE MELHORADA EM ENSAIO DE CITOTOXICIDADE

[0720] A análise de estrutura de p26 revelou um prolongamento N-terminal de resíduos que se previa que aumentassem o potencial de agregação e/ou proteólise. Esta sequência N-terminal também contém um par de ligações de dissulfeto previsto, o que poderia potencialmente destabilizar a proteína, se as cisteínas não estivesses pareadas, ou reforçar uma conformação de proteína abaixo do ideal, se a ligação de dissulfeto fosse formada. Para eliminar estes riscos potenciais de desenvolvimento, variantes truncadas N-terminais de p26 foram preparadas. Em p26(G17-V229) (SEQ ID NO: 1118), os primeiros 16 resíduos de p26 foram removidos para eliminar o par dissulfeto de cisteínas (C4 - C13). Em p26(K23-V229) (SEQ ID NO: 1120), os primeiros 22 resíduos de p26 foram removidos para eliminar adicionalmente o início de um domínio de albumina previsto 3. Em p26(Q26-V229), os primeiros 25 resíduos foram removidos para eliminar dois resíduos hidrofóbicos (YI) além do truncamento K23 e, assim, tornar a terminação N alinhada com a região globular prevista de p26. A ligação de p26 de comprimento completo e truncado a FcRn foi avaliada usando ELISA. Os adaptadores que compreendem p26 de comprimento completo ou variante de p26(Q26-V229) truncada se ligam a FcRn de uma maneira dependente de pH, com afinidade de ligação mais alta observada em pH 6,0 do que em pH 7,4.

[0721] A bioatividade de adaptadores que compreendem p26 de comprimento completo ou variantes de p26(G17-V229), p26(K23-V229) ou p26(Q26-V229) truncadas foi testada em vários Ensaios de Citotoxididade baseados em Luciferase. Surpreendentemente, os adaptadores que

compreendem p26 truncado tiveram bioatividade mais alta do que adaptadores que compreendem p26 de comprimento completo.

[0722] 40000 células BCMA + NALM6/Luciferase foram incubadas com adaptadores BCMA(bc98)-p26 JPE (SEQ ID NO: 1124), BCMA(bc98)-p26 (SEQ ID NO: 1125), BCMA(bc98)-p26(Q26-V229) (SEQ ID NO: 1126), BCMA(bc98)-p26(K23-V229) (SEQ ID NO: 1127) ou BCMA(bc98)-p26(G17-V229) (SEQ ID NO: 1128), na presença de 10000 células T (razão E: T de 1: 4) transduzidas com um CAR de ligação de p26 (AF59, SEQ ID NO: 1133) por 16 horas. Após 16 horas, as células foram lavadas e a atividade da luciferase foi avaliada. O percentual de lise foi avaliado com base em poços de NALM6/Luciferase cultivada na ausência de células T ou proteína de adaptador. Os adaptadores que compreendem as variantes de p26 truncadas tiveram bioatividade mais alta do que os adaptadores que compreendem o p26 de comprimento completo. Os valores de EC50 medidos para os Adaptadores foram conforme segue:

Adaptador	**CE50**
BCMA(bc98)-p26 JPE	1,135
BCMA(bc98)-p26	1,962
BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)	0,1294
BCMA(bc98)-p26(K23-V229)	0,2232
BCMA(bc98)-p26(G17-V229)	0,367

[0723] 40000 células BCMA+ NCI H929/Luciferase foram incubadas com adaptadores BCMA(bc98)-p26 JPE (SEQ ID NO: 1124), BCMA(bc98)-p26 (SEQ ID NO: 1125), BCMA(bc98)-p26(Q26-V229) (SEQ ID NO: 1126), BCMA(bc98)-p26(K23-V229) (SEQ ID NO: 1127) ou BCMA(bc98)-p26(G17-V229) (SEQ ID NO: 1128), na presença de 10000 células T (razão E:T de 1: 4) transduzidas com um CAR de ligação de p26 (Af59, SEQ ID NO:

1133) por 16 horas. Após 16 horas, as células foram lavadas e a atividade da luciferase foi avaliada. O percentual de lise foi avaliado com base em poços de NCI-H929/Luciferase cultivada na ausência de células T ou proteína de adaptador. Os adaptadores que compreendem as variantes de p26 truncadas tiveram bioatividade mais alta do que os adaptadores que compreendem o p26 de comprimento completo. Os valores de EC50 medidos para os Adaptadores foram conforme segue:

Adaptador	**CE50**
BCMA(bc98)-p26 JPE	0,367
BCMA(bc98)-p26	0,3869
BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)	0,04357
BCMA(bc98)-p26(K23-V229)	0,06069
BCMA(bc98)-p26(G17-V229)	0,1318

[0724] A presença da substituição Q127P no p26 truncado não alterou a bioatividade do adaptador. 40000 células $BCMA^+$ NCI H929/Luciferase foram incubadas com adaptadores BCMA(bc98)-p26 (SEQ ID NO: 1124), BCMA(bc98)-p26(Q26-V229) (SEQ ID NO: 1126) ou BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)Q217P (SEQ ID NO: 1131), na presença de 10000 células T (razão E:T de 1: 4) transduzidas com um CAR de ligação de p26 (Af59, SEQ ID NO: 1133) por 16 horas. Após 16 horas, as células foram lavadas e a atividade da luciferase foi avaliada. O percentual de lise foi avaliado com base em poços de NCI-H929/Luciferase cultivada na ausência de células T ou proteína de adaptador. Os adaptadores que compreendem as variantes de p26 truncadas tiveram bioatividade mais alta do que os adaptadores que compreendem o p26 de comprimento completo. Os adaptadores que compreendem as variantes de p26 truncadas com ou sem a substituição Q217P tiveram substancialmente a mesma bioatividade. Os valores de EC50 medidos foram conforme segue:

Adaptador	**CE50**
BCMA(bc98)-p26	0,5243
BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)	0,1142
BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)Q217P	0,143

[0725] Os adaptadores bivalentes que compreendem uma variante de p26 truncada também tiveram melhor desempenho que um adaptador correspondente que compreende p26 de comprimento completo. 40000 células BCMA$^+$ NCI H929 /Luciferase foram incubadas com adaptadores BCMA(bc98)-p26-BCMA(bc98) (SEQ ID NO: 1129), BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)-BCMA(bc98) (SEQ ID NO: 1132) ou BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)Q217P-BCMA(bc98) (SEQ ID NO: 1130), na presença de 10000 células T (razão E:T de 1: 4) transduzidas com um CAR de ligação de p26 (Af59, SEQ ID NO: 1133) por 16 horas. Após 16 horas, as células foram lavadas e a atividade da luciferase foi avaliada. O percentual de lise foi avaliado com base em poços de NCI-H929/Luciferase cultivada na ausência de células T ou proteína de adaptador. Os adaptadores que compreendem as variantes de p26 truncadas tiveram bioatividade mais alta do que os adaptadores que compreendem o p26 de comprimento completo. Os adaptadores que compreendem as variantes de p26 truncadas com ou sem a substituição Q217P tiveram substancialmente a mesma bioatividade. Os valores de EC50 medidos para os Adaptadores foram conforme segue:

Adaptador	**CE50**
BCMA(bc98)-p26-BCMA(bc98)	0,008227
BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)-BCMA(bc98)	0,00256
BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)Q217P-BCMA(bc98)	0,001812

EXEMPLO 14. LIGAÇÃO DE P26 DE COMPRIMENTO COMPLETO E TRUNCADO AO FCRN HUMANO É DEPENDENTE DO pH.

[0726] A ligação de p26 de comprimento completo e truncado ao FcRn foi avaliada usando um formato de ELISA em que os poços da placa de 96 poços foram revestidos com adaptador (bc40-p26 (ID SEQ NO:1085), bc98-p26(Q26-V229)-bc98 (ID SEQ NO:1132), HSA, bc40 (ID SEQ NO:197 com HIS-tag) ou não revestidos) de um dia para outro a 4 °C. Os poços foram então bloqueados com PBS + 1% de gelatina de peixe por 1 hora a 22 °C. Poços paralelos foram, então, lavados com PBS + 0,1% de Tween a pH 6,0 ou 7,4. FcRn humano biotinilado em PBS + 1% de gelatina de peixe (pH 6,0 ou 7,4) foi diluído em série e adicionado aos poços e incubado por 1 hora a 22 °C. Após a lavagem com PBS + 0,1% de Tween a pH 6,0 ou 7,4, foi adicionada estreptavidina-HRP (em PBS + 1% de gelatina de peixe em pH de 6,0 ou 7,4). Após uma lavagem final, o sinal foi desenvolvido usando o reagente TMB e quantificado por leitura da absorvância a A450. Conforme mostrado na Figura 10, os adaptadores que compreendem p26 de comprimento completo ou variante de p26(Q26-V229) truncada se ligam a FcRn de uma maneira dependente de pH, com afinidade de ligação mais alta observada em pH 6,0 do que em pH 7,4.

EXEMPLO 15. OS ADAPTADORES QUE COMPREENDEM ADBD ESPECÍFICO PARA CS1 (SLAMF7, CRACC, CD319) MODULAM A SINALIZAÇÃO E O EXTERMÍNIO DE TUMORES POSITIVOS PARA CS1

[0727] Os domínios de ligação de CS1 (ADBD) foram isolados por filtração de bibliotecas de fagos de ADBD no domínio extracelular de proteína CS1 humana. O ADBD de ligação de CS1 representativo foi fundido a p26 num formato biespecífico sem nenhyma ligação α3DQ19E (SEQ ID NO: 1021) para gerar proteínas de adaptador para testes funcionais em combinação com células JNL10 que expressam af59-CAR (ID SEQ NO:1133) ou células T humanas que expressam af59-CAR.

Construtos de Adaptador de CS1 (SLAMF7, de CRACC, CD319)	Adaptador SEQ ID NO:	ADBD de CS1 SEQ ID NO:	ID de clone de ADBD de CS1
□3D Q19E-p26-cc08.HIS	1500	787	cc08
□3D Q19E-p26-cc01.HIS	1501	780	cc01
□3D Q19E-p26-cc02.HIS	1502	781	cc02
□3D Q19E-p26-cc09.HIS	1503	788	cc09
□3D Q19E-p26-cc10.HIS	1504	789	cc10
□3D Q19E-p26-cc12.HIS	1505	791	cc12

[0728] Entre os adaptadores testados, o ADBD cc02 e cc08 exibiu sinalização de NFAT mais potente quando cultivado na presença de células JNL10 que expressam af59-CAR e a linhagem de célula tumoral positiva para CS1, MM.1S (Figura 11A).

[0729] Um ADBD de CS1 cc02 (SEQ ID NO: 781) foi fundido a p26 e o α3DQ19E DD de não ligação (SEQ ID NO: 1021) ou o bc98 DD de ligação de BCMA (SEQ ID NO: 201). Foi avaliada a capacidade dos adaptadores resultantes de induzir sinalização em células JNL10 que expressam af59-CAR na presença da linhagem celular positiva para BCMA e positiva para CS1, MM.1S. Conforme mostrado na Figura 11B, o adaptador bc98-p26-cc02 biespecífico capaz de se ligar tanto a CS1 quanto a BCMA foi mais potente em sua capacidade de sinalização do que foram o adaptador bc98-p26-α 3DQ19E de ligação de BCMA monoespecífico e o adaptador α 3DQ19E-p26-cc02 de ligação a CS1 monoespecífico.

[0730] O af59-CAR (SEQ ID NO: 1133) foi transduzido em células T humanas normais e a capacidade destas células de exterminar tumores H929 (BCMA++, CS1+) e MM.1S (BCMA++, CS1++) usando os adaptadores indicadas foi avaliada. Os dados mostrados nas Figuras 11C e D indicam que o bc98-p26-cc02 biespecífico é um adaptador eficaz no extermínio de HT929

(alta expressão tanto de BCMA quanto de CS1) e MM.1S (alto BCMA, baixo CS1).

EXEMPLO 16. ADAPTADORES QUE COMPREENDEM ADBD DE LIGAÇÃO DE HER2 INDUZEM A SINALIZAÇÃO EM CÉLULAS JNL10 QUE EXPRESSAM AF59-CAR CULTIVADAS COM CÉLULAS TUMORAIS POSITIVAS PARA HER2 SKBR3 α3D(Q19E)-P26-EB(08), OU ADAPTADORES À BASE DE AFICORPO/DARPIN

[0731] Os domínios de ligação de HER2 (ERBB2, CD340) (ADBD) foram isolados por filtração de bibliotecas de fagos de ADBD no domínio extracelular de proteína HER2 humana. O ADBD de ligação de HER2 representativo foi fundido a p26 num formato biespecífico sem nenhyma ligação α3DQ19E (SEQ ID NO: 1021) para gerar proteínas de adaptador para testes funcionais em combinação com células JNL10 que expressam af59-CAR (ID SEQ NO:1133) ou células T humanas que expressam af59-CAR.

Constructos de Adaptador de HER2 (erbB2)	**Construto de Adaptador SEQ ID NO:**	**ADBD de HER2 SEQ ID NO:**	**ID de clone de ADBD**
α 3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS. α 3D(Q19E).HIS	**1506**	N/D	N/D
α 3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb03.HIS	**1507**	804	eb03
α 3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb04.HIS	**1508**	814	eb04
α 3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb05.HIS	**1509**	810	eb05
α 3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb06.HIS	**1510**	834	eb06
α 3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb08.HIS	**1511**	809	eb08
α 3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb09.HIS	**1512**	833	eb09
α 3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb10.HIS	**1513**	839	eb10

[0732] Os adaptadores demonstraram uma gama de atividades na sua capacidade de induzir a sinalização de JNL10 NFAT quando cultivados na presença de células JNL10 que expressam af59-CAR e células tumorais

SKBR3 positivas para HER2. Conforme mostrado na Figura 12A, o adaptador que compreende eb08 foi o estimulador mais potente neste ensaio.

[0733] O adaptador que compreende eb08 foi, então, comaprado a outros adaptadores que contêm um domínio de ligação de HER2 derivado de aficorpos (zHER2 (4) e zHER2 (342)) ou DARPins (9.29 e G3). Conforme mostrado na Figura 12B, a sinalização de NFAT em células JNL10 mediada pelo adaptador que compreende eb08 é maior que aquela mediada pelo adaptador que compreende zHERs:4, comparável àquela mediada pelo adaptador que compreende 9.29 e menor que aquela de G3 e zHER2:342.

[0734] A capacidade dos adaptadores que compreendem o domínio eb08 e eb04 de ligação de HER2 de induzir extermínio de tumor (SKBR3) foi comparada com adaptadores contendo outros domínios de ligação de HER2 derivados de aficorpos (zHER2(4) e zHER2(342)) ou DARPins (9.29 e G3). Cada adaptador foi incubado com células T humanas normais transduzidas com af59-CAR que se liga a p26 encontrado em cada adaptador. A lise de SKBR3 foi quantificada num ensaio baseado em luciferase de 16 horas a uma razão entre efetora e alvo de 1:5. Os resultados do ensaio mostrado na Figura 12C demonstram que os adaptadores que compreendem eb08 ou eb04 modulam a lise tumoral de uma maneira dependente de dose.

[0735] Ao longo deste pedido, várias publicações são mencionadas pelo nome do autor e data ou por número de Patente ou Publicação de Patente. A divulgação destas publicações estão incorporadas ao presente documento em sua totalidade a título de referência neste pedido a fim de descrever mais completamente o estado da técnica conforme é conhecido por aqueles versados no mesmo a partir da data da invenção descrita e reivindicada no presente documento. No entanto, a citação de uma referência no presente documento não deve ser interpretada como um reconhecimento de que tal referência é técnica anterior em relação à presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição adequada para uso em terapia **caracterizada** pelo fato de que compreende uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR) e um adaptador, em que

(a) o CAR compreende (i) um domínio D, que se liga a um primeiro determinante antigénico (AD), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa célula alvo, em que o primeiro AD é AFP p26, AFP, CD123, BCMA, ou CS1, e em que o segundo AD é CS1, BCMA, CD19, CD22, CD45, CD123, HER2, TACI, BAFFR ou PDL1;

(b) o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) numa célula alvo, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na dita célula alvo;

(c) o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) numa célula alvo, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa segunda célula alvo;

(d) o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um domínio de ligação de arcabouço alternativo (ASBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa célula alvo;

(e) o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que

compreende um ASBD que se liga a um segundo AD numa célula alvo;

(f) o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um domínio D que se liga a um segundo AD numa célula alvo;

(g) o CAR compreende (i) um domínio D que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa célula alvo; ou

(h) o CAR compreende (i) um primeiro domínio D que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um segundo domínio D que se liga a um segundo AD numa célula alvo.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que e o CAR é conforme um ou mais dentre

(a) o CAR compreende um ADBD de fragmento variável de cadeia única (scFv);

(b) o CAR compreende um ADBD de domínio de ligação de arcabouço alternativo (ASBD);

(c) o CAR compreende um domínio D, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 17-26 e 27 ou SEQ ID NO: 44-1078 e 1079;

(d) o CAR compreende 2 ADBDs;

(e) o CAR compreende um ASBD e um scFv;

(f) o CAR compreende um domínio D e um scFv;

(g) o CAR compreende 2 ASBDs;

(h) o CAR compreende 2 domínios D;

(i) o domínio intracelular de CAR é um domínio de sinalização;

(j) o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de

sinalização primário;

(k) o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização primário CD3ζ;

(l) o domínio intracelular de CAR compreende adicionalmente um domínio de sinalização coestimulante;

(m) o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização coestimulante selecionado a partir de: CD28, 41BB, CD27 e CD134;

(n) o domínio intracelular de CAR compreende um 41BB domínio de sinalização coestimulante;

(o) o CAR se liga a um antígeno selecionado de: CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, HER2, TACI, BAFFR e PDL1;

(p) o CAR se liga a BCMA, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: SEQ ID NO: 44-338 e 339;

(q) o CAR se liga a CD123, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 340-77 e 773;

(r) o CAR se liga a CD19, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 1030-1058 e 1059;

(s) o CAR se liga a CD22, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 1060-1068 e 1069;

(t) o CAR se liga a CS1, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 780-794 e 795;

(u) o CAR se liga a HER2, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 800-839 e 840;

(v) o CAR se liga a TACI ou BAFFR;

(w) o CAR se liga a PDL1, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 1010-1016, 1074-1078 e 1079;

(x) o CAR se liga a AFP p26, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 841-983 e 984;

(y) o CAR compreende 2 ADBDs que se ligam a alvos separados;

(z) o CAR se liga a CD19 e CD123;

(aa) o CAR se liga a BCMA e CS1;

(bb) o CAR se liga a CD22 e CD123;

(cc) o CAR se liga a PDL1 e CD123;

(dd) o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a CD19 e um segundo ASBD que se liga a CD123;

(ee) o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a CD19 e um segundo D que se liga a CD123;

(ff) o CAR compreende um domínio D que se liga a CD19 e um scFv que se liga a CD123;

(gg) o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a BCMA e um segundo ASBD que se liga a CS1;

(hh) o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a BCMA e um segundo domínio D que se liga a CS1;

(ii) o CAR compreende um domínio D que se liga um CS1 e um scFv que se liga a BCMA;

(jj) o CAR compreende um domínio D que se liga um BCMA e um scFv que se liga a CS1;

(kk) o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a CD22 e um segundo ASBD que se liga a CD123;

(ll) o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a CD22 e um segundo domínio D que se liga a CD123;

(mm) o CAR compreende um domínio D que se liga a CD22 e um scFv que se liga a CD123;

(nn) o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a PDL1 e um segundo ASBD que se liga a CD123;

(oo) o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a PDL1 e um segundo domínio D que se liga a CD123;

(pp) o CAR compreende um domínio D que se liga a PDL1 e um scFv que se liga a CD123; e

(qq) o CAR compreende um ASBD que se liga a CD19 e um scFv que se liga a CD123.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizada** pelo fato de que o adaptador é conforme um ou mais dentre

(a) o adaptador compreende um AD que é um epítopo de AFP p26 ou AFP e compreende opcionalmente os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 16 ou 1117-1123;

(b) o adaptador compreende um AD de um antígeno de tumor em que opcionalmente o antígeno de tumor é selecionado do grupo: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR e PDL1;

(c) o adaptador compreende um ADBD que é um scFv;

(d) o adaptador compreende um ADBD que é um ASBD;

(e) o adaptador compreende um domínio D, e opcionalmente em que o adaptador compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 17-26 e 27, ou SEQ ID NO: 44-1078 e 1079;

(f) o adaptador compreende dois ADBDs; em que opcionalmente os dois ADBDs (i) são iguais, (ii) ligados ao mesmo determinante antigênico, (iii) se ligam a ADs diferentes do mesmo antígeno, ou (iv) se liga a antígenos diferentes na mesma célula, ou (v) se ligam a antígenos diferentes em células diferentes;

(g) o adaptador compreende dois ASBDs;

(h) o adaptador compreende dois domínios D, e opcionalmente

em que o adaptador compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo: SEQ ID NO: 44-1079;

(i) o adaptador compreende um ADBD que é um scFv e um ADBD que é um ASBD;

(j) o adaptador compreende um ADBD que é um scFv e um ADBD que é um domínio D;

(k) o adaptador compreende um ADBD que se liga a um membro selecionado de: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR e PDL1;

(l) o adaptador compreende um ADBD que se liga a BCMA, e opcionalmente em que o ADBD compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 44-338 e 339;

(m) o adaptador compreende um ADBD que se liga a CS1, e opcionalmente em que o ADBD compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 780-794 e 795;

(n) o adaptador compreende um ADBD que se liga a HER2, e opcionalmente em que o ADBD compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 800-839 e 840;

(o) o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD123, e opcionalmente em que o ADBD compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 340-772 e 773;

(p) o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD19, e opcionalmente em que o ADBD compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 1030-1058 e 1059;

(q) o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD22, e opcionalmente em que o ADBD compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 1060-1068 e 1069;

(r) o adaptador compreende um ADBD que se liga a TACI;

(s) o adaptador compreende um ADBD que se liga a BAFFR;

(t) o adaptador compreende um ADBD que se liga a PDL1, e

opcionalmente em que o ADBD compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 1010-1016, 1074-1078 e 1079;

(u) o adaptador é biespecífico;

(v) o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD19 e um ADBD que se liga a CD123;

(w) o adaptador compreende um ADBD que se liga a BCMA e um ADBD que se liga a CS1;

(x) o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD22 e um ADBD que se liga a CD123; e

(y) o adaptador compreende um ADBD que se liga a PDL1 e um ADBD que se liga a CD123.

4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizada** pelo fato de que

(a) uma célula alvo é uma célula tumoral;

(b) a célula alvo é uma célula tumoral selecionada de: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplásica, leucemia de célula pilosa e mielodisplasia;

(c) uma célula alvo é mieloma múltiplo;

(d) pelo menos uma célula alvo é uma célula tumoral, opcionalmente em que a célula tumoral é selecionada de: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplásica, leucemia de célula pilosa e mielodisplasia;

(e) a primeira e a segunda células alvo são células tumorais, opcionalmente em que as células tumorais são selecionadas de: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de

cadeia pesada, síndrome mielodisplásica, leucemia de célula pilosa e mielodisplasia;

(f) a primeira e a segunda células alvo são células tumorais do mesmo tipo, opcionalmente em que as células tumorais são selecionadas de: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplásica, leucemia de célula pilosa e mielodisplasia;

(g) a primeira e a segunda células alvo são células tumorais células tumorais de um tipo diferente, opcionalmente em que as células tumorais são selecionadas de: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplásica, leucemia de célula pilosa e mielodisplasia;

(h) a célula alvo é uma célula de câncer selecionada de: câncer de mama, câncer de próstata, câncer de ovário, câncer pancreático, câncer de cólon e câncer de pulmão; e/ou

(i) a célula alvo é o câncer de mama ou câncer de ovário.

5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizada** pelo fato de que

(a) em que a célula que expressa o CAR é uma célula efetora imune;

(b) em que a célula que expressa o CAR é uma célula T; ou

(c) em que a célula que expressa o CAR é uma célula NK.

6. Método para exterminar uma célula alvo **caracterizado** pelo fato de que compreende fazer contato da célula alvo com a composição conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 5.

7. Método para exterminar uma célula alvo, proporcionar uma resposta imune a uma célula alvo, tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção ou rejeição de aloenxerto, ou tratar câncer

hematológico **caracterizado** pelo fato de que compreende:

(a) colocar uma composição que compreende uma célula alvo em contato com um adaptador, em que

(1) a composição que compreende a célula alvo compreende adicionalmente uma célula que expressa um CAR, em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro AD na dita célula alvo, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e

(2) o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na dita célula alvo;

(b) colocar uma composição que compreende uma primeira célula alvo em contato com um adaptador, em que

(1) a composição que compreende a célula alvo compreende adicionalmente uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro AD na dita primeira célula alvo, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e

(2) o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa segunda célula alvo;

(c) colocar uma composição que compreende uma célula alvo em contato com um adaptador, em que

(1) a composição que compreende a célula alvo compreende adicionalmente uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga a um primeiro AD, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e

(2) o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na dita célula alvo;

(d) colocar uma composição que compreende uma célula alvo em contato com um adaptador, em que

(1) a composição que compreende a célula alvo compreende adicionalmente uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro AD, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e

(2) o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que é um ASBD que se liga a um segundo AD na dita célula alvo;

(e) colocar uma composição que compreende uma célula alvo em contato com uma célula que compreende um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que

(1) um primeiro determinante antigênico (AD) está presente na célula alvo;

(2) a composição que compreende a primeira célula alvo compreende adicionalmente um adaptador que compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um domínio de ligação determinante antigênico (ABDB) que se liga a um segundo AD na célula alvo; e

(3) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao dito primeiro AD na célula alvo ou adaptador, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular;

(f) colocar uma composição que compreende uma célula alvo em contato com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que

(1) um primeiro AD está presente numa primeira célula alvo;

(2) a composição que compreende a primeira célula alvo compreende adicionalmente uma segunda célula alvo e um adaptador que compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um segundo AD numa segunda célula alvo; e

(3) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao primeiro AD na primeira célula alvo ou o adaptador, (ii) um domínio

transmembranar e (iii) um domínio intracelular;

(g) colocar uma composição que compreende uma célula alvo em contato com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que

(1) um primeiro determinante antigênico (AD) está presente na célula alvo;

(2) a composição que compreende a célula alvo compreende adicionalmente um adaptador que compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga ao primeiro AD na dita célula alvo e (ii) um segundo AD; e

(3) o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao dito segundo AD, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; ou

(h) colocar uma composição que compreende uma célula alvo em contato com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que

(1) um primeiro determinante antigênico (AD) está presente na célula alvo;

(2) a composição que compreende a célula alvo compreende adicionalmente um adaptador que compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga ao primeiro AD na dita primeira célula e (ii) um segundo AD; e

(3) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao dito segundo AD, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular.

8. Método para exterminar uma célula alvo, redirecionar a morte celular alvo, proporcionar uma resposta imune a uma célula alvo, direcionar uma resposta imune a uma célula alvo, tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção, ou rejeição de aloenxerto, redirecionar o tratamento de um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção, ou rejeição de aloenxerto, direcionar o tratamento de um distúrbio proliferativo,

câncer, doença autoimune, infecção, ou rejeição de aloenxerto, tratar cancro hematológico, redirecionar o tratamento de um cancro hematológico, ou direcionar o tratamento de um câncer hematológico num paciente, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

(a) administrar um adaptador para o paciente, em que

(1) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) na dita célula alvo, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e

(2) o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na dita célula alvo;

(b) administrar um adaptador ao paciente, em que

(1) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) numa primeira célula alvo, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e

(2) o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD numa segunda célula alvo;

(c) administrar um adaptador ao paciente, em que

(1) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e

(2) o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na dita célula alvo;

(d) administrar um adaptador ao paciente, em que

(1) o paciente foi tratado com uma célula que expressa

um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e

(2) o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que é um ASBD que se liga a um segundo AD na dita célula alvo;

(e) administrar uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR) ao paciente, em que

(1) um primeiro determinante antigênico (AD) e um segundo AD estão presentes na célula alvo;

(2) o paciente foi tratado com um adaptador que compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga ao dito segundo AD na dita célula alvo; e

(3) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao dito primeiro AD na célula alvo ou adaptador, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular;

(f) administrar uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR) ao paciente, em que

(1) o paciente foi tratado com um adaptador que compreende (i) um primeiro determinante antigênico (AD) e (ii) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um segundo AD na célula alvo; e

(2) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao dito primeiro AD no adaptador, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular;

(g) administrar uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR) ao paciente, em que

(1) um primeiro determinante antigênico (AD) está presente na célula alvo;

(2) o paciente foi tratado com um adaptador que

compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga ao dito primeiro AD na dita célula alvo e (ii) um segundo AD; e

(3) o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao dito segundo AD, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular;

(h) administrar uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR) ao paciente, em que

(1) um primeiro determinante antigênico (AD) está presente na célula alvo;

(2) o paciente foi tratado com um adaptador que compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga ao dito primeiro AD na dita célula alvo e (ii) um segundo AD; e

(3) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao dito segundo AD, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular.

(i) administrar um adaptador ao paciente, em que

(1) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) na dita célula alvo, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e

(2) o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na dita célula alvo;

(j) administrar um adaptador ao paciente, em que

(1) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD) numa primeira célula alvo, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e

(2) o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii)

um ADBD que se liga a um segundo AD numa segunda célula alvo;

(k) administrar um adaptador ao paciente, em que

(1) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e

(2) o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que se liga a um segundo AD na dita célula alvo;

(l) administrar um adaptador ao paciente, em que

(1) o paciente foi tratado com uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e

(2) o adaptador compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um ADBD que é um ASBD que se liga a um segundo AD na dita célula alvo;

(m) administrar uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR) ao paciente, em que

(1) um primeiro determinante antigênico (AD) e um segundo AD estão presentes na célula alvo;

(2) o paciente foi tratado com um adaptador que compreende (i) o dito primeiro AD e (ii) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga ao dito segundo AD na dita célula alvo; e

(3) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao dito primeiro AD na célula alvo ou adaptador, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular;

(n) administrar uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR) ao paciente, em que

(1) o paciente foi tratado com um adaptador que

compreende (i) um primeiro determinante antigênico (AD) e (ii) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga a um segundo AD na célula alvo; e

(2) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao dito primeiro AD no adaptador, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular;

(o) que compreende administrar uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR) ao paciente, em que

(1) um primeiro determinante antigênico (AD) está presente na célula alvo;

(2) o paciente foi tratado com um adaptador que compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga ao dito primeiro AD na dita célula alvo e (ii) um segundo AD; e

(3) o CAR compreende (i) um ADBD que é um ASBD que se liga ao dito segundo AD, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; ou

(p) administrar uma célula que expressa um receptor de antígeno quimérico (CAR) ao paciente, em que

(1) um primeiro determinante antigênico (AD) está presente na célula alvo;

(2) o paciente foi tratado com um adaptador que compreende (i) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que é um ASBD que se liga ao dito primeiro AD na dita célula alvo e (ii) um segundo AD; e

(3) o CAR compreende (i) um ADBD que se liga ao dito segundo AD, (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular.

9. Método, de acordo com a reivindicação 7 ou 8, **caracterizado** pelo fato de que o distúrbio proliferativo, câncer ou câncer hematológico é selecionado de: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia

de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplásica, leucemia de célula pilosa, mielodisplasia, câncer de mama, câncer de próstata, câncer de ovário, câncer pancreático, câncer de cólon e câncer de pulmão.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 9, **caracterizado** pelo fato de que o CAR é conforme um ou mais dentre,

(a) o CAR compreende um fragmento variável de cadeia única (scFv) ADBD;

(b) o CAR compreende um domínio de ligação de arcabouço alternativo (ASBD) ADBD;

(c) o CAR compreende a domínio D, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 17-26 e 27 ou SEQ ID NO: 44-1078 e 1079;

(d) o CAR compreende 2 ADBDs;

(e) o CAR compreende um ASBD e um scFv;

(f) o CAR compreende um domínio D e um scFv;

(g) o CAR compreende 2 ASBDs;

(h) o CAR compreende 2 domínios D;

(i) o domínio intracelular de CAR é um domínio de sinalização;

(j) o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização primário;

(k) o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização primário CD3ζ;

(l) o domínio intracelular de CAR compreende adicionalmente um domínio de sinalização coestimulante;

(m) o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização coestimulante selecionado de: CD28, 41BB, CD27 e CD134;

(n) o domínio intracelular de CAR compreende um domínio de sinalização coestimulante 41BB;

(o) o CAR se liga a um selecionado de: CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, HER2, TACI, BAFFR e PDL1;

(p) o CAR se liga a BCMA, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: SEQ ID NO: 44-338 e 339;

(q) o CAR se liga a CD123, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 340-77 e 773;

(r) o CAR se liga a CD19, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 1030-1058 e 1059;

(s) o CAR se liga a CD22, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 1060-1068 e 1069;

(t) o CAR se liga a CS1, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 780-794 e 795;

(u) o CAR se liga a HER2, e opcionalmente em que o CAR compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 800-839 e 840;

(v) o CAR se liga a TACI ou BAFFR;

(w) o CAR se liga a PDL1, e opcionalmente em que o CAR compreende a sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 1010-1016, 1074-1078 e 1079;

(x) o CAR se liga a AFP p26, e opcionalmente em que o CAR compreende a sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 841-983 e 984;

(y) o CAR compreende 2 ADBDs que se ligam a alvos separados;

(z) o CAR se liga a CD19 e CD123;

(aa) o CAR se liga a BCMA e CS1;

(bb) o CAR se liga a CD22 e CD123;

(cc) o CAR se liga a PDL1 e CD123;

(dd) o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a CD19

e um segundo ASBD que se liga a CD123;

(ee) o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a CD19 e um segundo domínio D que se liga a CD123;

(ff) o CAR compreende um domínio D que se liga a CD19 e um scFv que se liga a CD123;

(gg) o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a BCMA e um segundo ASBD que se liga a CS1;

(hh) o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a BCMA e um segundo domínio D que se liga a CS1;

(ii) o CAR compreende um domínio D que se liga a CS1 e um scFv que se liga a BCMA;

(jj) o CAR compreende um domínio D que se liga a BCMA e um scFv que se liga a CS1;

(kk) o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a CD22 e um segundo ASBD que se liga a CD123;

(ll) o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a CD22 e um segundo domínio D que se liga a CD123;

(mm) o CAR compreende um domínio D que se liga a CD22 e um scFv que se liga a CD123;

(nn) o CAR compreende um primeiro ASBD que se liga a PDL1 e um segundo ASBD que se liga a CD123;

(oo) o CAR compreende um primeiro domínio D que se liga a PDL1 e um segundo domínio D que se liga a CD123;

(pp) o CAR compreende um domínio D que se liga a PDL1 e um scFv que se liga a CD123; e

(qq) o CAR compreende um ASBD que se liga a CD19 e um scFv que se liga a CD123.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 10, **caracterizado** pelo fato de que o adaptador é conforme um ou mais dentre

(a) o adaptador compreende um AD que é um epítopo de AFP

p26 ou AFP, e opcionalmente compreende os resíduos de aminoácido da SEQ ID NO: 16 ou 1117-1123;

(b) o adaptador compreende um AD de um antígeno de tumor, em que opcionalmente o antígeno de tumor é selecionado do grupo: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR e PDL1;

(c) o adaptador compreende um ADBD que é um scFv;

(d) o adaptador compreende um ADBD que é um ASBD;

(e) o adaptador compreende um domínio D, e opcionalmente em que o adaptador compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 17-26 e 27, ou SEQ ID NO: 44-1078 e 1079;

(f) o adaptador compreende dois ADBDs; em que opcionalmente os dois ADBDs (i) são iguais, (ii) se ligam ao mesmo determinante antigênico, (iii) se ligam a ADs diferentes do mesmo antígeno, ou (iv) se ligam a antígenos diferentes na mesma célula, ou (v) se ligam a antígenos diferentes nas células diferentes;

(g) o adaptador compreende dois ASBDs;

(h) o adaptador compreende dois domínios D, e opcionalmente em que o adaptador compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo: SEQ ID NO: 44-1079;

(i) o adaptador compreende um ADBD que é um scFv e um ADBD que é um ASBD;

(j) o adaptador compreende um ADBD que é um scFv e um ADBD que é um domínio D;

(k) o adaptador compreende um ADBD que se liga a um membro selecionado de: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, TACI, BAFFR e PDL1;

(l) o adaptador compreende um ADBD que se liga a BCMA, e opcionalmente em que o ADBD compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 44-338 e 339;

(m) o adaptador compreende um ADBD que se liga a CS1, e

opcionalmente em que o ADBD compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 780-794 e 795;

(n) o adaptador compreende um ADBD que se liga a HER2, e opcionalmente em que o ADBD compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 800-839 e 840;

(o) o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD123, e opcionalmente em que o ADBD compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 340-772 e 773;

(p) o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD19, e opcionalmente em que o ADBD compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 1030-1058 e 1059;

(q) o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD22, e opcionalmente em que o ADBD compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 1060-1068 e 1069;

(r) o adaptador compreende um ADBD que se liga a TACI;

(s) o adaptador compreende um ADBD que se liga a BAFFR;

(t) o adaptador compreende um ADBD que se liga a PDL1, e opcionalmente em que o ADBD compreende uma sequência selecionada do grupo: SEQ ID NO: 1010-1016, 1074-1078 e 1079;

(u) o adaptador é biespecífico;

(v) o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD19 e um ADBD que se liga a CD123;

(w) o adaptador compreende um ADBD que se liga a BCMA e um ADBD que se liga a CS1;

(x) o adaptador compreende um ADBD que se liga a CD22 e um ADBD que se liga a CD123; e

(y) o adaptador compreende um ADBD que se liga a PDL1 e um ADBD que se liga a CD123.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 11, **caracterizado** pelo fato de que:

(a) a célula alvo é uma célula tumoral;

(b) a célula alvo é uma célula tumoral selecionada de: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplásica, leucemia de célula pilosa e mielodisplasia;

(c) a célula alvo é mieloma múltiplo;

(d) pelo menos uma célula alvo é uma célula tumoral, opcionalmente em que a célula tumoral é selecionada de: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplásica, leucemia de célula pilosa e mielodisplasia;

(e) a primeira e a segunda células alvo são células tumorais, opcionalmente em que as células tumorais são selecionadas de: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplásica, leucemia de célula pilosa e mielodisplasia;

(f) a primeira e a segunda células alvo são células tumorais do mesmo tipo, opcionalmente em que as células tumorais são selecionadas de: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome mielodisplásica, leucemia de célula pilosa e mielodisplasia;

(g) a primeira e a segunda células alvo são células tumorais células tumorais de um tipo diferente, opcionalmente em que as células tumorais são selecionadas de: leucemia aguda, leucemia crônica, policitemia vera, linfoma, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, síndrome

mielodisplásica, leucemia de célula pilosa e mielodisplasia;

(j) a célula alvo é uma célula de câncer selecionada de: câncer de mama, câncer de próstata, câncer de ovário, câncer pancreático, câncer de cólon e câncer de pulmão; e/ou

(h) a célula alvo é câncer de mama ou câncer de ovário.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 12, **caracterizado** pelo fato de que:

(a) a célula que expressa o CAR é uma célula efetora imune;

(b) a célula que expressa o CAR é uma célula T; ou

(c) a célula que expressa o CAR é uma célula NK.

14. Célula efetora imune humana manipulada **caracterizada** pelo fato de que compreende:

a. um receptor de antígeno quimérico (CAR) que compreende (1) um domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga especificamente a um determinante antigênico CD45 humano (AD), (2) um domínio transmembranar e (3) um domínio intracelular; e

b. uma modificação genética que elimina a expressão do AD de CD45 humano na célula manipulada,

em que a célula manipulada tem capacidade para direcionar uma resposta imune a uma célula que expressa AD de CD45 num ensaio in vitro, e em que a célula manipulada não expressa o AD de CD45.

15. Método para exterminar uma célula alvo ou proporcionar uma resposta imune a uma célula alvo **caracterizado** pelo fato de que compreende colocar a célula manipulada conforme definida na reivindicação 14 em contato com a célula alvo, em que a célula alvo expressa CD45 humano.

16. Método para direcionar uma resposta imune a uma célula alvo, tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção, ou rejeição de aloenxerto, depleção de linfócitos, depleção de célula T de memória, tratar uma doença ou distúrbio autoimune, ou tratar um câncer hematológico num indivíduo, ou condicionar um indivíduo para transplante,

caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade da célula manipulada conforme definida na reivindicação 14.

17. Célula efetora imune humana manipulada **caracterizada** pelo fato de que compreende:

a. um receptor de antígeno quimérico (CAR) que compreende (1) um primeiro domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga especificamente a um primeiro determinante antigênico (AD), (2) um domínio transmembranar e (3) um domínio intracelular; e

b. uma modificação genética que elimina a expressão de pelo menos um AD de CD45 humano na célula manipulada,

em que o primeiro AD não é o pelo menos um AD de CD45 humano, em que a célula manipulada usada em combinação com um adaptador tem capacidade para direcionar uma resposta imune a um AD de CD45 que expressa célula num ensaio in vitro, em que o adaptador compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao um AD de CD45 humano, e em que a célula manipulada não expressa o pelo menos um AD de CD45 humano.

18. Método para exterminar uma célula alvo ou proporcionar uma resposta imune a uma célula alvo **caracterizado** pelo fato de que compreende colocar a célula manipulada conforme definida na reivindicação 17 em contato com um adaptador e a célula alvo, em que a célula alvo expressa CD45, e em que o adaptador compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano, opcionalmente em que a célula alvo é uma célula de câncer hematológico.

19. Método para direcionar uma resposta imune a uma célula alvo, tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção, ou rejeição de aloenxerto, depleção de linfócitos, depleção de célula T de memória, tratar uma doença ou distúrbio autoimune, ou tratar um câncer hematológico num indivíduo, ou condicionar um indivíduo para transplante,

caracterizado pelo fato de que compreende:

a. administrar ao indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada, de acordo com a reivindicação 17, e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano;

b. administrar ao indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada de acordo com a reivindicação 234, em que o administrou-se ao indivíduo um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano; ou

c. administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente a um AD de CD45 humano, em que se administrou ao indivíduo a célula manipulada conforme definida na reivindicação 17.

20. Célula efetora imune humana manipulada **caracterizada** pelo fato de que compreende:

a. um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) dois ou mais domínios de ligação de determinante antigênico (ADBD) que compreende um primeiro ADBD que se liga a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e

b. uma modificação genética que elimina a expressão do primeiro AD na célula manipulada,

em que a célula manipulada não expressa o primeiro AD.

21. Método para exterminar uma célula alvo ou proporcionar uma resposta imune a um alvo **caracterizado** pelo fato de que compreende

a. colocar a célula manipulada conforme definida na reivindicação 20 em contato com a célula alvo;

b. colocar a célula manipulada conforme definida na reivindicação 20 em contato com um adaptador e a célula alvo, em que o adaptador compreende um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD;

c. colocar a célula manipulada conforme definida na reivindicação 20 em contato com um adaptador e a célula alvo, e em que o adaptador compreende um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que tem capacidade para se ligar a um segundo AD na célula alvo; ou

d. colocar a célula manipulada conforme definida na reivindicação 20 em contato com um adaptador e uma célula de câncer, em que o adaptador compreende um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que tem capacidade para se ligar a um segundo AD na célula de câncer.

22. Método para direcionar uma resposta imune a uma célula alvo, tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção, ou rejeição de aloenxerto, depleção de linfócitos, depleção de célula T de memória, tratar uma doença ou distúrbio autoimune, ou tratar um câncer hematológico num indivíduo, ou condicionar um indivíduo para transplante, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

a. administrar ao indivíduo que necessita da mesma uma quantidade eficaz da célula manipulada conforme definida na reivindicação 20;

b. administrar ao indivíduo que necessita da mesma uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada conforme definida na reivindicação 20, e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que tem capacidade para se ligar a um segundo AD na célula alvo;

c. administrar ao indivíduo que necessita da mesma uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada conforme definida na reivindicação 20, em que administrou-se ao indivíduo um adaptador que compreende um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que tem capacidade para se ligar a um segundo AD na célula alvo; ou

d. administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma

quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende um AD reconhecido pelo CAR e um segundo ADBD que tem capacidade para se ligar a um segundo AD na célula alvo, em que administrou-se ao indivíduo a célula manipulada conforme definida na reivindicação 20.

23. Célula efetora imune humana manipulada **caracterizada** pelo fato de que compreende:

a. um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) um primeiro domínio de ligação de determinante antigênico (ADBD) que se liga especificamente a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e

b. uma modificação genética que elimina a expressão de um segundo AD na célula manipulada,

em que a célula manipulada usada em combinação com um adaptador tem capacidade para direcionar uma resposta imune a uma célula que expressa o segundo AD num ensaio in vitro, em que o adaptador compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, e em que a célula manipulada não expressa o segundo AD.

24. Célula efetora imune humana manipulada **caracterizada** pelo fato de que compreende:

a. um receptor de antígeno quimérico (CAR), em que o CAR compreende (i) dois ou mais domínios de ligação de determinante antigênico (ADBD) que compreende um primeiro ADBD que se liga especificamente a um primeiro determinante antigênico (AD), (ii) um domínio transmembranar e (iii) um domínio intracelular; e

b. uma modificação genética que elimina a expressão de um segundo AD na célula manipulada,

em que a célula manipulada usada em combinação com um adaptador tem capacidade para direcionar uma resposta imune a uma célula que expressa o segundo AD num ensaio in vitro, em que o adaptador compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente

ao segundo AD, e em que a célula manipulada não expressa o segundo AD.

25. Método para exterminar uma célula alvo ou proporcionar uma resposta imune a uma célula alvo **caracterizado** pelo fato de que compreende colocar a célula manipulada conforme definida na reivindicação 23 ou 24, em contato com um adaptador e a célula alvo, em que o adaptador compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, e em que o segundo AD é expressado na célula alvo, opcionalmente em que a célula alvo é uma célula de câncer hematológico.

26. Método para direcionar uma resposta imune a uma célula alvo, tratar um distúrbio proliferativo, câncer, doença autoimune, infecção, ou rejeição de aloenxerto, depletar linfócitos, depletar célula T de memória, tratar uma doença ou distúrbio autoimune, ou tratar um câncer hematológico num indivíduo, ou condicionar um indivíduo para transplante, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

a. administrar ao indivíduo que necessita da mesma uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada conforme definida na reivindicação 23 ou 24;

b. administrar ao indivíduo que necessita da mesma uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada conforme definida na reivindicação 23 ou 24, e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, em que o segundo AD é expressado na célula alvo;

c. administrar ao indivíduo que necessita da mesma uma quantidade terapeuticamente eficaz da célula manipulada conforme definida na reivindicação 23 ou 24, em que se administrou ao indivíduo um adaptador que compreende o primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, e em que o segundo AD é expressado na célula alvo; ou

d. administrar a um indivíduo que necessita do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um adaptador que compreende o

primeiro AD e um segundo ADBD que se liga especificamente ao segundo AD, em que se administrou ao indivíduo a célula manipulada conforme definida na reivindicação 23 ou 24, e em que o segundo AD é expressado na célula alvo.

27. Polipeptídeo adaptador isolado **caracterizado** pelo fato de que compreende (1) um determinante antigênico (AD) e (b) um ou mais domínios de ligação de determinante antigênico (ADBD), em que pelo menos um ADBD se liga especificamente a um AD de CD45 humano, e em que colocar o adaptador em contato com uma célula alvo que expressa AD de CD45 na presença de uma célula manipulada conforme definida na reivindicação 17, tem capacidade para direcionar uma resposta imune pela célula manipulada à célula alvo num ensaio in vitro.

FIG. 1A

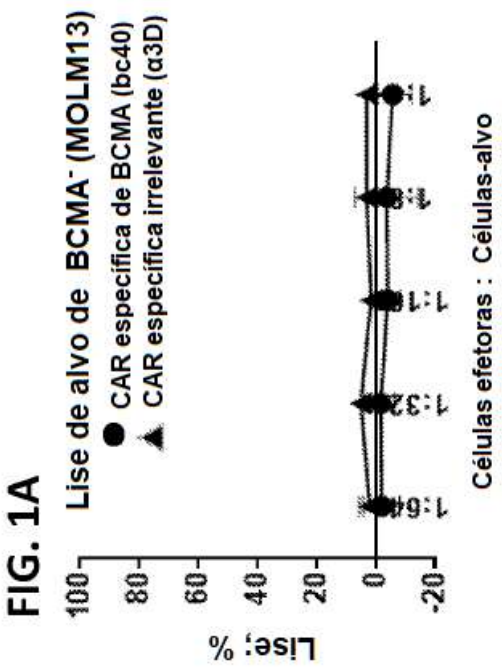


FIG. 1B

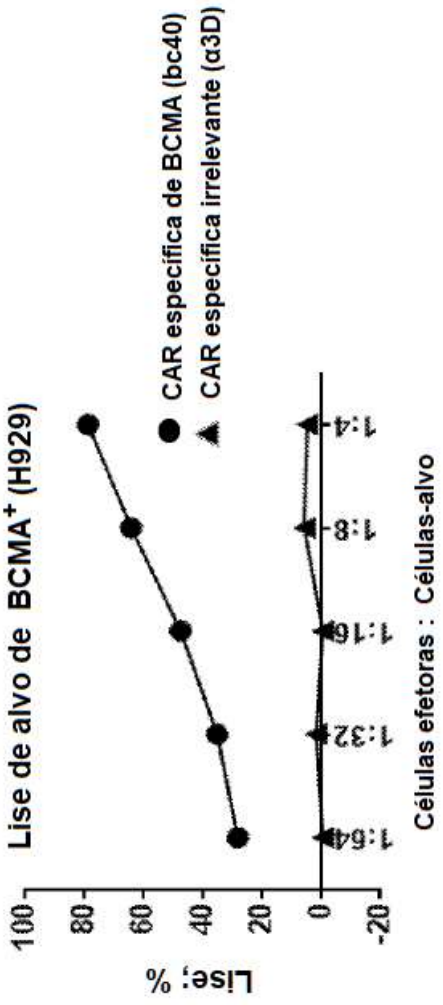


FIG. 1C

FIG. 1D

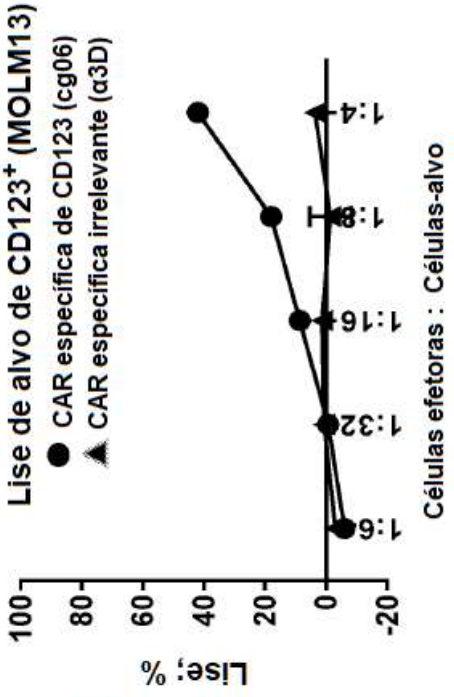


FIG. 2A

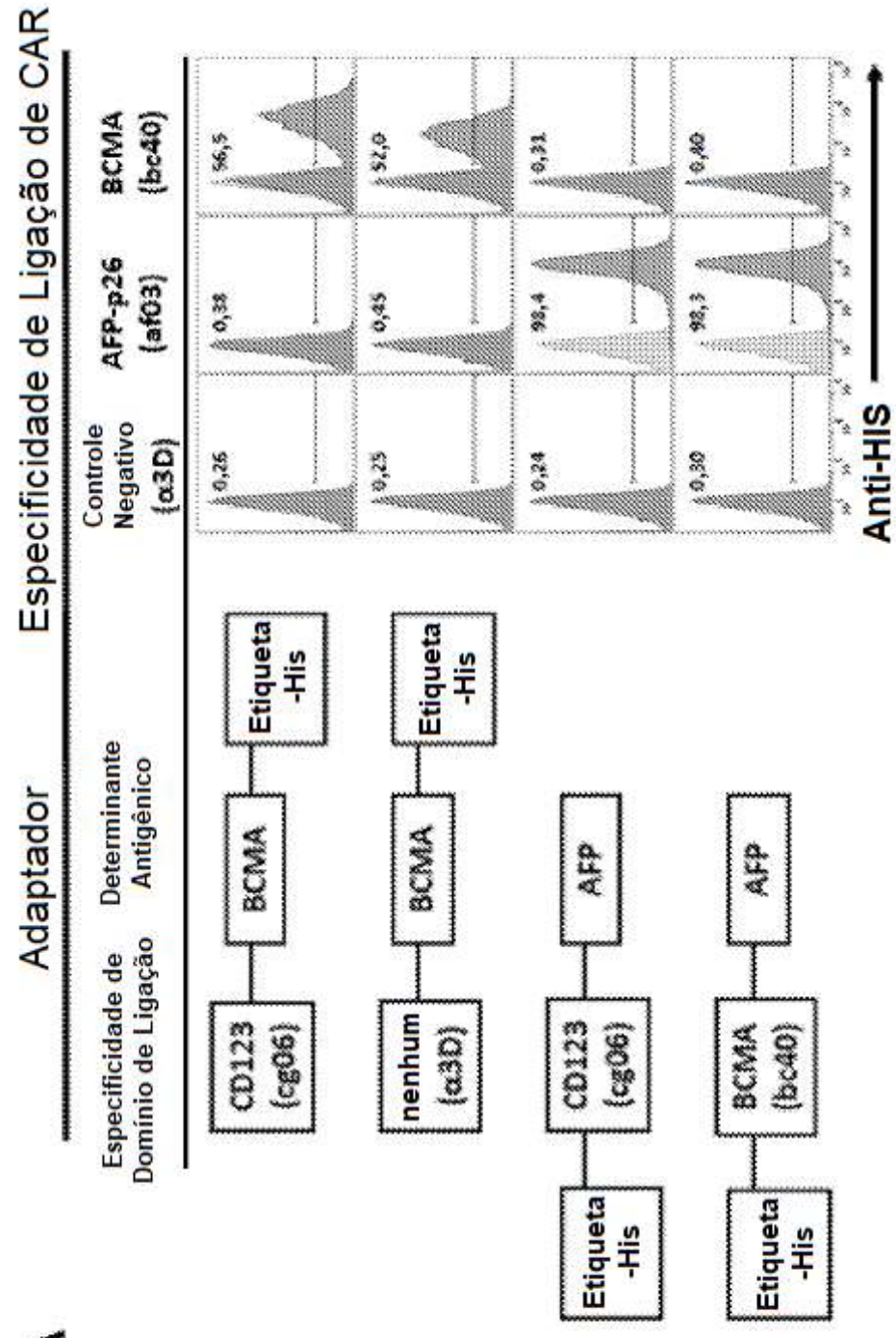

Adaptador
Especificidade de Ligação de CAR
Especificidade de Domínio de Ligação
Determinante Antigênico
Controle Negativo (α3D)
AFP-p26 (af03)
BCMA (bc40)
CD123 (cg06)
BCMA
Etiqueta -His
nenhum (α3D)
BCMA
Etiqueta -His
CD123 (cg06)
AFP
Etiqueta -His
BCMA (bc40)
AFP
Etiqueta -His
0,26
0,38
56,5
0,25
0,45
52,0
0,24
98,4
0,31
0,30
98,3
0,40
Anti-HIS

FIG. 2B

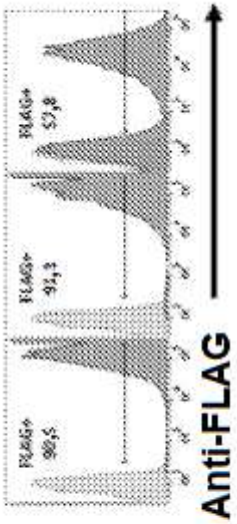
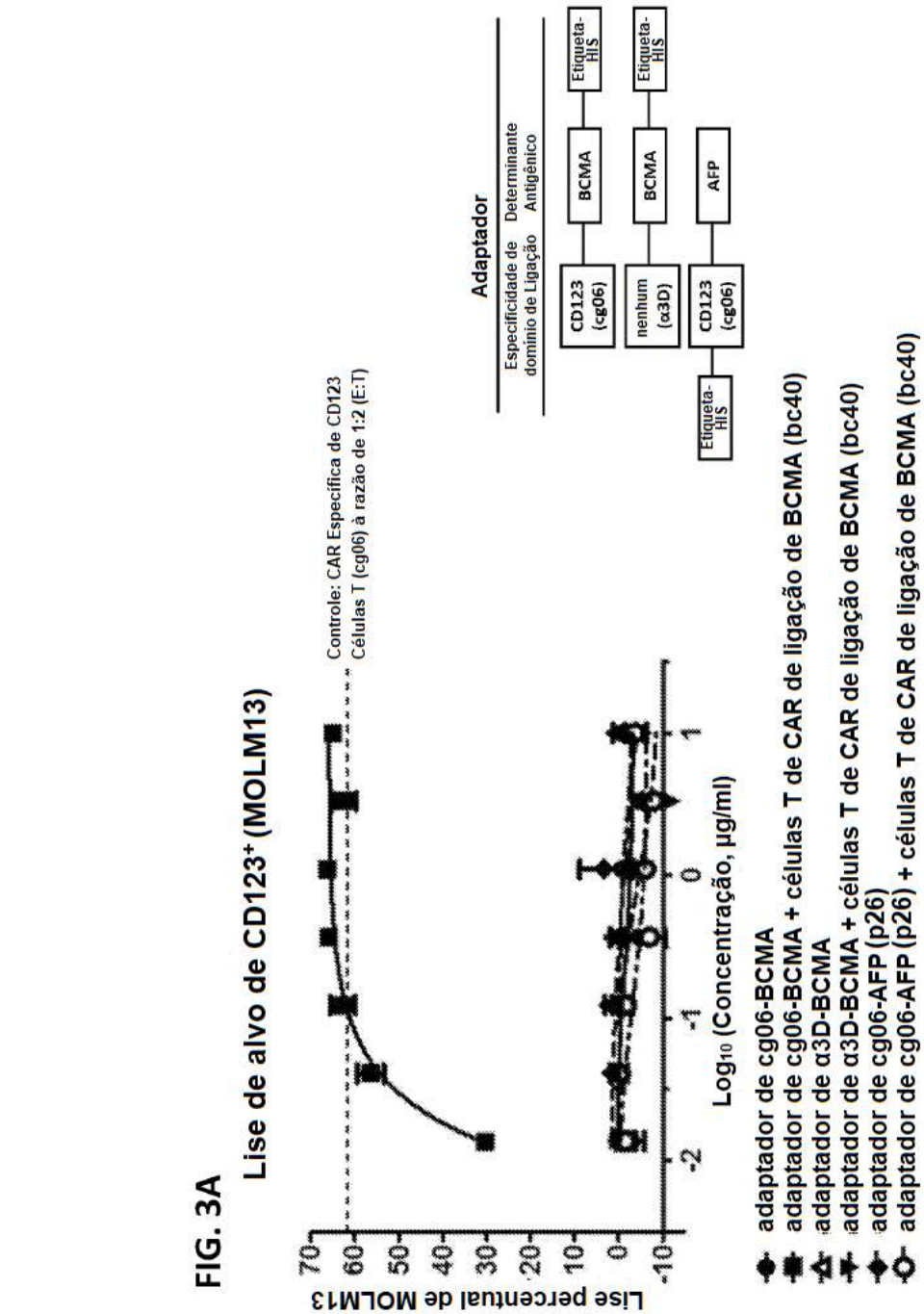

Anti-FLAG

FIG. 3A


Lise de alvo de CD123+ (MOLM13)
Controle: CAR Específica de CD123
Células T (cg06) à razão de 1:2 (E:T)
Lise percentual de MOLM13
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-2
-1
0
1
Log10 (Concentração, µg/ml)
Adaptador
Especificidade de domínio de Ligação
Determinante Antigênico
CD123 (cg06)
BCMA
Etiqueta-HIS
nenhum (α3D)
BCMA
Etiqueta-HIS
Etiqueta-HIS
CD123 (cg06)
AFP
adaptador de cg06-BCMA
adaptador de cg06-BCMA + células T de CAR de ligação de BCMA (bc40)
adaptador de α3D-BCMA
adaptador de α3D-BCMA + células T de CAR de ligação de BCMA (bc40)
adaptador de cg06-AFP (p26)
adaptador de cg06-AFP (p26) + células T de CAR de ligação de BCMA (bc40)

Petição 870200070479, de 05/06/2020, pág. 542/557

FIG. 3B

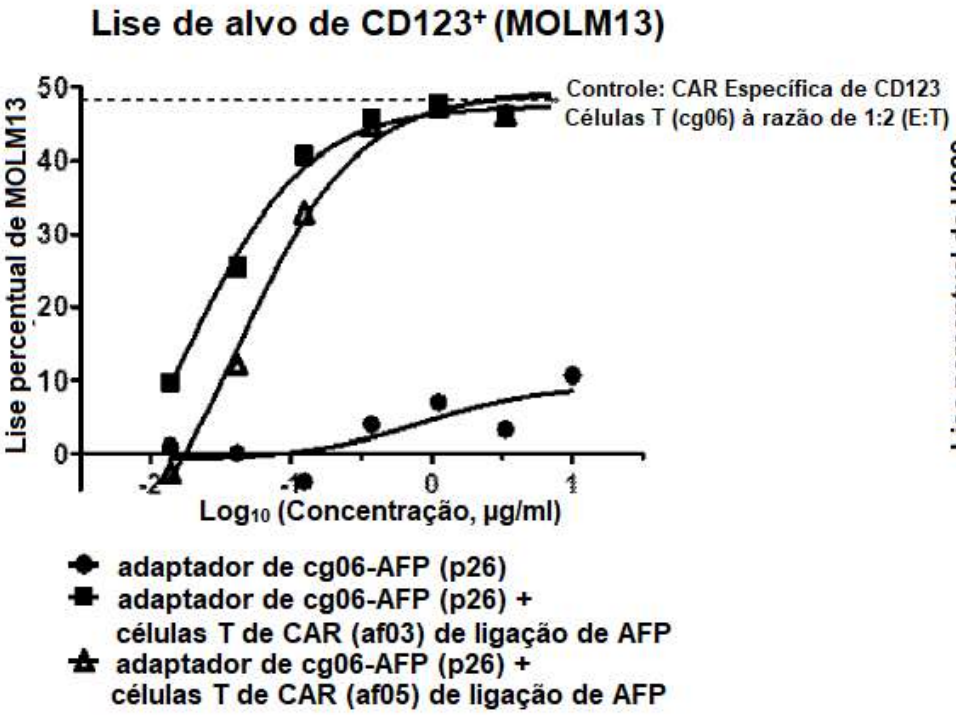
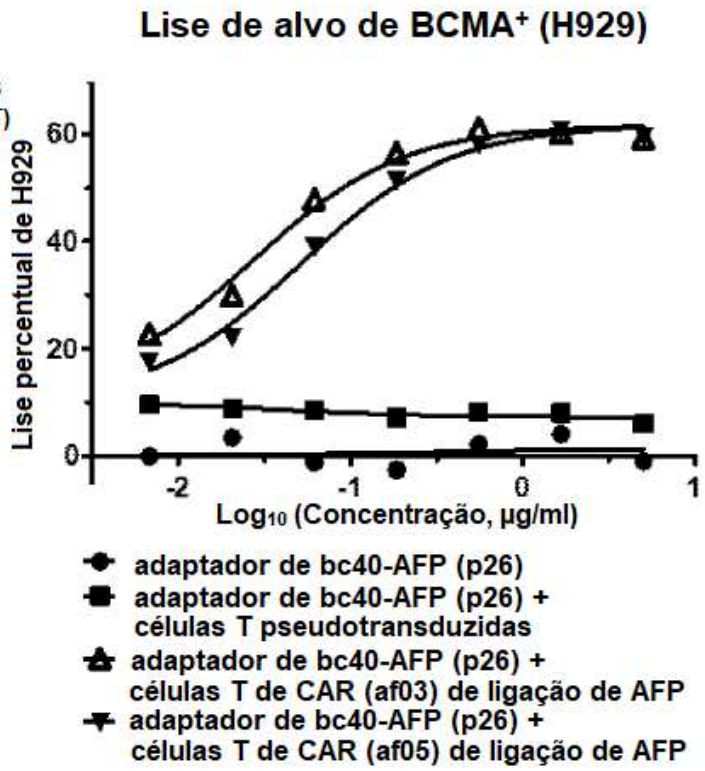


FIG. 3C



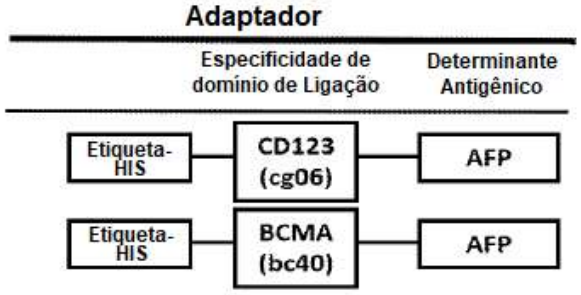


FIG. 4A

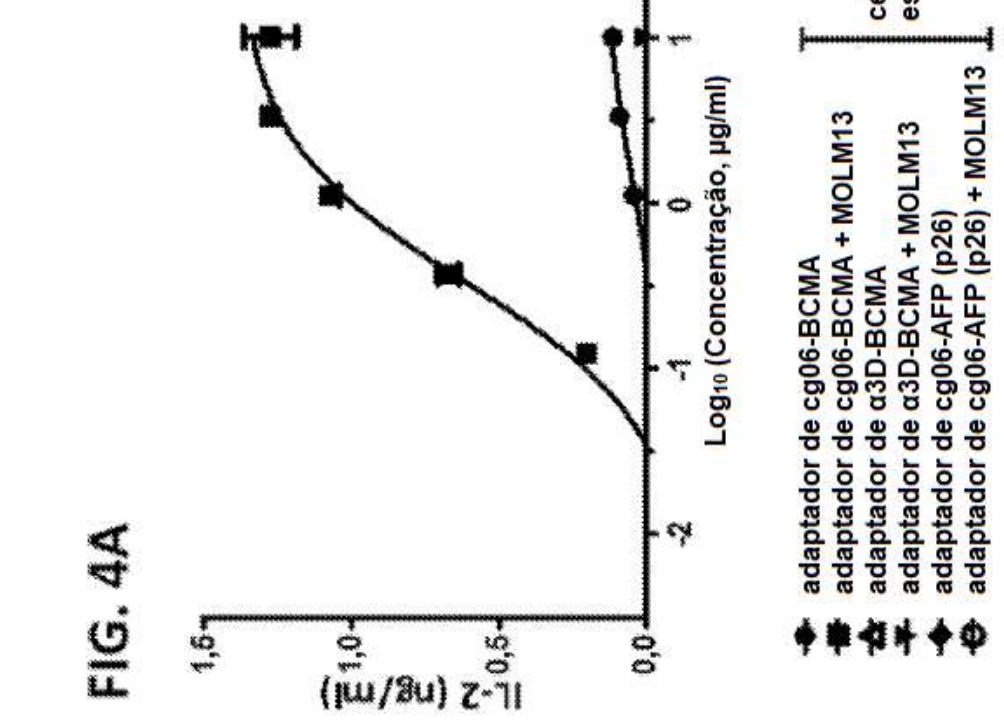
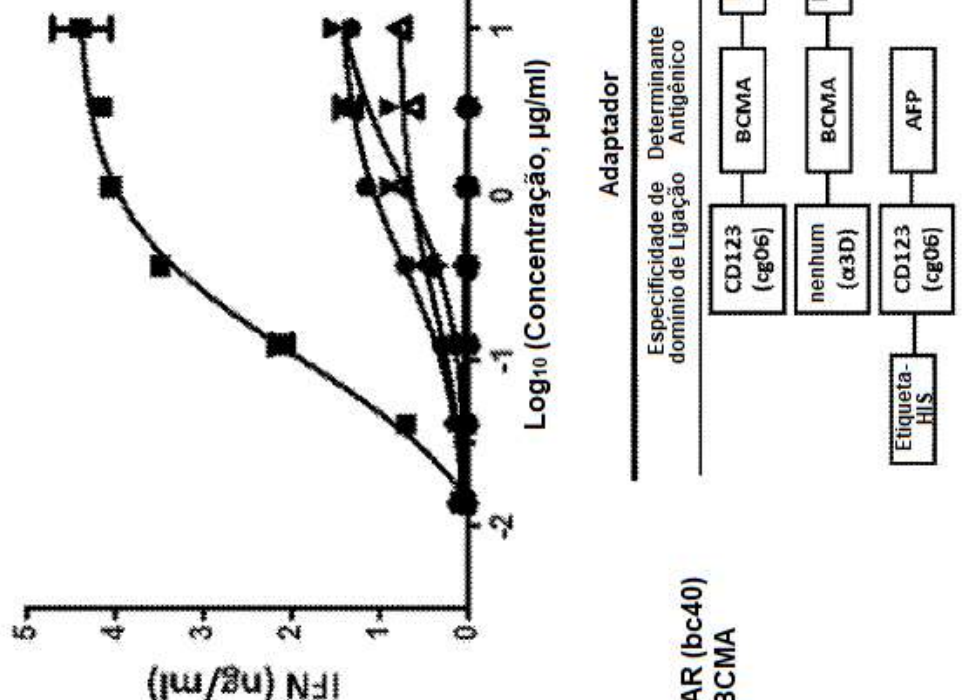

IL-2 (ng/ml)
1,6
1,0
0,5
0,0
-2
-1
0
1
Log10 (Concentração, µg/ml)
adaptador de cg06-BCMA
adaptador de cg06-BCMA + MOLM13
adaptador de α3D-BCMA
adaptador de α3D-BCMA + MOLM13
adaptador de cg06-AFP (p26)
adaptador de cg06-AFP (p26) + MOLM13
células T de CAR (bc40) especifica de BCMA

FIG. 4B


IFN (ng/ml)
5
4
3
2
1
0
-2
-1
0
1
Log10 (Concentração, µg/ml)
Adaptador
Especificidade de domínio de Ligação
Determinante Antigênico
CD123 (cg06)
BCMA
Etiqueta-HIS
nenhum (α3D)
BCMA
Etiqueta-HIS
Etiqueta-HIS
CD123 (cg06)
AFP

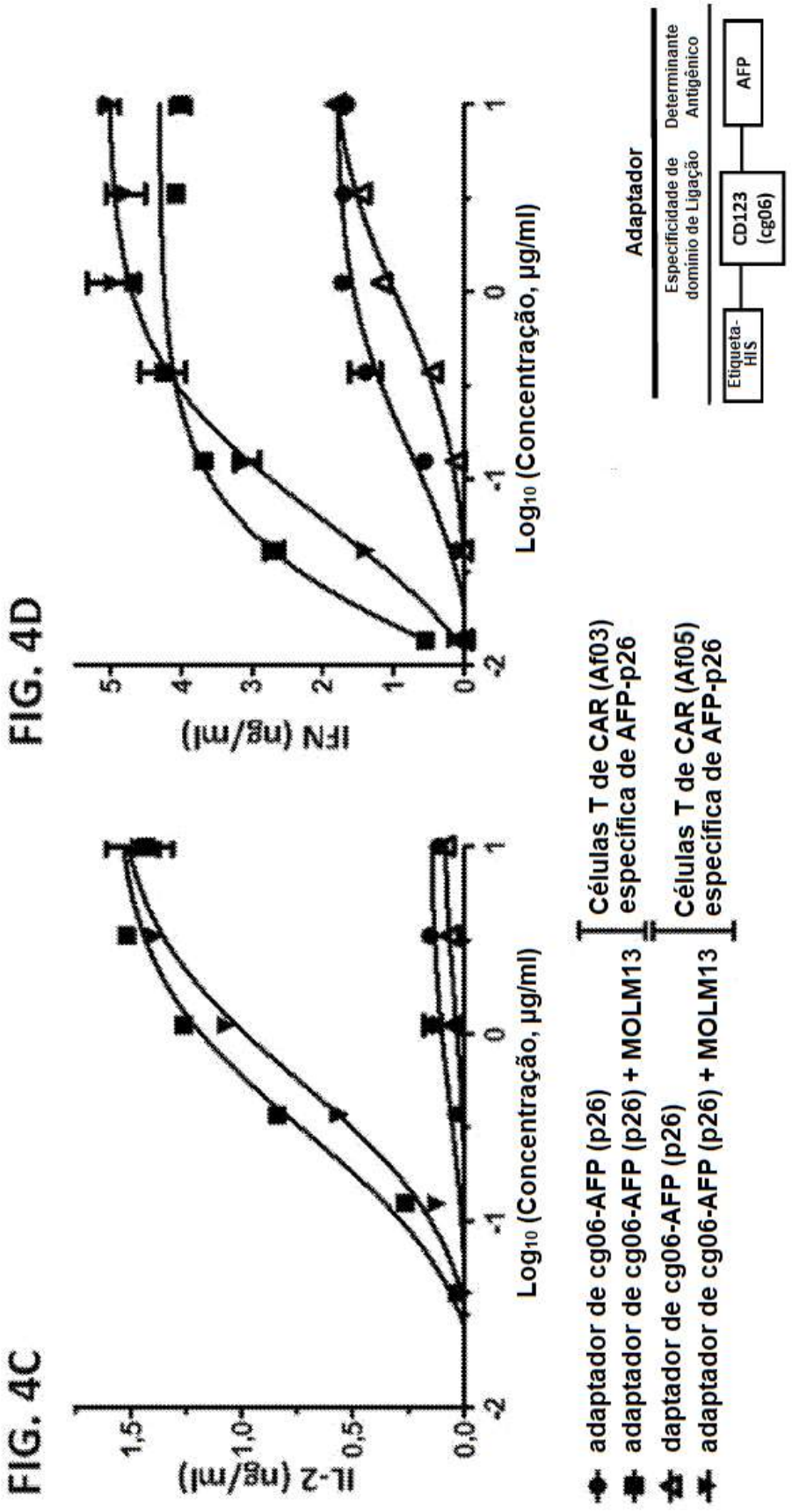


FIG. 4C
IL-2 (ng/ml)
1,5
1,0
0,5
0,0
-2
-1
0
1
Log10 (Concentração, µg/ml)
FIG. 4D
IFN (ng/ml)
5
4
3
2
1
0
-2
-1
0
1
Log10 (Concentração, µg/ml)
adaptador de cg06-AFP (p26)
adaptador de cg06-AFP (p26) + MOLM13
daptador de cg06-AFP (p26)
adaptador de cg06-AFP (p26) + MOLM13
Células T de CAR (Af03) específica de AFP-p26
Células T de CAR (Af05) específica de AFP-p26
Adaptador
Especificidade de domínio de Ligação
Determinante Antigênico
Etiqueta-HIS
CD123 (cg06)
AFP

FIG. 5

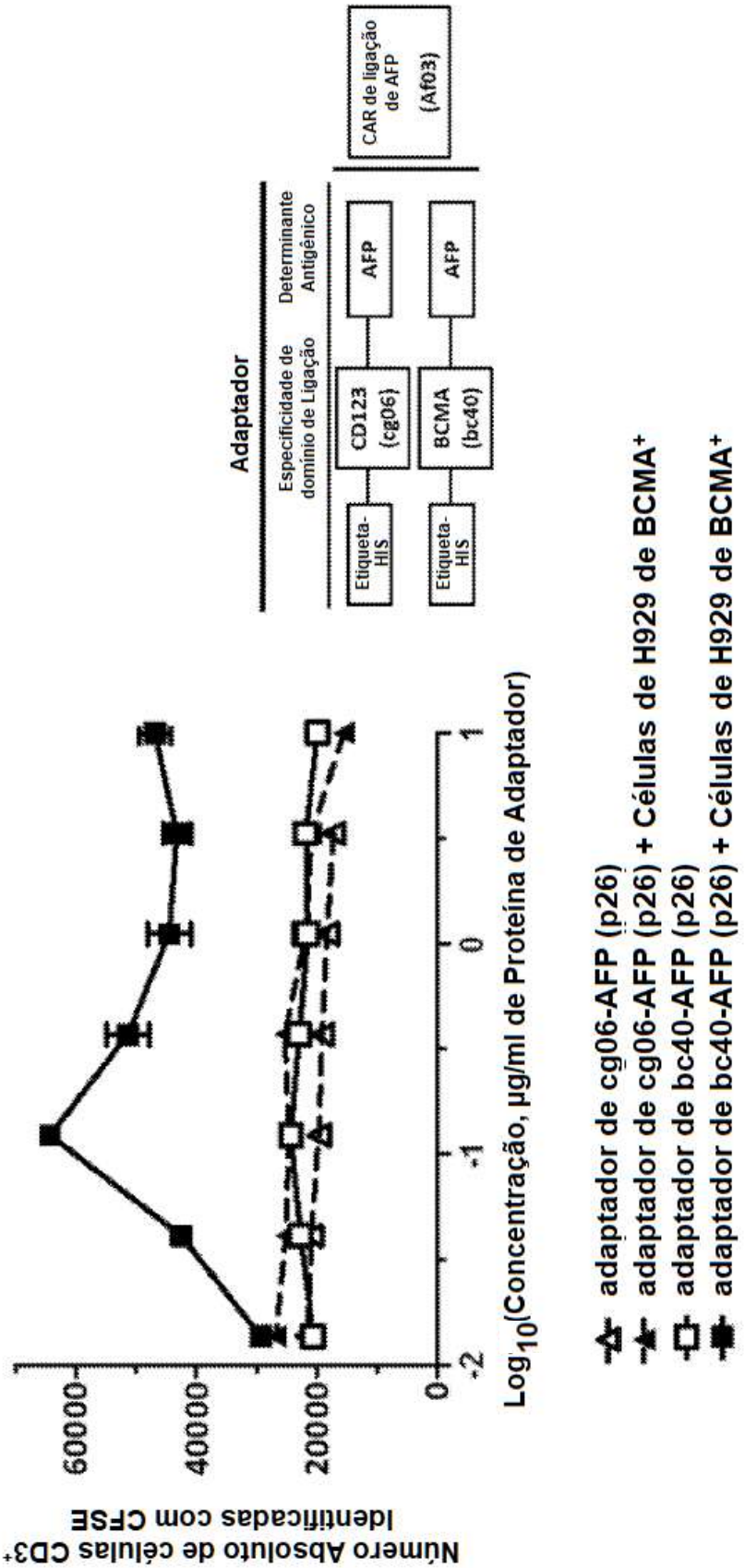

Ensaio de Proliferação com Proteínas Adaptadoras em 72 horas
Número Absoluto de células CD3+ identificadas com CFSE
60000
40000
20000
0
-2
-1
0
1
Log10(Concentração, µg/ml de Proteína de Adaptador)
adaptador de cg06-AFP (p26)
adaptador de cg06-AFP (p26) + Células de H929 de BCMA+
adaptador de bc40-AFP (p26)
adaptador de bc40-AFP (p26) + Células de H929 de BCMA+
Adaptador
Especificidade de domínio de Ligação
Determinante Antigênico
Etiqueta-HIS
CD123 (cg06)
AFP
Etiqueta-HIS
BCMA (bc40)
AFP
CAR de ligação de AFP (Af03)

FIG. 6A

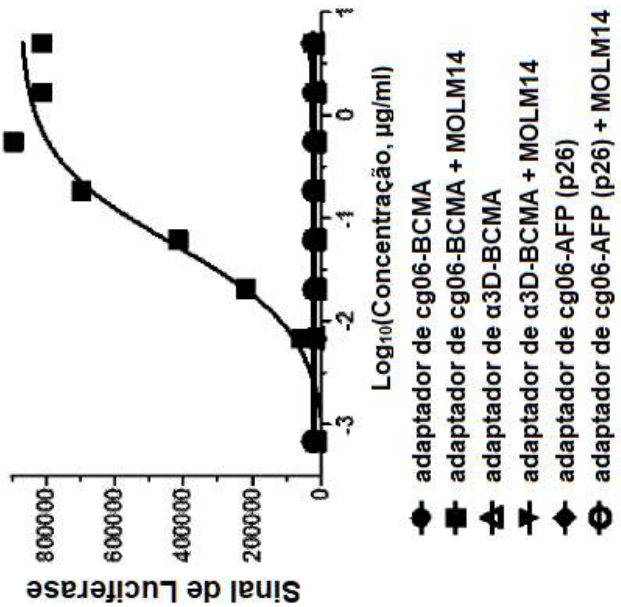

Sinal de Luciferase
800000
600000
400000
200000
0
-3
-2
-1
0
1
Log10(Concentração, µg/ml)
adaptador de cg06-BCMA
adaptador de cg06-BCMA + MOLM14
adaptador de α3D-BCMA
adaptador de α3D-BCMA + MOLM14
adaptador de cg06-AFP (p26)
adaptador de cg06-AFP (p26) + MOLM14
Adaptador
Especificidade de domínio de Ligação
Determinante Antigênico
CD123 (cg06)
BCMA
Etiqueta-HIS
nenhum (α3D)
BCMA
Etiqueta-HIS
Células Repórter Jurkat que expressam CAR (bc40) especifica de BCMA
Etiqueta-HIS
CD123 (cg06)
AFP
Etiqueta-HIS

FIG. 6B

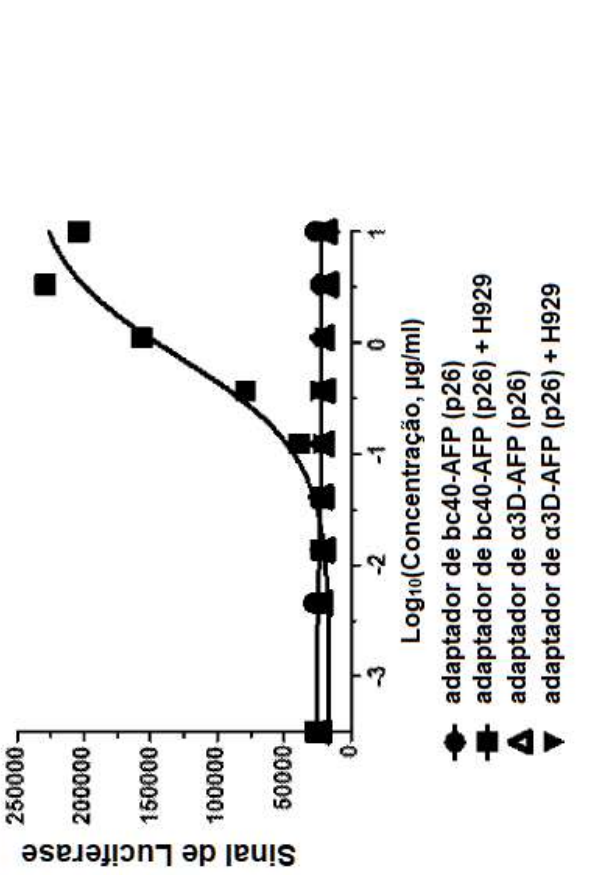

Sinal de Luciferase
250000
200000
150000
100000
50000
0
-3
-2
-1
0
1
Log10(Concentração, µg/ml)
adaptador de bc40-AFP (p26)
adaptador de bc40-AFP (p26) + H929
adaptador de α3D-AFP (p26)
adaptador de α3D-AFP (p26) + H929
Adaptador
Especificidade de domínio de Ligação
Determinante Antigênico
BCMA (bc40)
AFP
Etiqueta-HIS
nenhum (α3D)
AFP
Etiqueta-HIS
Células Repórter Jurkat que expressam CAR (Af03) específica de AFP (p26)

FIG. 7A

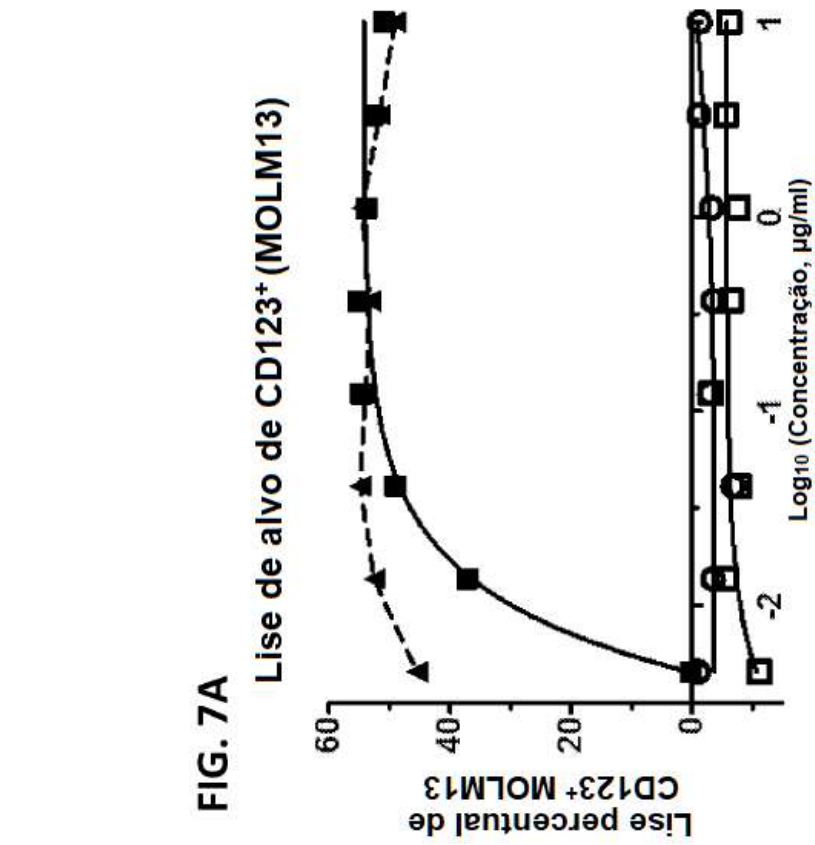

Lise de alvo de CD123+ (MOLM13)
Lise percentual de CD123+ MOLM13
60
40
20
0
-2
-1
0
1
Log10 (Concentração, µg/ml)
adaptador de cg06-BCMA
adaptador de cg06-BCMA + células T de CAR de (α3D) não específica
adaptador de cg06-BCMA + células-T CAR de (c11D5-3) de scFv específico de BCMA
adaptador de cg06-BCMA + células-T CAR de (bc40) de domínio específico de BCMA

FIG. 7B

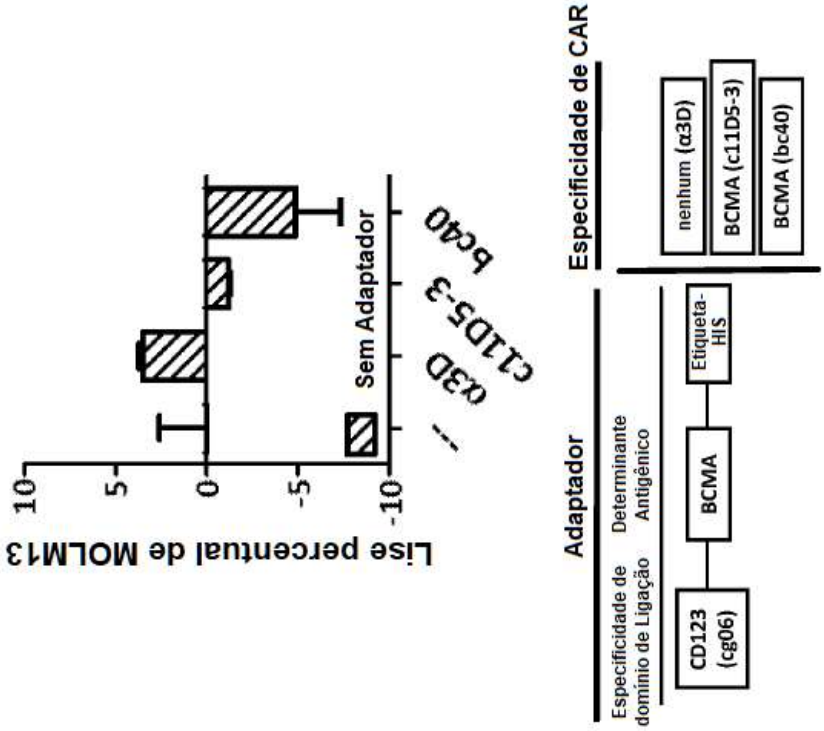

Lise percentual de MOLM13
10
5
0
-5
-10
Sem Adaptador
α3D
c11D5-3
bc40
Adaptador
Especificidade de domínio de Ligação
Determinante Antigênico
CD123 (cg06)
BCMA
Etiqueta-HIS
Especificidade de CAR
nenhum (α3D)
BCMA (c11D5-3)
BCMA (bc40)

FIG. 8A

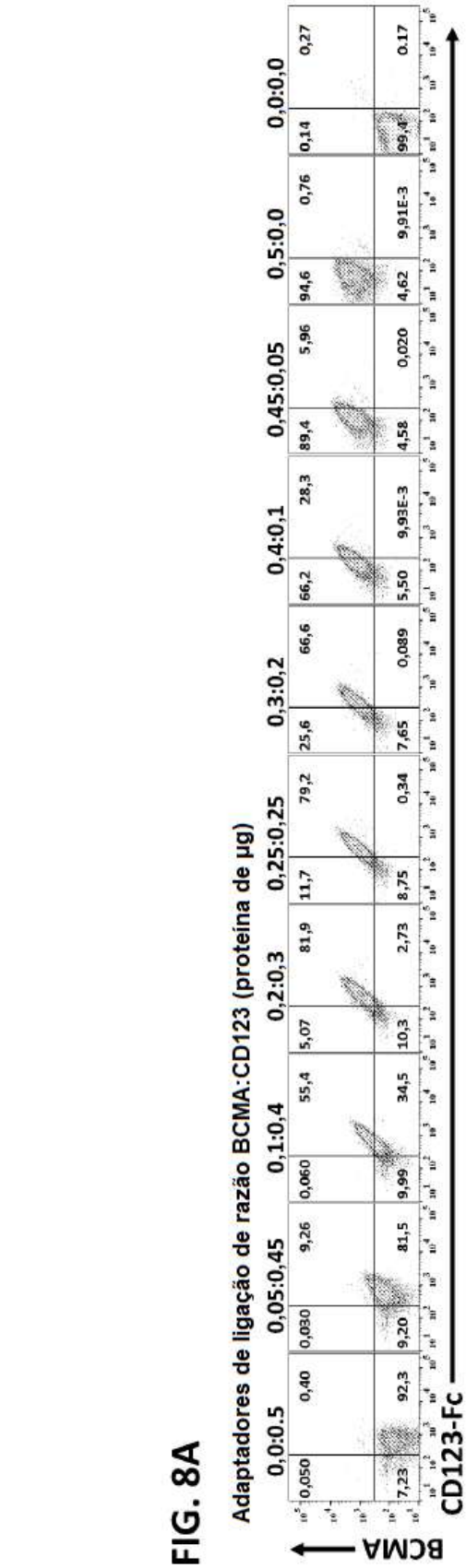
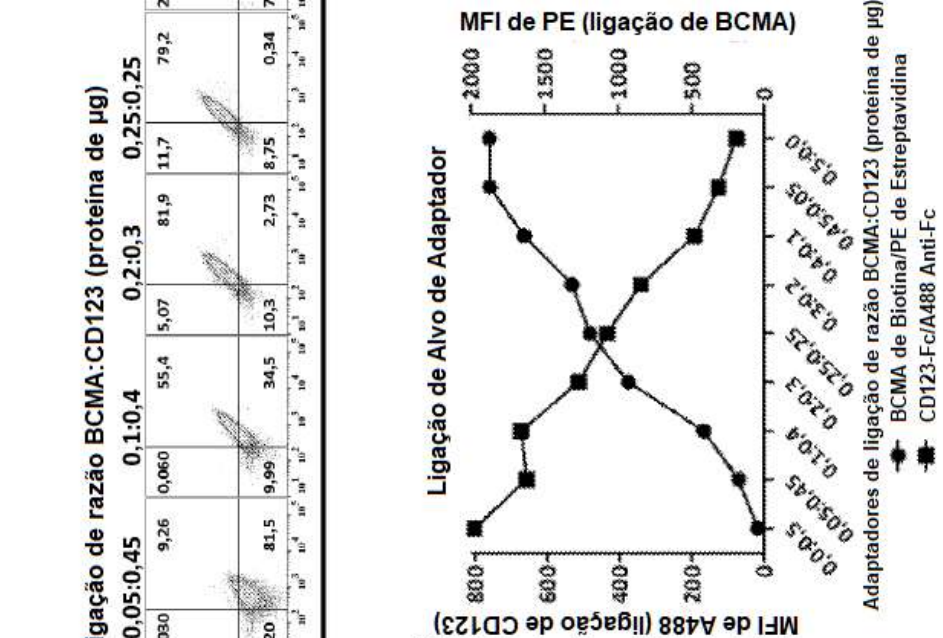
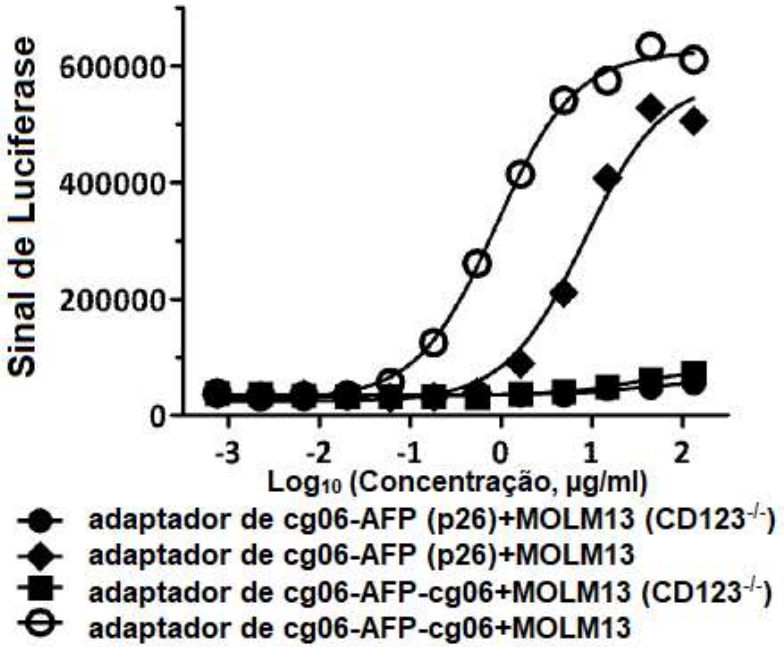

Adaptadores de ligação de razão BCMA:CD123 (proteína de µg)
0,0:0,5
0,05:0,45
0,1:0,4
0,2:0,3
0,25:0,25
0,3:0,2
0,4:0,1
0,45:0,05
0,5:0,0
0,0:0,0
BCMA
CD123-Fc
0,050
0,40
0,030
9,26
0,060
55,4
5,07
81,9
11,7
79,2
25,6
66,6
66,2
28,3
89,4
5,96
94,6
0,76
0,14
0,27
7,23
92,3
9,20
81,5
9,99
34,5
10,3
2,73
8,75
0,34
7,65
0,089
5,50
9,93E-3
4,58
0,020
4,62
9,91E-3
99,4
0.17

FIG. 8B


Adaptador
Especificidade de domínio de Ligação
Determinante Antigênico
Etiqueta-HIS
CD123 (cg06)
AFP
Etiqueta-HIS
BCMA (bc40)
AFP
Ligação de Alvo de Adaptador
MFI de PE (ligação de BCMA)
MFI de A488 (ligação de CD123)
0,0:0,5
0,05:0,45
0,1:0,4
0,2:0,3
0,25:0,25
0,3:0,2
0,4:0,1
0,45:0,05
0,5:0,0
Adaptadores de ligação de razão BCMA:CD123 (proteína de µg)
BCMA de Biotina/PE de Estreptavidina
CD123-Fc/A488 Anti-Fc

Petição 870200070479, de 05/06/2020, pág. 549/557

FIG. 9A



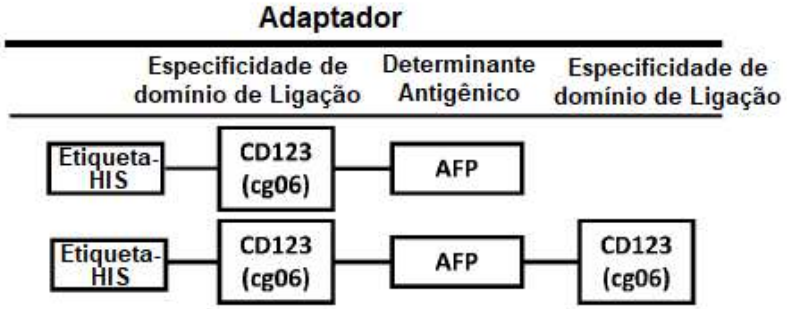
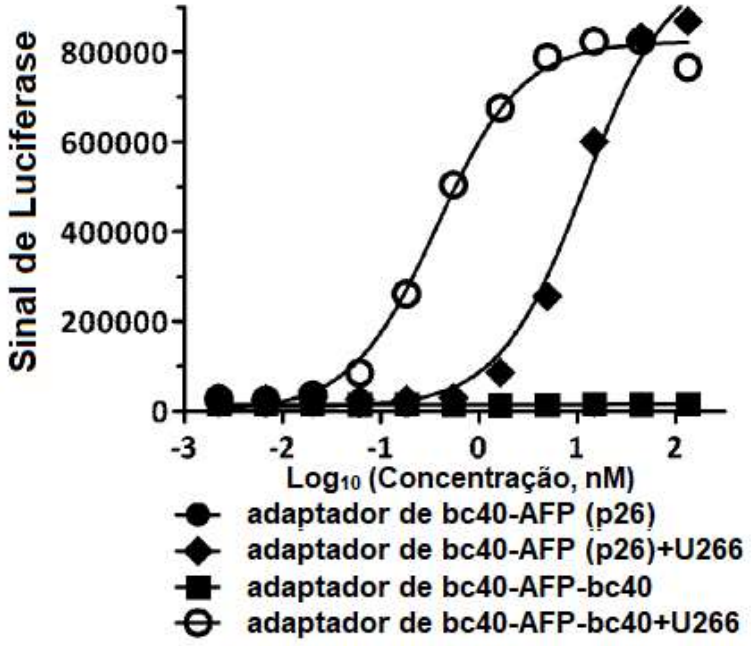


FIG. 9B



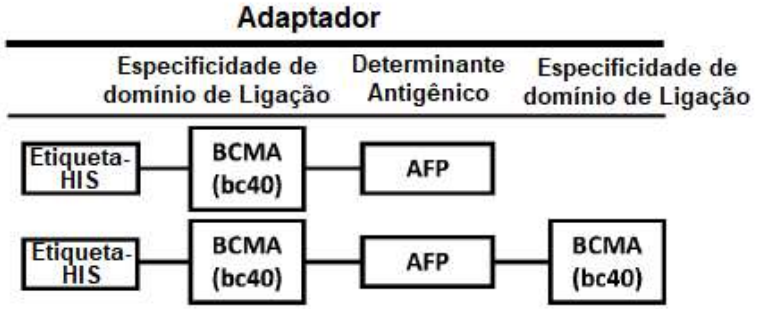


FIG. 10

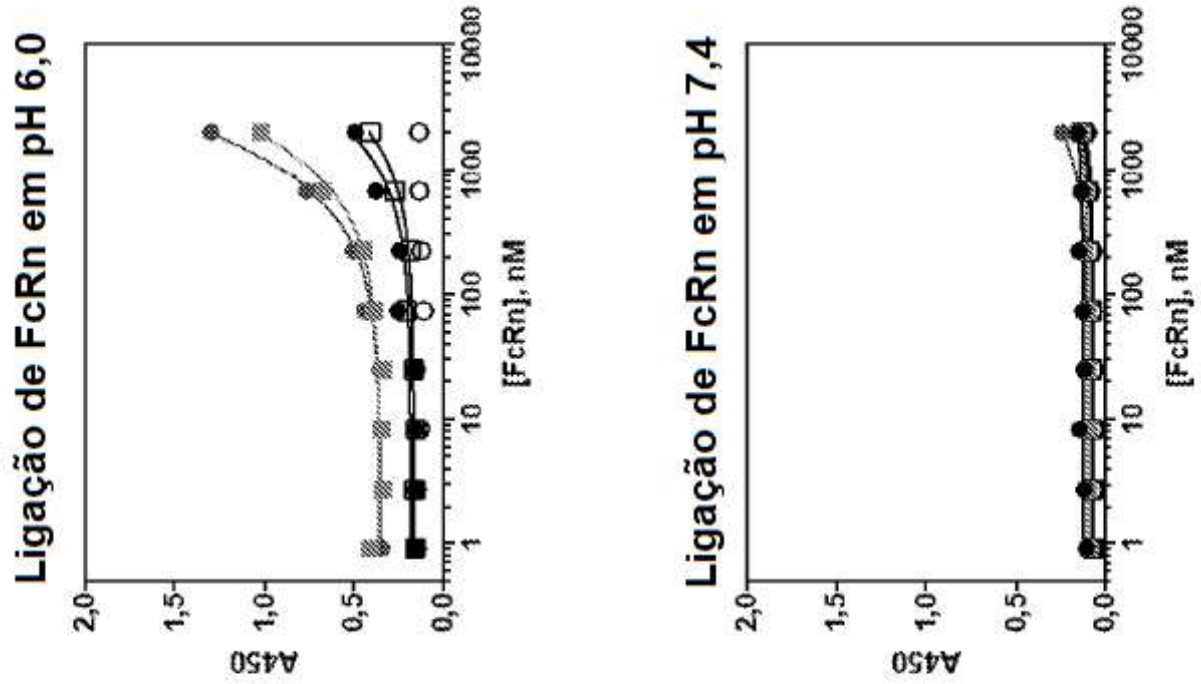

Ligação de FcRn em pH 6,0
Ligação de FcRn em pH 7,4
A450
[FcRn], nM
Revestimento de Poço
BC40-P26 SEQ ID NO: 1085
BC98-P26(Q26-V229)-BC98 SEQ ID NO: 2032
HSA
BC40 SEQ ID NO: 197 com etiqueta-his
Sem Revestimento

FIG. 11A

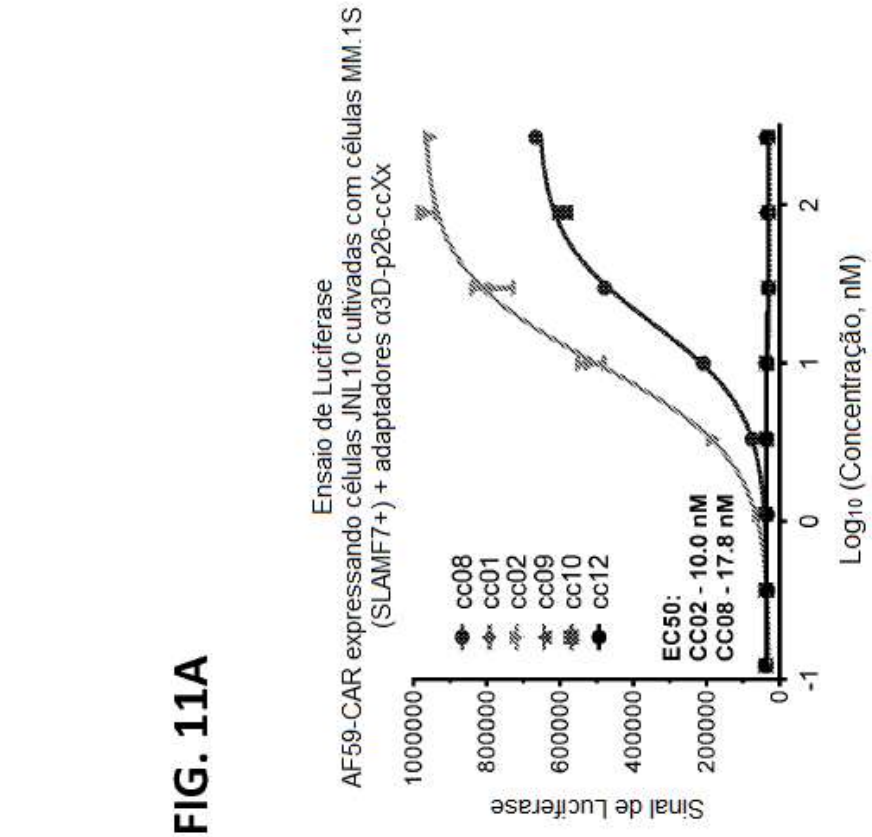


FIG. 11B

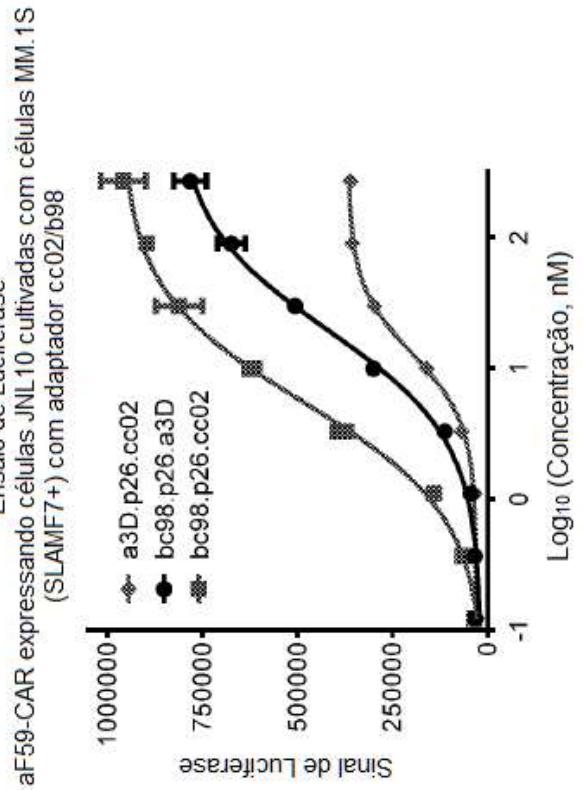


FIG. 11C

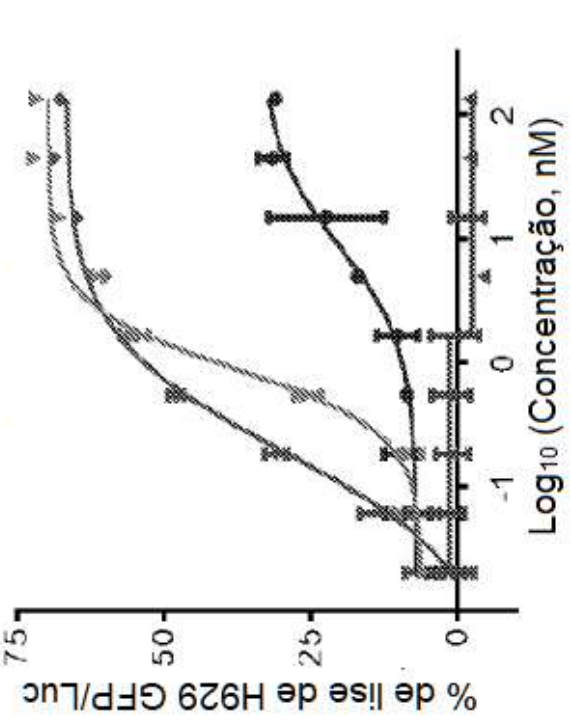


FIG. 11D

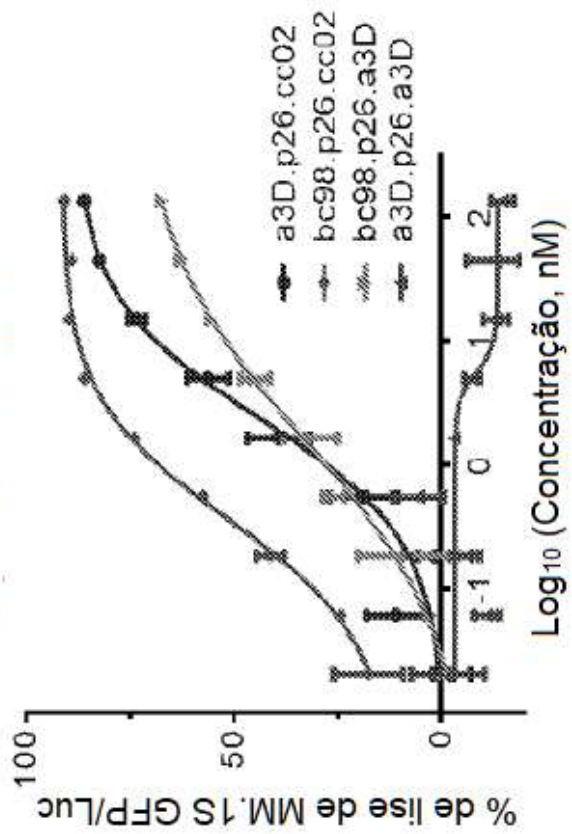


FIG. 12A

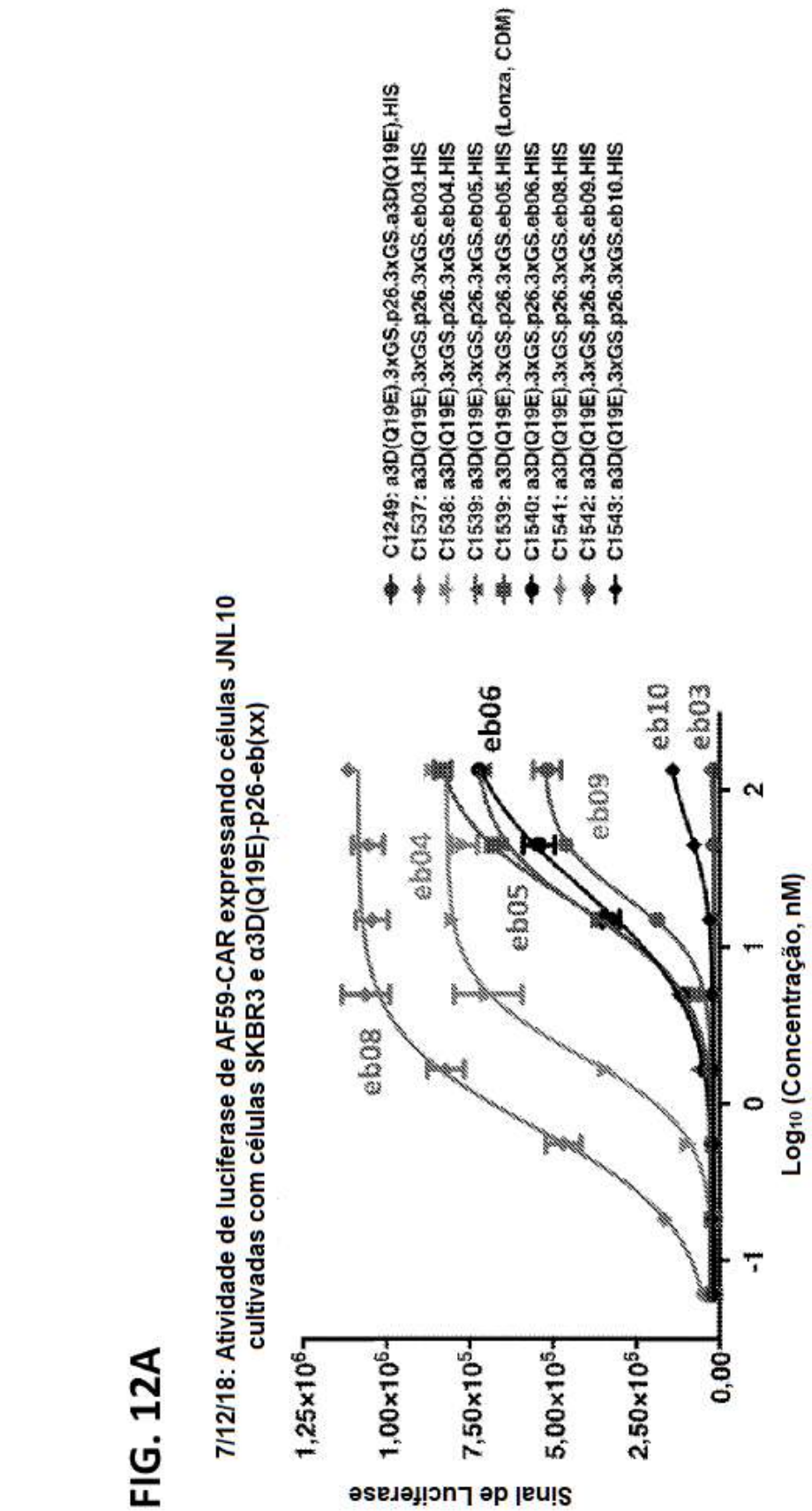

7/12/18: Atividade de luciferase de AF59-CAR expressando células JNL10 cultivadas com células SKBR3 e α3D(Q19E)-p26-eb(xx)
Sinal de Luciferase
1,25×10⁶
1,00×10⁶
7,50×10⁵
5,00×10⁵
2,50×10⁵
0,00
-1
0
1
2
Log₁₀ (Concentração, nM)
eb08
eb04
eb06
eb05
eb09
eb10
eb03
C1249: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.a3D(Q19E).HIS
C1537: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb03.HIS
C1538: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb04.HIS
C1539: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb05.HIS
C1539: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb05.HIS (Lonza, CDM)
C1540: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb06.HIS
C1541: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb08.HIS
C1542: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb09.HIS
C1543: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb10.HIS

FIG. 12B

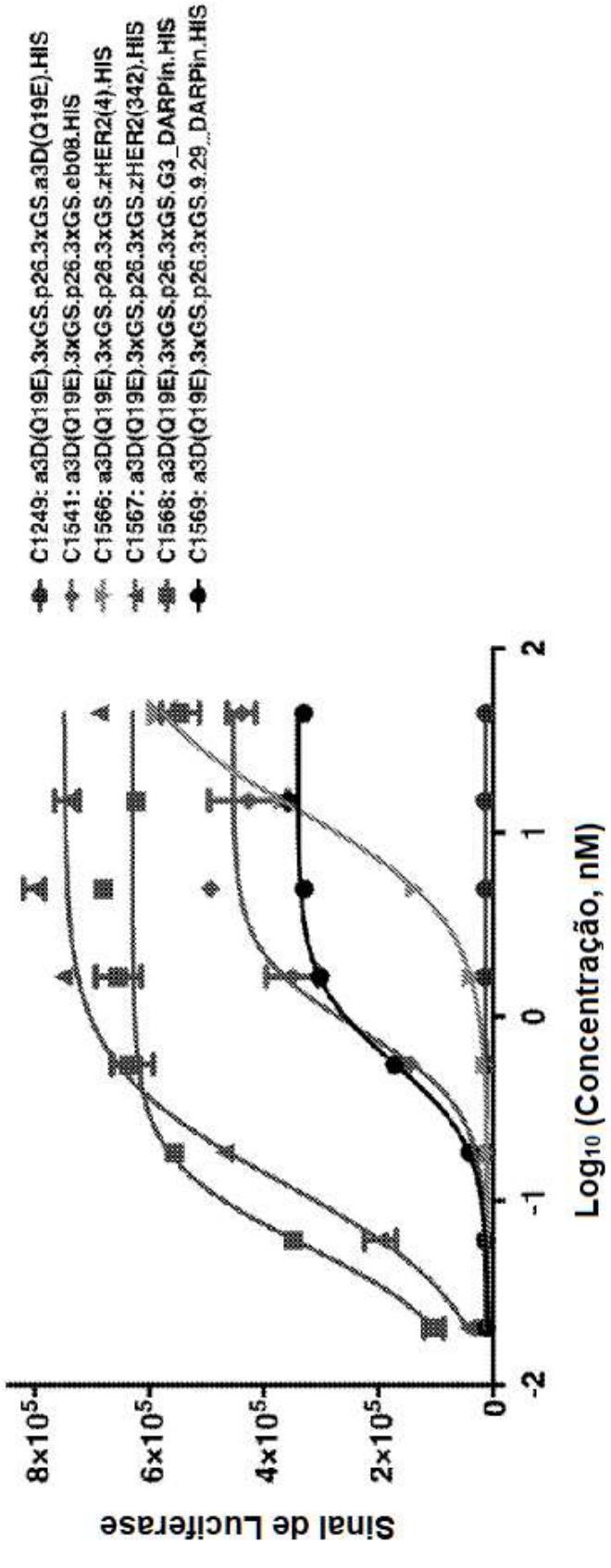
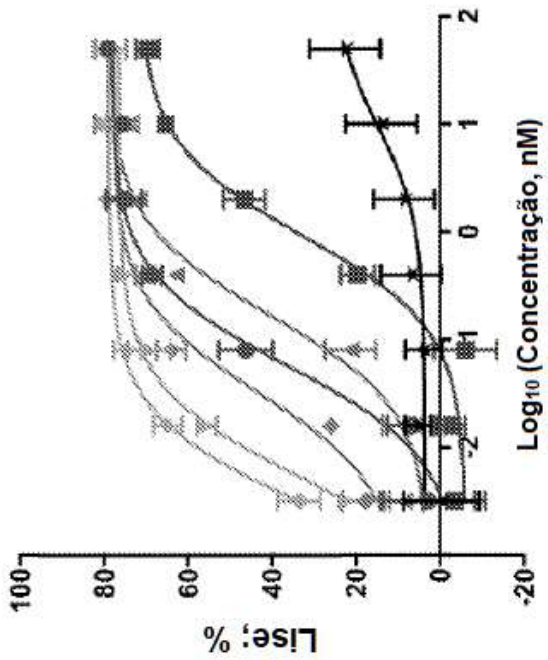

C1249: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.a3D(Q19E).HIS
C1541: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb08.HIS
C1566: a3D(Q19E).3xGS.p28.3xGS.zHER2(4).HIS
C1567: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.zHER2(342).HIS
C1568: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.G3_DARPin.HIS
C1569: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.9.29_DARPin.HIS
Sinal de Luciferase
8x10^5
6x10^5
4x10^5
2x10^5
0
-2
-1
0
1
2
Log10 (Concentração, nM)

FIG. 12C


C1249: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.a3D(Q19E).HIS
C1541: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb08.HIS
C1566: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.zHER2(4).HIS
C1567: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.zHER2(342).HIS
C1568: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.G3_DARPin.HIS
C1569: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.9.29 DARPin.HIS
C1538: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb04.HIS
Lise; %
100
80
60
40
20
0
-20
-2
-1
0
1
2
Log10 (Concentração, nM)

RESUMO

"TERAPIAS DE CÉLULAS IMUNES MULTIFUNCIONAIS"

Trata-se de composições à base de receptor de antígeno quimérico multifuncional (CAR) e seu uso em direcionamento de respostas imunes a células alvo. As composições têm usos que incluem tratar distúrbios hiperproliferativos, como câncer. Os métodos fornecidos incluem geralmente o uso de uma célula de CAR em combinação com um adaptador. O adaptador confere a capacidade para modular, alterar, e/ou redirecionar a célula de resposta imune mediada por CAR in vitro e in vivo. Em algumas modalidades, a célula de CAR compreende uma modificação genética para reduzir ou eliminar a expressão de um determinante antigênico alvejado.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1

Campo 2

Outras Informações:

- Nome do Arquivo: Listagem de Sequência.txt
- Data de Geração do Código: 05/06/2020
- Hora de Geração do Código: 16:41:31
- Código de Controle:
  - Campo 1: 933D4FC531371BBC
  - Campo 2: 1ED4540E07E2700A