



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0074997
(43) 공개일자 2020년06월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07K 16/28</i> (2006.01) <i>A61K 39/00</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>A61P 37/06</i> (2006.01) (52) CPC특허분류 <i>C07K 16/2878</i> (2013.01) <i>A61P 35/00</i> (2018.01) (21) 출원번호 10-2020-7015588 (22) 출원일자(국제) 2018년11월01일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2020년05월29일 (86) 국제출원번호 PCT/US2018/058767 (87) 국제공개번호 WO 2019/089969 국제공개일자 2019년05월09일 (30) 우선권주장 62/580,431 2017년11월01일 미국(US) 62/596,772 2017년12월08일 미국(US)	(71) 출원인 주노 셰리퓨티크스 인코퍼레이티드 미국 워싱턴 98109 시애틀 스위트 1200 텍스터 애비뉴 노스 400 (72) 발명자 세이더, 블라이드, 디. 미국, 워싱턴 98109, 시애틀 스위트 1200 텍스터 애비뉴 노스 400 샤마, 스티븐 엠. 미국, 워싱턴 98109, 시애틀 스위트 1200 텍스터 애비뉴 노스 400 (뒷면에 계속) (74) 대리인 특허법인이름리온

전체 청구항 수 : 총 91 항

(54) 발명의 명칭 B-세포 성숙 항원에 특이적인 항체 및 키메라 항원 수용체

(57) 요약

본 발명에서는 중쇄 가변 (V_H) 영역 및 단일-사슬 항체 단편과 같은 항-BCMA 항체 및 이의 항원-결합 단편과 같은 BCMA-결합 분자, 및 키메라 항원 수용체(CARs)와 같은 항-BCMA 결합 분자를 포함하는 키메라 수용체를 포함하는 BCMA-결합 분자가 제공된다. 일부 실시 양태에서, 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 BCMA-1에 특이적으로 결합한다. 항-BCMA 항체 중에는 인간 항체가 있고, 비-인간 참조 항체와 같은 참조 항체와 BCMA에 결합하기 위해 경쟁하는 것을 포함한다. 또한 CAR 또는 BCMA-결합 분자를 발현하는 유전자 조작된 세포 및 이의 용도, 예를 들어, 입양 세포 요법이 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61P 37/06 (2018.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/56 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

(72) 발명자

첸, 안

미국, 워싱턴 98109, 시애틀 스위트 1200 텍스터
애비뉴 노스 400

우, 레베카

미국, 워싱턴 98109, 시애틀 스위트 1200 텍스터
애비뉴 노스 400

하우스킨스, 콜린

미국, 워싱턴 98109, 시애틀 스위트 1200 텍스터
애비뉴 노스 400

파즈마니, 크사바

미국, 워싱턴 98109, 시애틀 스위트 1200 텍스터
애비뉴 노스 400

두타-시몬스, 주이

미국, 워싱턴 98109, 시애틀 스위트 1200 텍스터
애비뉴 노스 400

해링턴, 김벌리

미국, 워싱턴 98109, 시애틀 스위트 1200 텍스터
애비뉴 노스 400

명세서

청구범위

청구항 1

서열 번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택된 V_H 영역 아미노산 서열과 적어도 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % 또는 99% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변(V_H) 영역; 및 서열 번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 어느 하나로부터 선택된 V_L 영역의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변(V_L) 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 110, 256 및 519 중 어느 하나로부터 선택된 V_H 영역 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 V_H 영역; 및 서열번호 47, 51, 194 및 416 중 어느 하나로부터 선택된 V_L 영역 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 V_L 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 115의 V_H 영역 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 V_H 영역; 및 서열번호 536의 V_L 영역 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 V_L 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 4

서열 번호:110 및 116에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역 ;
 서열 번호:111 및 117에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
 서열 번호:110 및 118에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
 서열 번호:110 및 119에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
 서열 번호:110 및 120에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
 서열 번호:110 및 121에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
 서열 번호:110 및 122에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
 서열 번호:110 및 123에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
 서열 번호:112 및 124에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
 서열 번호:113 및 125에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
 서열 번호:114 및 126에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
 서열 번호:115 및 127에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
 서열 번호:247 및 257에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;

[illegible]

서열 번호:110 및 553에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;

서열 번호:110 및 118에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;

서열 번호:533 및 554에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;

서열 번호: 115 및 555에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;

서열 번호: 524 및 556에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 또는

서열 번호: 519 및 557에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은,

서열 번호:110 및 116에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;

서열 번호:110 및 120에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;

서열 번호:256 및 267에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 또는

서열 번호: 519 및 535에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은, 서열 번호: 115 및 536에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역을 포함하는 것인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 7

중쇄 가변 (V_H) 영역은 comprising 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하고, 여기서 상기 CDR-H1은 서열번호 1-3 및 140-144 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것; 상기 CDR-H2는 서열번호 4-6, 145-148 및 372-374 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것; 및 상기 CDR-H3은 서열번호 7-11, 149-157, 279-287 및 376-378 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산을 포함하는 것; 및

경쇄 가변 (V_L) 영역은 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하고, 여기에서: 상기 CDR-L1은 서열번호 26-36, 174-178, 380-392 및 394-398 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L2는 서열번호 : 37-46, 179-183, 399-409 및 411-414 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것; 및 상기 CDR-L3 은 서열 번호:47-58, 184-194, 415-427 및 429-433 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 선택하여 포함하는 것인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 8

상기 CDR-H1은 서열번호 1 및 2 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것; 상기 CDR-H2 는 서열번호 4 및 5 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것; 및 상기 CDR-H3는 서열번호 7 및 157 중 어느하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것; 및

상기 CDR-L1 은 서열 번호: 26, 30, 178 및 380 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것; 상기 CDR-L2는 서열 번호: 37, 39, 183 또는 400 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것; 및 상기 CDR-L3 는 서열 번호: 47, 51, 194 및 416 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 9

제 7항에 있어서,

상기 CDR-H1는 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 것; 상기 CDR-H2 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 것; 및 상기 CDR-H3는 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 것; 및

상기 CDR-L1 은 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 것; 상기 CDR-L2는 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 것; 및 상기 CDR-L3는 서열번호 421의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 10

중쇄 가변 (V_H) 영역 및 경쇄 가변 (V_L) 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서,

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 1, 4 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 26, 37, 및 47의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 2, 5, 및 8의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 27, 38, 및 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 1, 4, 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 28, 39, 및 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 1, 4, 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 :29, 40, 및 50의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 1, 4, 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 : 30, 39, 및 51의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 1, 4, 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 31, 41, 및 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 1, 4, 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 32, 42, 및 53의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것 ;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 1, 4, 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 30, 39, 및 54의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 2, 5, 및 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 33, 43, 및 55의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 2, 5, 및 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 33, 44, 및 56의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 3, 6, 및 11의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 35, 45, 및 57의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포

합하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 2, 5, 및 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 36, 46, 및 58의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 140, 145, 및 149의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 174, 179, 및 184의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 141, 145, 및 149의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 174, 179, 및 185의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것 ;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 141, 145, 및 150의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 174, 179, 및 186의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 142 146, 및 151의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 174, 179, 및 187의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 2, 5, 및 152의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 175, 180, 및 188의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 143, 147, 및 153의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 174, 179, 및 189의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 144, 148, 및 154의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 176, 181, 및 190의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것 ;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 3, 6, 및 155의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 177, 182, 및 191,의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것 ;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 2, 5, 및 156의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 174, 179, 및 192,의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 2, 5, 및 157의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 178, 183, 및 193,의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 2, 5, 및 157의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 178, 183, 및 194의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것 ;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 2, 6, 및 376의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하

고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 30, 399, 및 415,의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 1, 4, 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 380, 400, 및 416,의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 2, 5, 및 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 33, 43, 및 421의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것 ;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 3, 6, 및 155의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 177, 182, 및 191의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것 ;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 3, 372, 및 376의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 381, 401, 및 417의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것 ;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 3, 6, 및 376의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 382, 402, 및 418의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 3, 6, 및 377의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 383, 403, 및 419의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 1, 4, 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 384, 39, 및 54의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 :2, 5, 및 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 385, 180, 및 58의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것 ;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 2, 373, 및 152의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 :175, 180, 및 188의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것 ;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 3, 6, 및 11의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 : 386, 404, 및 420의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 2, 5, 및 378의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 : :33, 43, 및 421의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것 ;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 2, 5, 및 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 387, 405, 및 422의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 2, 5, 및 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 388, 406, 및 423의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 2, 5, 및 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 388, 407, 및 424의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것 ;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 3, 6, 및 376의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 389, 408, 및 425의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 2, 5, 및 157의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 390, 183, 및 193의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것 ;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 2, 374, 및 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 391, 409, 및 426의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 1, 4, 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 392, 40, 및 427의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것 ;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 1, 4, 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 394, 39, 및 429의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것 ;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 1, 4, 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 395, 411, 및 430의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것 ;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 1, 4, 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 28, 39, 및 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것 ;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 2, 5 및 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 396, 412, 및 431의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 2, 5 및 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 396, 412, 및 58의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 2, 5 및 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 397, 413, 및 432의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것; 또는

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 1, 4, 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 398, 414, 및 433의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및

CDR-L3 을 포함하는 것인 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 11

제 10항에 있어서,

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 1, 4, 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 :26, 37, 및 47의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 1, 4, 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 : 30, 39, 및 51의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 :2, 5, 및 157의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 178, 183, 및 194의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것 ; 또는

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 1, 4, 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 380, 400, 및 416의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것인, 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 12

제 10항에 있어서,

상기 V_H 영역은 각각 서열번호 2, 5, 및 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3를 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 33, 43, 및 421의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함하는 것인, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 13

서열 번호:110-115, 247-256, 518-531 및 533중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역1 (CDR-H1), CDR-H2, 및 CDR-H3; 및/또는

서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 14

제 13항에 있어서,

상기 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3는 서열 번호 110, 256 및 519중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 것; 및

상기 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), CDR-L2, 및 CDR-L3는 서열번호 116, 120, 267 및 535 중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 것인 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 15

제13항에 있어서,

상기 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3는 서열 번호 115의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H1, CDR-H2, 및

CDR-H3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 것; 및

상기 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), CDR-L2, 및 CDR-L3는 서열번호 536의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 것인 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 16

중쇄 가변(V_H)영역 및 경쇄 가변(V_L) 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서,

상기 V_H 영역은 서열번호 110의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하는 것, 및 상기 V_L 영역은 서열번호 116의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3이거나 이를 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 서열번호 117의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하는 것, 및 상기 V_L 영역은 서열번호 117의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3이거나 이를 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 서열번호 110의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하는 것, 및 상기 V_L 영역은 서열번호 118의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3이거나 이를 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 서열번호 110의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하는 것, 및 상기 V_L 영역은 서열번호 119의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3이거나 이를 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 서열번호 110의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하는 것, 및 상기 V_L 영역은 서열번호 120의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3이거나 이를 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 서열번호 110의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하는 것, 및 상기 V_L 영역은 서열번호 121의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3이거나 이를 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 서열번호 110의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하는 것, 및 상기 V_L 영역은 서열번호 122의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3이거나 이를 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 서열번호 110의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하는 것, 및 상기 V_L 영역은 서열번호 123의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3이거나 이를 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 서열번호 112의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하는 것, 및 상기 V_L 영역은 서열번호 124의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3이거나 이를 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 서열번호 113의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하는 것, 및 상기 V_L 영역은 서열번호 125의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3이거나 이를 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 서열번호 114의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하는 것, 및 상기 V_L 영역은 서열번호 126의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3이거나 이를 포함하는 것;

청구항 17

제 16항에 있어서,

상기 V_H 영역은 서열번호 110의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하는 것, 및 상기 V_L 영역은 서열번호 116의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3이거나 이를 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 서열번호 110의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하는 것, 및 상기 V_L 영역은 서열번호 120의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3이거나 이를 포함하는 것;

상기 V_H 영역은 서열번호 256의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하는 것, 및 상기 V_L 영역은 서열번호 267의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3이거나 이를 포함하는 것; 또는

상기 V_H 영역은 서열번호 519의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하는 것, 및 상기 V_L 영역은 서열번호 535의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3이거나 이를 포함하는 것인 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 18

제 16항에 있어서,

상기 V_H 영역은 서열번호 115의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하는 것, 및 상기 V_L 영역은 서열번호 536의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3이거나 이를 포함하는 것인 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 19

제 1항, 제4항, 제7항, 제10항, 제13항 및 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 116의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 111 및 117의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 118의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 119의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 120의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 121의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 122의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 123의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 112 및 124의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 113 및 125의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 114 및 126의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 115 및 127의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 247 및 257의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 248 및 258의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 249 및 259의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 250 및 260의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 251 및 261의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 252 및 262의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 253 및 263의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 254 및 264의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 255 및 265의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 256 및 266의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 256 및 267의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 518 및 534의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 519 및 535의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 115 및 536의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 520 및 264의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 521 및 537의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 522 및 538의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 523 및 539의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 519 및 540의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 524 및 541의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 525 및 261의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 526 및 542의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 527 및 543의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 528 및 544의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 529 및 545의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 528 및 546의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 522 및 547의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 256 및 548의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 530 및 549의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 531 및 550의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 519 및 522의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 553의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 118의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 553 및 554의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 115 및 555의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 524 및 556의 아미노산 서열을 포함하는 것; 또는

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 519 및 557의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 20

제1항, 제2항, 제4항, 제5항, 제7항, 제8항, 제10항, 제11항, 제13항, 제14항, 제16항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 116의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 120의 아미노산 서열을 포함하는 것;

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 256 및 267의 아미노산 서열을 포함하는 것; 또는

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 519 및 535의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 21

제1항, 제3항, 제4항, 제6항, 제7항, 제9항, 제10항, 제12항, 제13항, 제15항, 제16항 및 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 115 및 536의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 항원-결합 단편은 BCMA 단백질에 특이적으로 결합하는 것인, 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 23

제22항에 있어서,

상기 BCMA 단백질은 인간 BCMA 단백질, 마우스 BCMA 단백질 또는 비-인간 BCMA 단백질인 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서,

상기 BCMA 단백질은 인간 BCMA 단백질인 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 항원-결합 단편은 추가적으로 마우스 BCMA 또는 비-인간 BCMA에 특이적으로 결합하는 것인 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 26

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 인간 BCMA 단백질은 서열번호 367 또는 368의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 항원-결합 단편은 인간인 것인, 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 인간 항체인 것인, 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서,

상기 항체 또는 항원-결합 단편은 중쇄 가변 (V_H) 영역을 포함하고, 상기 V_H 영역은 생식선 뉴클레오티드 인간 중쇄 V 세그먼트에 의해 암호화되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100 %의 서열 동일성을 가지는 부분, 생식선 뉴클레오티드 인간 중쇄 D 세그먼트에 의해 암호화되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100 %의 서열 동일성을 가지는 부분, 및/또는 생식선 뉴클레오티드 인간 중쇄 J 세그먼트에 의해 암호화되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100 %의 서열 동일성을 가지는 부분을 포함하는 것; 및/또는

상기 항체 또는 항원-결합 단편은 경쇄 가변 (V_L) 영역을 포함하고, 상기 V_L 영역은 생식선 뉴클레오티드 인간 카파 또는 람다 V 세그먼트에 의해 암호화되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100 %의 서열 동일성을 가지는 부분, 및/또는 생식선 뉴클레오티드 인간 카파 또는 람다 J 세그먼트에 의해 암호화되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100 %의 서열 동일성을 가지는 부분을 포함하는 것인, 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 CDR-H1 및/또는 CDR-H2은 생식선 뉴클레오티드 인간 중쇄 V 세그먼트에 의해 암호화되는 서열 내에서, CDR-H1 및/또는 CDR-H2 각각의 아미노산 서열과 비교하여 100% 동일 또는 하나 이상의 아미노산 차이를 포함하지 않는 서열을 포함하는 것, 및/또는

상기 CDR-L1 및/또는 CDR-L2은 생식선 뉴클레오티드 인간 카파 또는 람다 V 세그먼트에 의해 암호화되는 서열 내에서 CDR-L1 및/또는 CDR-L2 각각의 아미노산 서열과 비교하여 100% 동일 또는 하나 이상의 아미노산 차이를 포함하지 않는 서열을 포함하는 것인, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 항원-결합 단편은 재조합인 것인, 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 항원-결합 단편은 단일클론인 것인, 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 항체 또는 항원-결합 단편은 항원-결합 단편인 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 항체 또는 항원-결합 단편은 단일 사슬 단편인 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 V_H 영역은 V_L 영역에 대한 아미노-말단인 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 36

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 V_H 영역은 V_L 영역에 대한 카복시-말단인 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,
가요성 링커에 의해 연결된 항체 V_H 및 V_L 영역을 포함하는 단편인, 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 38

제33항, 제34항 및 제37항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 단편은 scFv를 포함하는 것인, 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 39

제38항에 있어서,
상기 scFv는 GGGSGGGSGGGGS (서열번호 361)인 아미노산 서열을 포함하는 링커를 포함하는 것인, 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 40

제38항 또는 제39항에 있어서,
상기 scFv는 서열번호 128-139, 268-278, 558-576 및 578-583 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 서열번호 128-139, 268-278, 558-576 및 578-583 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열에 대하여 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 41

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 scFv는 서열번호 128, 132, 278 및 502 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 서열번호 128, 132, 278 및 502 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 42

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 scFv는 서열번호 560의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 서열번호 560의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 항원-결합 단편은 면역글로불린 불변 영역의 적어도 한 부분을 추가로 포함하는 것인, 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 44

제43항에 있어서,

상기 면역글로불린 불변 영역의 부분은 힌지 영역의 적어도 한 부분을 포함하는 것인, 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 45

제44항에 있어서,

상기 면역글로불린 불변 영역의 부분은 Fc 영역을 포함하는 것인, 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 46

제45항에 있어서,

상기 Fc 영역은 인간 IgG의 Fc 영역인 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 47

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하는 단일 사슬 세포-표면 단백질.

청구항 48

서열 번호 128-139, 268-278, 558-576 및 578-583 중 어느 하나로부터 선택된 scFv 아미노산 서열을 포함하는 단일 사슬 세포 표면 단백질.

청구항 49

제48항에 있어서,

상기 scFv는 서열번호 128, 132, 278 및 502 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인 단일 사슬 세포 표면 단백질.

청구항 50

제48항에 있어서,

상기 scFv는 서열번호 560의 아미노산 서열을 포함하는 것인 단일 사슬 세포 표면 단백질.

청구항 51

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항의 항체 또는 항원-결합 단편 및 이중 분자 또는 모이어티를 포함하는 접합체.

청구항 52

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항의 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하는 세포외 부분 및 세포 내 신호전달 영역을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR).

청구항 53

제52항에 있어서,

상기 항체 또는 항원-결합 단편은 scFv 를 포함하고, 세포 내 신호전달 영역은 세포 내 신호전달 도메인을 포함하는 것인 키메라 항원 수용체.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 세포 내 신호전달 도메인은 1차 신호전달 도메인, T 세포에서 1차 활성화 신호를 유도할 수 있는 신호전달 도메인, T 세포 수용체(TCR) 성분의 신호전달 도메인, 및/또는 면역 수용체 티로신 -기반 활성화 모티프(ITAM) 이거나 이를 포함하는 것인, 키메라 항원 수용체.

청구항 55

제54항에 있어서,

상기 세포 내 신호전달 도메인은 CD3 사슬의 세포 내 신호전달 도메인, 임의적으로 CD3-제타(CD3 ζ) 사슬, 또는 이의 신호전달 부분, 임의적으로 인간 CD3 ζ 또는 이의 신호 전달 부위이거나 이를 포함하는 키메라 항원 수용체.

청구항 56

제52항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 키메라 항원 수용체는 세포 외 도메인과 세포 내 신호 전달 영역 사이에 배치된 막 관통 도메인을 추가로 포함하는 것인, 키메라 항원 수용체.

청구항 57

제56항에 있어서,

상기 막 관통 도메인은 CD28, 임의적으로 인간 CD28의 막 관통 부위를 포함하는 것인, 키메라 항원 수용체.

청구항 58

제52항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포 내 신호 전달 영역은 동시 자극 신호 전달 도메인을 포함하는 것인, 키메라 항원 수용체.

청구항 59

제58항에 있어서,

상기 동시자극 신호전달 도메인은 T 세포 동시자극 분자 또는 이의 신호 전달 부위의 세포 내 신호전달 도메인을 포함하는 것인 키메라 항원 수용체.

청구항 60

제58항 또는 제59항에 있어서,

상기 동시 자극 신호 도메인은 CD28, 4-1BB 또는 ICOS, 또는 이의 신호 전달 부위의 세포 내 신호 전달 도메인을 포함하는 것인, 키메라 항원 수용체.

청구항 61

제 58항 내지 제 60항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 동시 자극 신호 도메인은 4-1BB , 임의적으로 인간 4-1BB 의 세포 내 신호 전달 도메인을 포함하는 것인, 키메라 항원 수용체.

청구항 62

제58항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 동시 자극 신호 도메인은 막 관통 도메인과 세포 내 신호 전달 도메인 사이에 존재하는 것인, 키메라 항원

수용체.

청구항 63

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항의 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 제47항 내지 제50항 중 어느 한 항의 단일 사슬 세포 표면 단백질 또는 제52항 내지 제62항 중 어느 한 항의 키메라 항원 수용체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.

청구항 64

제63항에 있어서,

GM-CSF 신호 서열, CD8 신호 서열, Ig 카파 신호 서열 또는 CD33 신호 서열을 추가로 포함하는 폴리뉴클레오타이드.

청구항 65

제63항 또는 제64항의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터.

청구항 66

제65항에 있어서,

상기 벡터는 발현 벡터인 벡터.

청구항 67

제65항 또는 66항에 있어서,

상기 벡터는 바이러스 벡터인 벡터.

청구항 68

제67항에 있어서,

상기 바이러스 벡터는 레트로바이러스 벡터인 벡터.

청구항 69

제67항 또는 제68항에 있어서,

상기 바이러스 벡터는 렌티바이러스 벡터인 벡터.

청구항 70

제69항에 있어서,

상기 렌티바이러스 벡터는 HIV-1으로부터 유래된 것인 벡터.

청구항 71

제65항 내지 제70항 중 어느 한 항의 벡터를 포함하는 조작된 세포.

청구항 72

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항의 항체 또는 항원-결합 단편 또는 제51항의 접합체를 포함하는 수용체; 제47항 내지 제50항 중 어느 한 항의 단일 사슬 세포 표면 단백질; 또는 제52항 내지 제62항 중 어느 한 항의 키메라 항원 수용체를 포함하는 조작된 세포.

청구항 73

제71항 또는 제 72항에 있어서,

상기 조작된 세포는 T 세포인 조작된 세포.

청구항 74

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항의 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 제51항의 집합체, 제47항 내지 제50항의 단일 사슬 세포 표면 단백질, 제52항 내지 제62항 중 어느 한 항의 키메라 항원 수용체, 또는 제71항 내지 제73항 중 어느 한 항의 조작된 세포를 포함하는 조성물.

청구항 75

제 74항에 있어서,

약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가적으로 포함하는 것인, 조성물.

청구항 76

청구항 제74항 또는 제75항의 조성물을 BCMA와 관련된 질병 또는 장애를 갖는 개체에 투여하는 것을 포함하는 치료 방법..

청구항 77

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항의 항체 또는 항원-결합 단편, 제51항의 집합체, 제 47항 내지 제50항 중 어느 한 항의 단일 사슬 세포 표면 단백질, 제52항 내지 제62항 중 어느 한 항의 키메라 항원 수용체, 또는 제71항 내지 제73항 중 어느 한 항의 세포를 BCMA와 관련된 질병 또는 장애를 갖는 개체에 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

청구항 78

BCMA와 관련된 질병 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 제74항 또는 제75항의 조성물.

청구항 79

BCMA와 관련된 질병 또는 장애를 치료하기 위한 약제를 제조하기 위한 제74항 또는 제75항의 조성물의 용도.

청구항 80

BCMA와 관련된 질병 또는 장애의 치료를 위한 제 74 항 또는 제 75 항의 조성물의 용도.

청구항 81

제 76 항 내지 제 80 항 중 어느 한 항에 있어서,

BCMA와 관련된 질병 또는 장애가 BCMA 발현과 관련된 방법, 사용을 위한 조성물 또는 용도.

청구항 82

제 76 항 내지 제 81 항 중 어느 한 항에 있어서,

BCMA와 관련된 질병 또는 장애가 B 세포 관련 장애인 방법, 사용을 위한 조성물 또는 용도.

청구항 83

제 76 항 내지 제 82 항 중 어느 한 항에 있어서,

BCMA와 관련된 질병 또는 장애가 자가 면역 질환 또는 장애인 방법, 사용을 위한 조성물 또는 용도.

청구항 84

제 83항에 있어서,

상기 자가 면역 질환 또는 장애는 전신 홍반 루푸스(SLE), 루푸스 콩팥염(lupus nephritis), 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease), 류마티스 관절염 (예를 들어, 청소년 류마티스 관절염), ANCA 관련 혈관염, 특발성 혈소판 감소증 자반증(ITP), 혈전성 혈소판 감소증 자반증(TTP), 자가 면역 저혈소판증(autoimmune thrombocytopenia), 샤가스병(Chagas' disease), 그레이브스병(Grave's disease), 베게너 육아 종증, 결절성 다발성 동맥염(poly-arteritis nodosa), 쇼그렌 증후군, 심상성천포창(pemphigus vulgaris), 피부경화증

(scleroderma), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 건선(psoriasis), IgA 신병증(IgA nephropathy), IgM 다발 신경 병증(IgM polyneuropathies), 혈관염, 당뇨병(diabetes mellitus), 레이노 증후군(Reynaud's syndrome), 항 인지질 증후군(anti-phospholipid syndrome), 굿패스처 질병(Goodpasture's disease), 가와사키 병(Kawasaki disease), 자가면역성용혈성빈혈(autoimmune hemolytic anemia), 중증 근무력증(myasthenia gravis) 또는 진행성 사구체 신염(progressive glomerulonephritis)인 방법, 사용을 위한 조성물 또는 용도.

청구항 85

제 76 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 BCMA와 관련된 질병 또는 장애는 암인 방법, 사용을 위한 조성물 또는 용도.

청구항 86

제85항에 있어서,
상기 암은 BCMA-발현 암인 방법, 사용을 위한 조성물 또는 용도.

청구항 87

제85항 또는 제86항에 있어서,
상기 암은 B 세포 악성 종양인 방법, 사용을 위한 조성물 또는 용도.

청구항 88

제85항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 암은 림프종, 백혈병 또는 혈장 세포 악성 종양인 방법, 사용을 위한 조성물 또는 용도.

청구항 89

제88항에 있어서,
상기 림프종은 버킷 림프종 (예 : 풍토성 버킷 림프종 또는 산발성 버킷 림프종), 비-호지킨 림프종 (NHL), 호지킨 림프종, 발텐스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstrom macroglobulinemia), 소포림프종(follicular lymphoma), 작은 비-절단 세포 림프종(small non-cleaved cell lymphoma), 점막-관련 림프 조직 림프종(mucosa-associated lymphatic tissue lymphoma), 변연부 림프종(marginal zone lymphoma), 비장 림프종(splenic lymphoma), 결절 단핵구 B 세포 림프종(nodal monocytoid B cell lymphoma), 면역아세포 림프종(immunoblastic lymphoma), 대세포 림프종, 확산 혼합 세포 림프종(diffuse mixed cell lymphoma), 폐 B 세포 혈관 중심 림프종(pulmonary B cell angiocentric lymphoma), 소림프구 림프종, 원발성 종격동 B 세포 림프종(primary mediastinal B cell lymphoma), 림프형질세포성림프종(LPL) 또는 외투세포림프종(MCL)인 방법, 사용을 위한 조성물 또는 용도

청구항 90

제 88항에 있어서,
상기 백혈병은 만성 림프구 백혈병(CLL), 형질세포 백혈병 또는 급성 림프구성 백혈병 (ALL)인 방법, 사용을 위한 조성물 또는 용도.

청구항 91

제88항에 있어서,
상기 혈장 세포 악성 종양은 다발성 골수종 또는 형질세포종인 방법, 사용을 위한 조성물 또는 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 11월 1일 출원된 미국 임시 출원 62/580,431, “세포 성숙 항원에 특이적인 항체 및 키메라 항원 수용체” 및 2017년 12월 8일 출원된 미국 임시 출원 62/596,772, “세포 성숙 항원에 특이적인 항체 및 키메라 항원 수용체 “에 대하여 우선권을 주장하며, 상기 특허는 그 전체가 본 명세서에 참조 문헌으로 포함된다.

[0003] 서열 목록의 참조에 의한 포함

[0004] 본 출원은 전자적 형식의 서열 목록과 함께 출원된다. 상기 서열 목록은 2018 년 11 월 1 일에 생성된 735042004340SeqList.txt라는 파일로 제공되며 크기는 373 kilobytes이다. 상기 서열 목록의 전자적 형태의 정보는 그 전체가 참고로 포함된다.

[0005] 기술 분야

[0006] 본 발명은 일 측면에서 BCMA-결합 분자, 특히 항체 단편을 포함하는 항-BCMA 항체에 관한 것이다. 본 발명은 나아가 이러한 항체를 포함하는 키메라 항원 수용체(CARs)를 포함하여 상기 항체를 함유하는 재조합 수용체에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 수용체 및 항체를 발현하는 유전자 조작된 세포 및 이의 입양 세포 요법의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] B-세포 성숙 항원 (BCMA)은 성숙한 B 림프구에서 발현되는 막 관통성 유형 III 단백질이다. BCMA를 그의 리간드, TNF 패밀리카(BAFF) 및 증식 유도 리간드(APRIL)의 B 세포 활성화제에 결합하면, 친-생존 세포 신호는 혈장 세포 생존에 필요한 것으로 밝혀진 B 세포로 전달된다. BCMA의 발현은 암, 자가 면역 장애 및 전염병을 포함한 여러 질병과 관련이 있다. 암을 포함한 다양한 질병과 증상에서의 BCMA의 역할로 인하여 BCMA는 치료의 타겟이 된다. 항-BCMA 항체 및 항-BCMA 항체 부분을 함유하는 키메라 항원 수용체 및 이러한 키메라 항원 수용체를 발현하는 세포를 포함하는 다양한 BCMA-결합 분자가 이용 가능하다. 개선된 BCMA-결합 분자 및 조작된 BCMA-표적화 세포가 필요하다. 예를 들어, 면역 원성이 감소된 분자 및 세포, 및 BCMA에 특이적으로 결합하는 항체 단편 및 입양 세포 요법에 사용하기 위해 이러한 인간 항체를 발현하는 키메라 수용체를 포함하는 완전 인간 항체가 필요하다. 이러한 요구를 충족시키는 실시예들이 본원에 제공된다.

발명의 내용

[0008] 본원에서는 BCMA-결합 분자가 제공되며, 이는 항 BCMA 항체와 같은 폴리펩타이드, 단일 도메인 항체(예를 들어, V_H 영역 단독), scFv 단편을 포함하는 단일쇄 항체 단편과 같은 항원-결합 항체 단편, 그리고 융합 단백질, 수용체, 예를 들어 항원 인식 부위로서 항체를 함유하는 키메라 항원 수용체(CARs)와 같은 키메라 수용체를 포함하는 재조합 수용체를 함유한 상기 항체를 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시 양태에서, 상기 항체는 scFv를 포함하는 인간 단일쇄 항체 단편과 같은 인간 항체이다.

[0009] 본원에서는 인간 BCMA와 같이 BCMA에 특이적으로 결합하는 것을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공된다. 일부 실시 양태에서, 항체는 본 명세서에 기술된 임의의 중쇄 CDR (즉, CDR-H1, CDR-H2 및 / 또는 CDR-H3) 및 경쇄 CDR (즉, CDR-L1, CDR- L2 및 / 또는 CDR-L3)을 비롯한 특정 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다. 일부 실시예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 중쇄 가변 (V_H) 영역을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 V_H 영역 및 경쇄 가변 (V_L) 영역을 포함한다.

[0010] 일부 실시예들에서, 본원에서는 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 제공되며, 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 7-11, 149-157, 279-287 및 376-378 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보적 결합 부위 3(CDR-H3)을 포함하는 V_H 영역, 또는 서열 번호 : 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 V_H 영역 내에 포함하는 것을 포함한다.

[0011] 일부 측면에서 본 발명은 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하며, 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택된 V_H 영역의 아미노산 서열과 최소한 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 상동성을 가진다.

[0012] 상기 실시예들 중 일부에서, V_H 영역은 아미노산 서열 X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (서열번호 355)을 포함하는

CDR-H3를 포함하며, 상기 X_1 은 A, D, E, G, L, V 또는 W; X_2 는 A, D, G, L, P, Q 또는 S; X_3 는 A, D, G, L 또는 Y; X_4 는 D, G, P, R, S, V, Y 또는 null; X_5 는 D, I, P, S, T, Y 또는 null; X_6 는 A, G, I, S, T, V, Y 또는 null; X_7 은 A, D, E, F, L, P, S, Y 또는 null; X_8 은 P, Q, T, Y 또는 null; X_9 은 D, G, R, Y 또는 null; X_{10} 은 A, F, Y 또는 null; X_{11} 은 D, F 또는 null; X_{12} 는 F 또는 null; X_{13} 은 D, T 또는 Y; 그리고 X_{14} 는 I, L, N, V 또는 Y이다.

[0013] 상기 실시예들 중 일부에서, V_H 영역 내에 서열번호 7-11, 149-157, 279-287 및 376-378로부터 선택된 어느 하나의 아미노산 서열을 함유한 CDR-H3를 포함하거나, 또는 V_H 영역 내에 서열 번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나의 아미노산 서열을 함유한 CDR-H3를 포함한다.

[0014] 상기 실시예들 중 일부에서, V_H 영역은 $X_1X_2X_3MX_4$ (서열번호 353) X_1 은 D 또는 S; X_2 는 Y 또는 S; X_3 는 A, G, W, 또는 Y; 및 X_4 는 H, Q, 또는 S 인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1); 및/또는 $X_1IX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}YX_{12}$ X_{13} X_{14} X_{15} X_{16} X_{17} (서열번호 354) X_1 은 F, G, H, V, W 또는 Y; X_2 는 N, R, S 또는 V; X_3 는 P, Q, S, V, W 또는 Y; X_4 는 K 또는 null; X_5 는 A 또는 null; X_6 는 D, G, N, S, 또는 Y; X_7 는 G 또는 S; X_8 은 G 또는 S; X_9 는 E, G, N, T 또는 S; X_{10} 는 I, K, 또는 T; X_{11} 는 E, G, N 또는 Y; X_{12} 는 A 또는 V; X_{13} 는 A, D 또는 Q; X_{14} 는 K 또는 S; X_{15} 는 F 또는 V; X_{16} 는 K 또는 Q; 그리고 X_{17} 는 E 또는 G인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2) 을 포함한다.

[0015] 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 V_H 영역은 서열번호 1-3 및 140-144 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1; 및/또는 서열번호 4-6, 145-148 및 372-374 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2를 포함한다.

[0016] 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 V_H 영역은 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열내에 함유된 CDR-H1; 및/또는 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열에 함유된 CDR-H2를 포함한다.

[0017] 일부 실시예들에서, 서열 번호 1 내지 3 및 140-144 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1 또는 서열 번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 함유된 CDR-H1; 서열번호 4-6, 145-148 및 372-374 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 또는 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택된 V_H 영역 내에 포함 된 CDR-H2; 서열번호 7-11, 149-157, 279-287 및 376-378 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3 또는 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택된 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함 된 CDR-H3을 포함하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 본원에 제공된다

[0018] 상기 실시예들 중 일부에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 함유한 V_H 영역을 포함하며, CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3은 각각 서열번호 1, 4 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3은 각각 서열번호 2, 5 및 8의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3은 각각 서열번호 2, 5 및 9의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3은 각각 서열번호 2, 5 및 10의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3은 각각 서열번호 3, 6 및 11을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3은 각각 서열번호 140, 145 및 149의 아미노산을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3은 각각 서열번호 141, 145 및 149의 아미노산을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3은 각각 서열번호 141, 145 및 150의 아미노산을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3은 각각 서열번호 142, 146 및 151의 아미노산을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3은 각각 서열번호 2, 5 및 152의 아미노산을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3은 각각 서열번호 143, 147 및 153의 아미노산을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3은 각각 서열번호 144, 148 및 154의 아미노산을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3은 각각 서열번호 3, 6 및 155의 아미노산을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3은 각각 서열번호 2, 5 및 156의 아미노산을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3은 각각 서열번호 2, 5 및 157의 아미노산을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3은 각각 서열번호 2, 6 및 376의 아미노산을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3은 각각 서열번호 3, 372 및 376의 아미노산을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3은 각각 서열번호

호 3, 6 및 376의 아미노산을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3은 각각 서열번호 3, 6 및 377의 아미노산을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3은 각각 서열번호 2, 373 및 152의 아미노산을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3은 각각 서열번호 2, 5 및 378의 아미노산을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3은 각각 서열번호 2, 374 및 9의 아미노산을 포함하는 것으로부터 선택된다.

[0019] 일부 실시예에서, CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3 각각을 함유한 V_H 영역을 포함하며, 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역의 아미노산 서열내에 포함된 상기 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 본원에 제공된다.

[0020] 상기 실시예 중 일부에서, V_H 영역은 서열 번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택된 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 구조 영역 1(FR1), FR2, FR3 및/또는 FR4에 각각 90 % 이상의 서열 동일성을 포함하는 FR1, FR2, FR3 및/또는 FR4를 포함한다. 일부 실시예에서, V_H 영역은 서열 번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택된 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 구조 영역1(FR1), FR2, FR3 및/또는 FR4에 각각 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 포함하는 FR1, FR2, FR3 및/또는 FR4 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, V_H 영역은 서열번호 59-63, 195-203 및 434-439 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 FR1; 서열번호 64-66 및 204-209 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 FR2; 서열 번호 : 67-69, 210-216, 441 및 443 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 FR3; 및/또는 서열 번호 70-71, 217-220, 444 및 445 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 FR4로부터 선택되는 FR1, FR2, FR3 및/또는 FR4.을 포함한다.

[0021] 상기 실시예들 중 일부에서, V_H 영역은 서열 번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0022] 상기 실시예들 중 일부에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 경쇄 가변 (V_L) 영역을 포함하지 않으며, 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR-L1), CDR-L2 및/또는 CDR-L3을 포함하지 않고, V_H 영역만을 포함하는 단일 도메인 항체 (sdAb) 이다. 일부 실시예에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 V_H 영역만을 포함하는 sdAb이다.

[0023] 상기 V_H 영역의 서열 중 임의의 것을 포함하는 항체 또는 단편의 일부 실시예에서, 항체 또는 단편은 V_L 영역을 추가로 포함한다. 이러한 일부 실시예에서, V_L 영역은 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역의 아미노산 서열에 대하여 적어도 90% 서열 상동성, 예컨대 서열 번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역의 아미노산 서열에 대하여 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%의 서열 상동성을 포함한다.

[0024] 상기 실시예들 중 일부에서, V_L 영역은 아미노산 서열 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$ (서열번호 358) 을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하며, 상기 X_1 은 A, C, G, H, I, Q 또는 S; X_2 는 A, Q, S 또는 V; X_3 는 S, W 또는 Y; X_4 는 D, F, G, H 또는 Y; X_5 는 D, G, M, R, S 또는 T; X_6 는 A, G, H, L, R, S, T 또는 Y; X_7 는 L, P, R, S 또는 null; X_8 는 D, G, N, R, S, T 또는 null; X_9 는 A, G, H, L, P 또는 null; X_{10} 는 F, S 또는 null; X_{11} 은 L, P, W 또는 Y; 및 X_{12} 는 S, T 또는 V 이다.

[0025] 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 V_L 영역은 서열번호 47-58, 184-194, 415-427 및 429-433 중 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나, 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-L3를 포함한다.

[0026] 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 V_L 영역은 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14} X_{15} X_{16} X_{17}$ (서열번호 356), 상기 X_1 은 G, K, R, S 또는 T; X_2 는 A, G 또는 S; X_3 는 G, N, S 또는 T; X_4 는 G, K, N, Q, R 또는 S; X_5 는 S 또는 null; X_6 는 D, N, V 또는 null; X_7 은 L, V 또는 null; X_8 은 H, S, Y 또는 null; X_9 은 S, T 또는 null; X_{10} 은 S 또는 null; X_{11} 는 D, G, I, N, S 또는 null; X_{12} 는 D, E, G, K, I, N 또는 null; X_{13} 은 F, G, K, N, R, S, Y 또는 null; X_{14} 는 D, K, N, T 또는 null; X_{15} 는 A, D, G, L, N, S, T 또는 Y; X_{16} 는 L 또는 V; X_{17} 는

A, H, N, Q 또는 S인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역1 (CDR-L1) 및/또는 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$ (서열 번호 357), 상기 X_1 는 A, D, E, N, S, V 또는 W; X_2 는 A, D, N, S 또는 V; X_3 는 A, D, H, I, N 또는 S; X_4 는 D, K, N, Q, R 또는 T; X_5 는 L, R 또는 V; X_6 는 A, E, P 또는 Q; 및 X_7 는 A, D, S 또는 T인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2(CDR-L2)을 포함한다.

[0027] 상기 실시예들 중 일부에서, V_L 영역은 서열번호 26-36, 174-178, 380-392 및 394-398 중 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1; 및/또는 서열번호 37-46, 179-183, 399-409 및 411-414 중 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2를 포함한다.

[0028] 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 V_L 영역은 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 하나로부터 선택되는 V_L 영역 내의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1; 및/또는 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 하나로부터 선택되는 V_L 영역 내의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 를 포함한다.

[0029] 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 V_L 영역은 서열번호 26-36, 174-178, 380-392 및 394-398 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1; 서열번호 37-46, 179-183, 399-409 및 411-414 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 서열번호 47-58, 184-194, 415-427 및 429-433 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다.

[0030] 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 함유한 V_L 영역을 포함하며, CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 26, 37 및 47의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 27, 38 및 48의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 28, 39 및 49의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 29, 40 및 50의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 30, 39 및 51의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 31, 41 및 52의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 32, 42 및 53의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 30, 39 및 54의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 33, 43 및 55의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 34, 44 및 56의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 35, 45 및 57의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 36, 46 및 58의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 174, 179 및 184의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 174, 179 및 185의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 174, 179 및 186의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 174, 179 및 187의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 175, 180 및 188의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 174, 179 및 189의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 176, 181 및 190의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 177, 182 및 191의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 174, 179 및 192의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 178, 183 및 193의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 178, 183 및 194의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 30, 399 및 415의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 380, 400 및 410의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 33, 43 및 421의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 381, 401 및 417의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 382, 402 및 418의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 383, 403 및 419의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 384, 39 및 54의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 385, 180, 및 58의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 175, 180, 및 188의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 386, 404, 및 420의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 387, 405, 및 422의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 388, 406, 및 423의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 388, 407, 및 424의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 389, 408, 및 425의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1,

CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 390, 183, 및 193의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 391, 409, 및 426의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 392, 40, 및 427의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 394, 39, 및 429의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 395, 411, 및 430의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 396, 412, 및 431의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 396, 412, 및 58의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 397, 413, 및 432의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 각각 서열번호 398, 414, 및 433의 아미노산 서열을 포함하는 것으로부터 선택된다.

[0031] 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 V_L 영역은 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 하나로부터 선택된 V_L 영역 아미노산 서열 내에 각각 포함되는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함한다.

[0032] 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 V_L 영역은 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 구조 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 90% 이상의 서열 동일성을 포함하는 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4를 포함한다. 일부 실시예에서, V_L 영역은 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 어느 하나로부터 선택된 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 구조 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 포함하는 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 V_H 영역은 서열번호 72-82, 221-227, 446-459 및 461-466 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 FR1; 서열번호 83-92, 228-232, 467-477 및 479-482 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 FR2; 서열번호 93-101, 233-242, 483-495 및 497-501 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 FR3; 및/또는 서열번호 102-109, 243-246, 502-506 및 508 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 FR4로부터 선택되는 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4를 포함한다.

[0033] 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 V_L 영역은 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.

[0034] 본원에서는 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 각각의 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3; 및/또는 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 각각의 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 제공된다.

[0035] 본원에서는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공되며, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열과 최소한 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 상동성을 가지는 중쇄 가변 영역(V_H); 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열과 최소한 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % 또는 99 % 서열 상동성을 가지는 경쇄 가변 영역(V_L)을 포함한다.

[0036] 실시예 중 일부에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 110, 256 및 519 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역의 아미노산 서열과 최소한 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 상동성을 가지는 V_H 영역; 및 서열번호 47, 51, 194 및 416 중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역의 아미노산 서열과 최소한 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 상동성을 가지는 V_L 영역을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 115의 V_H 영역 아미노산 서열과 최소한 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 상동성을 가지는 V_H 영역; 및 서열번호 536의 V_L 영역 아미노산 서열과 최소한 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 상동성을 가지는 V_L 영역을 포함한다.

[0037] 본원에서는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 (V_H) 영역을 포함하는

항체 또는 그의 항원-결합 단편이 제공된다 : 상기 CDR-H1은 서열번호 : 1-3 및 140-144 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; CDR-H2는 서열 번호 4-6, 145-148 및 372-374 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; CDR-H3은 서열 번호 7-11, 149-157, 279-287 및 376-378 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; 및 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 (V_L) 영역을 포함하며, 여기서 CDR-L1은 서열 번호 26-36, 174-178, 380-392 및 394-398 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; CDR-L2는 서열 번호 37-46, 179-183, 399-409 및 411-414 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; CDR-L3은 서열 번호 47-58, 184-194, 415-427 및 429-433 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0038] 일부 실시예들에서, 상기 CDR-H1은 서열번호 1 및 2 중에서 선택된 하나의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 CDR-H2는 서열번호 4 및 5 중에서 선택된 하나의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 CDR-H3는 서열번호 7 및 157 중에서 선택된 하나의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 CDR-L1은 서열번호 26, 30, 178 및 380 중에서 선택된 하나의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 CDR-L2는 서열번호 37, 39, 183 및 400 중에서 선택된 하나의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 CDR-L3는 서열번호 47, 51, 194 및 416 중에서 선택된 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 CDR-H1은 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 CDR-H2는 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 CDR-H3는 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 CDR-L1은 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 CDR-L2는 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 CDR-L3는 서열번호 421의 아미노산 서열을 포함한다.

[0039] 본원에서는 중쇄 가변(V_H) 영역 및 경쇄 가변(V_L) 영역을 포함하는 항체 또는 항원-결합 단편이 제공되며, 여기서 V_H 영역은 각각 서열번호1, 4, 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 26, 37 및 47의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것; V_H 영역은 각각 서열번호2, 5, 및 8의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 27, 38 및 48의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것; V_H 영역은 각각 서열번호1, 4, 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 28, 39 및 49의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것; V_H 영역은 각각 서열번호1, 4, 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 29, 40 및 50의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것; V_H 영역은 각각 서열번호1, 4, 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 30, 39 및 51의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것; V_H 영역은 각각 서열번호1, 4, 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 31, 41 및 52의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것; V_H 영역은 각각 서열번호1, 4, 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 32, 42 및 53의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것; V_H 영역은 각각 서열번호1, 4, 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 30, 39 및 54의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것; V_H 영역은 각각 서열번호2, 5, 및 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 33, 43 및 55의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것; V_H 영역은 각각 서열번호2, 5, 및 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 33, 44 및 56의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것; V_H 영역은 각각 서열번호3, 6, 및 11의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 35, 45 및 57의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것; V_H 영역은 각각 서열번호2, 5, 및 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 36, 46 및 58의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것; V_H 영역은 각각 서열번호140, 145, 및 149의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1,

[illegible]

CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것; 상기 V_H 영역은 각각 서열번호 2, 5 및 157의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 178, 183 및 194의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것; 또는 상기 V_H 영역은 각각 서열번호 1, 4 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하고, 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 380, 400 및 416의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 것이다. 일부 실시예들에서, 상기 V_H 영역은 각각 서열번호 2, 5 및 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하고 상기 V_L 영역은 각각 서열번호 33, 43 및 421의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함한다.

[0041] 본원에서는 중쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열이 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 553 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 함유된 각각의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3; 및/또는 경쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-L1), CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열이 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 함유된 각각의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3를 포함하는 항체 또는 항원-결합 단편이 제공된다.

[0042] 일부 실시예들에서, 상기 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3은 서열번호 110, 256 및 519 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3의 아미노산 서열; 및 경쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-L1), CDR-L2 및 CDR-L3은 서열번호 116, 120, 267 및 535 중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 함유된 각각의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3를 포함한다.

[0043] 일부 실시예들에서, 상기 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3 은 서열번호 115의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3의 아미노산 서열; 및 경쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-L1), CDR-L2 및 CDR-L3은 서열번호 536의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 함유된 각각의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3를 포함한다.

[0044] 본원에서는 중쇄 가변(V_H) 영역 및 경쇄 가변(V_L) 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공되며, 각각의 상기 V_H 영역은 서열번호 110의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하며, 상기 V_L 영역은 서열번호 116의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 영역은 서열번호 111의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하며, 상기 V_L 영역은 서열번호 117의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 영역은 서열번호 110의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하며, 상기 V_L 영역은 서열번호 118의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 영역은 서열번호 110의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하며, 상기 V_L 영역은 서열번호 119의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 영역은 서열번호 110의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하며, 상기 V_L 영역은 서열번호 120의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 영역은 서열번호 110의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하며, 상기 V_L 영역은 서열번호 121의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 영역은 서열번호 110의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하며, 상기 V_L 영역은 서열번호 122의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 영역은 서열번호 110의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하며, 상기 V_L 영역은 서열번호 123의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 영역은 서열번호 112의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하며, 상기 V_L 영역은 서열번호 124의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 영역은 서열번호 113의 V_H 영역 아미노

[illegible]

[illegible]

의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하며, 상기 VL 영역은 서열 번호 555의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 영역은 서열번호 524의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 556의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 또는 상기 V_H 영역은 서열번호 519의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하며, 상기 V_L 영역은 서열번호 557의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것이다.

[0045] 일부 실시예들에서, 상기 V_H 영역은 서열번호 110의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하며, 상기 V_L 영역은 서열번호 116의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 영역은 서열번호 110의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하며, 상기 V_L 영역은 서열번호 120의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 영역은 서열번호 256의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하며, 상기 V_L 영역은 서열번호 267의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 또는 상기 V_H 영역은 서열번호 519의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하며, 상기 V_L 영역은 서열번호 535의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것이다. 일부 실시예들에서, 각각의 상기 V_H 영역은 서열번호 115의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이거나 이를 포함하며, 상기 V_L 영역은 서열번호 536의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함한다.

[illegible]

노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 256 및 267과 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 518 및 534와 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 519 및 535와 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 115 및 536과 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 520 및 264과 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 521 및 537과 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 522 및 538과 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 523 및 539와 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 519 및 540과 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 524 및 541과 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 525 및 261과 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 526 및 542와 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 527 및 543과 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 528 및 544와 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 529 및 545와 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 528 및 546과 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 522 및 547과 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 256 및 548과 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 530 및 549와 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 531 및 550과 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 519 및 552와 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 110 및 553과 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 110 및 118과 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 533 및 554와 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 115 및 555와 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 524 및 556과 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 또는 서열번호 519 및 557과 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역이 제공된다.

[0047] 일부 실시예들에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 110 및 116과 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 110 및 120과 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 서열번호 256 및 267과 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 또는 서열번호 519 및 535와 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역을 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 115 및 536과 각각 적어도 90%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역을 포함한다.

[0048] 일부 실시예에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 상기 서열 목록과 적어도 또는 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성이 있는 V_H 영역 서열 및/또는 상기 서열 목록과 적어도 또는 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성이 있는 V_L 영역 서열을 포함한다.

[0049] 일부 실시예에서, 상기 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 116의 아미노산 서열을 포함하는 것; 상기 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 111 및 117의 아미노산 서열을 포함하는 것; 상기 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 118의 아미노산 서열을 포함하는 것; 상기 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 119의 아미노산 서열을 포

[illegible]

[0050] 일부 실시예들에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편의 상기 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 116의 아미노산 서열을 포함하는 것; 상기 항체 또는 항원-결합 단편의 상기 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 120의 아미노산 서열을 포함하는 것; 상기 항체 또는 항원-결합 단편의 상기 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 256 및 267의 아미노산 서열을 포함하는 것 또는 상기 항체 또는 항원-결합 단편의 상기 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 519 및 535의 아미노산 서열을 포함하는 것이다. 일부 실시예들에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편의 상기 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 115 및 536의 아미노산 서열을 포함한다.

- [0051] 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 BCMA 단백질에 특이적으로 결합한다. 일부 실시예에서, 상기 BCMA 단백질은 인간 BCMA 단백질, 마우스 BCMA 단백질, 또는 비 인간 영장류 BCMA 단백질이다. 일부 실시예에서, 상기 BCMA 단백질은 인간 BCMA 단백질이다. 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 마우스 BCMA 또는 비 인간 영장류 BCMA에 추가로 특이적으로 결합한다. 일부 실시예에서, 상기 인간 BCMA 단백질은 서열번호 367 또는 368의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0052] 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약0.1nM 내지 400nM, 또는 약 0.5nM 내지 200nM, 또는 약1nM 내지 100nM, 또는 약2nM 내지 50nM의 EC_{50} 을 갖는 BCMA 단백질에 대한 결합 친화도를 가지며; 또는 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 약 400 nM 미만, 약 300 nM 미만, 약 200 nM 미만, 약 200 nM 미만, 약 100 nM 미만, 약 50 nM 미만, 약 25 nM 미만 또는 약 5 nM 미만의 EC_{50} 을 갖는 BCMA 단백질에 대한 결합 친화도를 갖는다.
- [0053] 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편의 인간 BCMA 단백질에 대한 결합 친화도는 적어도 서열 번호 328, 329, 585 및/또는 586을 포함하는 항체의 인간 BCMA에 대한 결합 친화력만큼 높거나 실질적으로 높다. 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 서열 번호 328, 329, 585 및/또는 586의 아미노산 서열을 포함하는 항체로 인간 BCMA 단백질에 결합하기 위해 경쟁한다. 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 서열번호 328, 329, 585 및 586의 아미노산 서열을 포함하는 항체로서, 인간 BCMA 단백질과 동일하거나 중복되는 에피토프와 결합한다.
- [0054] 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 328, 329, 585 및/또는 586의 아미노산 서열을 포함하는 항체와 인간 BCMA 단백질에 결합하기 위하여 경쟁하지 않는다. 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 특히 서열번호 328, 329, 585 및/또는 586의 아미노산 서열을 포함하는 항체로서, 인간 BCMA 단백질의 다른 에피토프와 결합한다. 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 328, 329, 585 및/또는 586의 아미노산 서열을 포함하는 항체의 인간 BCMA 단백질에 대한 결합을 80% 또는 약 80% 이상 또는 90% 또는 약90% 이상 저해한다. 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 인간 BCMA 단백질은 서열번호 367 또는 368의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0055] 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 항체는 서열번호 328, 329, 585 및/또는 586의 아미노산 서열을 포함하는 항체 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 및/또는CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3서열과 적어도 90 %, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 상동성을 가지는 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및/또는 CDR-L3 서열을 포함하지 않는다. 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 항체는 서열번호 328의 아미노산 서열을 포함하는 항체 및/또는 서열번호 329의 아미노산 서열을 포함하는 항체 및/또는 서열번호 585의 아미노산 서열을 포함하는 항체, 및/또는 서열번호 586의 아미노산 서열을 포함하는 항체 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 및/또는 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 서열을 포함하지 않는다. 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 인간이다.
- [0056] 본원에서는 참조 항체에 의해 특이적으로 결합된 에피토프로서, 선택적으로 인간 BCMA 단백질인, BCMA 단백질의 동일 또는 중복되는 에피토프에 특이적으로 결합하는 인간 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공되며, 여기서 참조 항체는 서열번호 328, 329, 585 및/또는 586의 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 상기 인간 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 328, 329, 585 및 586의 아미노산 서열을 포함하는 항체 내에 포함된 경쇄 또는 중쇄 CDR과 구별되는 중쇄 또는 경쇄 CDR을 포함한다.
- [0057] 본원에서는 BCMA에 특이적으로 결합하고, 참조 항체와, 선택적으로 인간 BCMA인, BCMA에 결합하기 위해 경쟁하는 인간 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공되며, 상기 참조 항체는 서열번호 328, 329, 585 및/또는 586의 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 항원-결합 단편 또는 항체이고, 상기 인간 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 328, 329, 585 및 586의 아미노산 서열을 포함하는 항체 내에 포함된 중쇄 또는 경쇄 CDR과 구별되는 중쇄 또는 경쇄 CDR을 포함한다.
- [0058] 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 인간 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 V_H 영역을 포함하고, 상기 V_H 영역은 생식선 뉴클레오타이드 인간 중쇄 V 세그먼트에 의해 암호화되는 아미노산 서열과 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 상동성을 가지는 부분, 생식선 뉴클레오타이드 인간 중쇄 D 세그먼트에 의해 암호화되는 아미노산 서열과 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 상동성을 가지는 부분, 및/또는 생식선 뉴클레오타이드 인간 중쇄 J 세그먼트에 의해 암호화되는 아미노산 서열과 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 상동성을 가지는 영역을 포함하는 것; 및/또는 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 V_L 영역을 포함하

고, 상기 V_L 영역은 생식선 뉴클레오타이드 인간 카파 또는 람다 사슬 V 세그먼트에 의해 암호화된 아미노산 서열과 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 상동성을 가지는 영역, 및/또는 생식선 뉴클레오타이드 인간 카파 또는 람다 사슬 J 세그먼트에 의해 암호화되는 아미노산 서열과 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 상동성을 가지는 부분을 포함하는 것이다.

[0059] 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 인간 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 생식선 뉴클레오타이드 인간 중쇄 V 세그먼트에 의해 암호화된 서열 내 CDR-H1 및/또는 CDR-H2 각각의 아미노산 서열과 비교하여 100% 동일하거나 또는 하나 이하의 아미노산 차이를 갖는 서열을 포함하는 CDR-H1 및 또는 CDR-H2를 함유; 및/또는 생식선 뉴클레오타이드 인간 카파 또는 람다 V 세그먼트에 의해 암호화된 서열 내 CDR-L1 및/또는 CDR-L2 각각의 아미노산 서열과 비교하여 100% 동일하거나 또는 하나 이하의 아미노산 차이를 갖는 서열을 포함하는 CDR-L1 및/또는 CDR-L2를 함유한다.

[0060] 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 재조합이다. 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 모노클로날이다. 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 항원-결합 단편이다. 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 항원 또는 항원-결합 단편은 단일 사슬 단편이다.

[0061] 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 항체는 유연한 링커에 의해 결합된 V_H 및 V_L 영역을 포함하는 단편이다. 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 단편은 scFv 를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 scFv는 아미노산 서열 GGGSGGGSGGGSGGG (서열번호361)을 포함하는 링커를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 scFv는 서열번호 128-139, 268-278, 558-576 및 578-583중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열번호 128-139, 268-278, 558-576 및 578-583 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함한다.

[0062] 일부 실시예들에서, 상기 scFv는 서열번호 128, 132, 278 및 502 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열번호 128, 132, 278 및 502 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예들에서, 상기 scFv는 서열번호 560의 아미노산 서열, 또는 서열번호 560의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함한다.

[0063] 일부 실시예에서, 상기 수용체는 BCMA 와 동일하거나 또는 실질적으로 동일한 에피토프와 결합하거나, 또는 BCMA에 결합하기 위하여 경쟁하는 상기의 실시 양태 중 어느 하나를 포함하는 임의의 항체 및 단편 또는 제공된 V_H/V_L 또는 CDR 서열의 조합을 가지는 항체를 포함하는 항원-결합 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 결합 도메인은 BCMA 폴리펩티드 내의 하나 또는 그 이상의 아미노산 서열 일부를 포함하는 에피토프를 인지한다. 일부 측면에서, 이러한 하나 또는 그 이상의 아미노산 서열은 MLMAG (서열번호 616), YFDSL (서열번호 618), 및 QLRCSNTPL (서열번호 619)이거나, 이를 포함한다. 일부 측면에서, 상기 하나 또는 그 이상의 아미노산 서열은: MLMAG (서열번호 616), YFDSL (서열번호 620), 및 QLRCSNTPL (서열번호 619)이거나, 이를 포함한다. 일부 측면에서, 일부 측면에서, 상기 하나 또는 그 이상의 아미노산 서열은: MLMAG (서열번호 616), QNEYFDSL (서열번호 617), 및 QLRCSNTPL (서열번호 619)이거나, 이를 포함한다. 일부 측면에서, 상기 하나 또는 그 이상의 아미노산 서열은: QNEYF (서열번호 613), CIPCQL (서열번호 614), 및 CQRYC (서열번호 615)이거나, 이를 포함한다. 일부 측면에서, 상기 하나 또는 그 이상의 아미노산 서열은: CSQNEYF (서열번호 611에 제시된) 및 LLHACIPCQLR (서열번호 612에 제시된)이거나 이를 포함한다.

[0064] 또한 본원에 제공된 임의의 단일 사슬 항체 단편을 포함하는 단일 사슬 세포-표면 단백질이 본원에 제공된다. 일부 실시예에서, 상기 단일 사슬 세포 표면 단백질은 제공된 임의의 단일 도메인 항체를 포함한다.

[0065] 서열번호 128-139, 268-278, 558-576 및 578-583 중 어느 하나로부터 선택된 scFv 아미노산 서열을 포함하거나, 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택된 V_H 영역 아미노산 서열을 포함하는 단일 사슬 세포-표면 단백질이 제공된다. 또한 서열번호 128-139, 268-278, 558-576 및 578-583 중 어느 하나로부터 선택된 scFv 아미노산 서열을 포함하는 단일 사슬 세포 표면단백질이 본원에서 제공된다. 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 scFv는 서열번호 128, 132, 278 및 502 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 scFv는 서열번호 560의 아미노산 서열을 포함한다.

[0066] 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 적어도 하나의 면역 글로불린 불변 영역 일부를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 면역 글로불린 불변 영역 일부는 적어도 힌지 영역의 일부를

포함한다. 일부 실시예에서, 면역 글로불린 불변 영역 일부는 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 Fc 영역은 인간 IgG의 Fc 영역이다.

- [0067] 또한 제공된 항체 또는 항원-결합 분자 및 이중 분자 또는 모이어티 중 임의의 것을 포함하는 접합체가 제공된다. 또한 제공된 단일 사슬 세포-표면 단백질 중 임의의 것을 함유한 접합체가 제공된다.
- [0068] 또한 제공된 항체 또는 항원-결합 단편 중 어느 하나를 함유하는 세포 외 영역 및 세포 내 신호 전달 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)가 제공된다.. 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 V_H 단독 도메인(예를 들어, sdAb) 또는 scFv를 포함하고, 세포 내 신호 전달 도메인을 ITAM을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 세포 내 신호 전달 도메인은 선택적으로 인간 CD3 ζ 또는 이의 신호전달 도메인인 CD3-제타 (CD3 ζ) 사슬의 제타 사슬의 신호 전달 도메인을 포함한다.
- [0069] 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 CAR는 추가적으로 세포 외 도메인과 세포 내 신호 전달 도메인을 연결하는 막 관통 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 막 관통 도메인은 T 세포 공동 자극 분자, 예를 들어, 선택적으로 인간 CD28인, CD28 및/또는 4-1BB와 같은 공동 자극 분자의 막 관통 부분을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 T 세포 공동 자극 분자는 CD28 또는 4-1BB이다. 일부 실시예에서, 상기 세포 내 신호전달 도메인은 또한 T 세포 공동 자극 분자의 세포내 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 상기 T 세포 공동 자극 분자는 CD28 또는 4-1BB이다. 일부 실시예에서, 상기 공동 자극 신호 전달 도메인은 선택적으로 인간 4-1BB 인, 4-1BB의 세포 내 신호전달 도메인을 포함한다.
- [0070] 제공된 임의의 CAR의 일부 실시예에서, 상기 CAR는 본원에서 제공된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편, CD28 또는 이의 변이체 일부인 막 관통 도메인, 및 CD28 또는 이의 기능적 변이체의 신호전달 부분 및 CD3 제타 신호전달 부분 또는 이의 기능적 변이체를 함유하는 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다. 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 CAR는 추가적으로 Ig 힌지, 예를 들어 힌지 전용 스페이서와 같은 Ig4 힌지를 함유하는 스페이서를 함유한다. 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 CAR는 EGFR 서열을 추가로 포함한다. 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 CAR는 Ig 카파 신호 서열 및/또는 CD33 신호 서열을 추가적으로 포함한다.
- [0071] 제공된 임의의 CAR의 일부 실시예에서, 상기 CAR는 본원에서 제공된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편, CD28 또는 이의 변이체 일부인 막 관통 도메인, 및 4-1BB 또는 이의 기능적 변이체의 신호전달 부분 및 CD3 제타 신호전달 부분 또는 이의 기능적 변이체를 함유하는 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다. 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 CAR는 추가적으로 Ig 힌지, 예를 들어 힌지 전용 스페이서와 같은 Ig4 힌지를 함유하는 스페이서를 함유한다. 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 CAR는 EGFR 서열을 추가로 포함한다. 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 CAR는 Ig 카파 신호 서열 및/또는 CD33 신호 서열을 추가적으로 포함한다.
- [0072] 제공된 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 제공된 단일 사슬 세포 표면 단백질, 제공된 접합체 또는 제공된 CAR 중 임의의 것을 암호화하는 핵산이 본원에 추가로 제공된다. 일부 실시예에서, 상기 핵산은 GM-CSF 신호 서열, CD8 신호 서열, Ig 카파 신호 서열 또는 CD33 신호 서열을 추가로 암호화한다.
- [0073] 또한, 본원에 제공된 핵산을 포함하는 벡터가 제공된다. 일부 실시예에서, 상기 벡터는 발현 벡터이다. 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 벡터는 바이러스 벡터이다. 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 벡터는 레트로바이러스 벡터이다. 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 바이러스 벡터는 렌티바이러스 벡터이다. 상기 실시예들 중 일부에서, the 상기 렌티바이러스 벡터는 HIV-1로부터 유도된 것이다.
- [0074] 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 제공된 단일 사슬 세포-표면 단백질, 제공된 접합체 또는 제공된 CAR 중 임의의 것을 함유하는 세포가 본원에 제공된다. 일부 실시예에서, 상기 세포는 제공된 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 제공된 단일 사슬 세포-표면 단백질, 제공된 접합체 또는 제공된 CAR 중 임의의 것을 포함하는 수용체(예를 들어, 키메라 항원 수용체)를 발현하도록 조작된 세포이다. 일부 실시예에서, 상기 세포 또는 조작된 세포는 T 세포이다. 또한, 조작된 세포는 본원에서 제공된 벡터를 포함하는 것으로서 제공된다.
- [0075] 상기 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 상기 제공된 단일 사슬 세포 표면 단백질, 상기 제공된 접합체, 상기 제공된 CAR 또는 상기 제공된 세포를 포함하는 조성물 또는 약제학적 조성물이 제공된다. 일부 실시예에서, 상기 조성물 또는 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다.
- [0076] 또한, BCMA와 관련된 질병 또는 장애를 갖는 대상에게 제공된 하나 이상의 조성물 또는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 본원에 제공된다. 상기 제공된 항체 또는 항원 결합 단편 중 임의의 것, 상기 제공된 단일 사슬 세포 표면 단백질 중 임의의 것, 상기 제공된 접합체 중 임의의 것, 상기 제공된 CAR 중 임의

의 것 또는 상기 제공된 세포 (예를 들어, 조작된 T 세포) 중 임의의 것을 BCMA와 관련된 질병 또는 장애를 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공된다.

[0077] BCMA와 관련된 질병 또는 장애의 치료에 사용하기 위해 제공된 조성물 또는 억제학적 조성물 중 임의의 것이 본원에 제공된다. BCMA와 관련된 질병 또는 장애를 치료하기 위한 의학의 제조를 위한 임의의 제공된 조성물 또는 제약 조성물의 용도가 제공된다. 또한 BCMA와 관련된 질병 또는 장애의 치료를 위하여 본원에 기술된 임의의 조성물 또는 제약 조성물의 용도가 본원에 제공된다. 일부 실시예에서, 본원에서 제공되는 조성물 또는 억제학적 조성물은 상기 제공된 항체 또는 항원-결합 단편 중 임의의 것, 상기 제공된 단일 사슬 세포-표면 단백질 중 임의의 것, 상기 제공된 접합체 중 임의의 것, 상기 제공된 CAR중 임의의 것 또는 상기 제공된 세포(예를 들어, 조작된 T 세포) 중 임의의 것을 포함한다.

[0078] 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 BCMA와 연관된 질병 또는 장애는 BCMA 발현과 관련된 것이다. 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 BCMA와 연관된 질병 또는 장애는 B 세포-관련 장애이다. 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 BCMA와 연관된 질병 또는 장애는 자가면역 질병 또는 장애이다. 일부 실시예에서, 상기 자가면역 질병 또는 장애는 전신성 홍반성 루푸스(SLE), 루푸스 신염, 염증성 장질환, 류마티스 관절염(예를 들어, 청소년 류마티스 관절염), ANCA 관련 혈관염, 특발성 혈소판 감소성 자반증 (ITP), 혈전성 혈소판감소성 자반증 (TTP), 자가면역 혈소판 감소증, 사가스병, 그레이브스병, 베게너 육아종증, 다발성 동맥염, 쇼그렌 증후군, 천포창 이상증, 경피증, 다발성 경화증, 건선, IgA 신장병증, IgM 다발성 신경병증, 혈관염, 당뇨병, 레이노 증후군, 항 인지질 증후군, 구드패스처병, 가와사키병, 자가면역 용혈성 빈혈, 중증 근무력증, 또는 진행성 사구체 신염이다.

[0079] 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 BCMA와 연관된 질병 또는 장애는 암이다. 일부 실시예에서, 상기 암은 BCMA-발현 암이다. 일부 실시예에서, 상기 암은 B 세포 악성 종양이다. 상기 실시예 중에서, 상기 암은 림프종, 백혈병 또는 혈장 세포 악성 종양이다. 일부 실시예에서, 상기 림프종은 버킷 림프종(예를 들어, 지역형 버킷 림프종 또는 산발성 버킷 림프종), 비호지킨 림프종(NHL), 호지킨 림프종, 발텐스트롬마크로글로불린혈증, 소포 림프종, 소 비균열세포 림프종, 점막관련림프조직 림프종 (MALT), 변연부림프종, 비장림프종, 노드 단핵구 B 세포 림프종, 면역아세포 림프종, 대세포 림프종, 확산성 혼합 세포 림프종, 폐혈관중심성 림프종, 소림프구성 림프종, 원발 종격동 B 세포 림프종, 림프종양 림프종(LPL), 또는 외투세포림프종 (MCL) 이다. 일부 실시예에서, 상기 백혈병은 만성 림프구 백혈병(CLL), 형질세포 백혈병 또는 급성 림프구성 백혈병 (ALL)이다. 일부 실시예에서, 상기 혈장 세포 악성 종양은 다발성 골수종 (예를 들어, 비분비성 다발성 골수종, 무증상 골수종) 또는 형질세포종이다. 본원의 일부 실시예에서, BCMA와 관련된 질병 또는 장애는 교모세포종, 림프종 육아 종증, 이식 후 림프 증식성 장애, 면역 조절 장애, 중쇄 질환, 원발성 또는 면역 세포-관련 아밀로이드증 및 결정되지 않은 의미의 단일 클론성 감마병증 중 하나 또는 그 이상의 것이다.

[0080] 본 명세서에 기술된 다양한 실시 예의 특성 중 하나, 일부 또는 전부는 결합되어 본 발명의 다른 실시 예를 형성할 수 있음을 이해해야 한다. 본 발명의 이러한 및 다른 측면은 당업자에게 명백할 것이다. 본 발명의 이러한 및 다른 실시 예는 다음의 상세한 설명에 의해 추가로 설명된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0081] 항체들 (경쇄 가변 (V_H)영역 및 scFv들을 포함하는 단일 사슬 단편과 같은 항원-결합 단편을 포함하는 것) 및 키메라 수용체를 포함하는 재조합 수용체, 및 상기 항체들 및 항원 결합 단편들을 함유하는 단일 사슬 세포 표면 단백질, 상기 항체 및 항원-결합 단편 및 수용체를 암호화하는 핵산, 및 이러한 항체 및 항원-결합 단편 또는 수용체의 발현 및 생산을 위한 재조합 또는 조작된 세포를 포함하는 BCMA-결합 분자가 제공된다. 또한, 항체 및 항원-결합 단편 또는 항체 및 항원-결합 단편 또는 수용체를 발현 또는 함유하는 세포 (예를 들어, 조작된 세포)를 제조 및 사용하는 방법이 제공된다. 또한, 이러한 항체, 항원-결합 단편, 수용체 또는 세포를 함유하는 억제 학적 조성물을 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 측면에서, 상기 제공된 조성물, 항체, 항원-결합 단편, 수용체 또는 세포는 치료 요법 또는 방법과 관련하여 사용될 수 있다.

[0082] 본 출원에서 언급된 특허 문서, 과학 논문 및 데이터베이스를 포함한 모든 출판물은 각각의 개별 출판물이 개별적으로 참조로 통합된 것과 동일한 정도로 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로서 포함된다. 본원에 기재된 정의가 본원에 참조로 포함 된 특허, 출원, 공개 된 출원 및 기타 공개에 기재된 정의와 상반되거나 달리 상반되는 경우, 본원에 기재된 정의는 본원에 참조로 포함 된 정의보다 우선한다..

[0083] 본원에 사용된 섹션의 제목은 단지 조직적 목적을 위한 것이며 기술 된 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0084] **I. BCMA-결합 분자**

[0085] 제공된 일부 측면은 BCMA 결합 폴리펩티드와 같은 BCMA-결합 분자들이다. 이러한 결합 분자들은 인간 BCMA 단백질과 같은 BCMA 단백질에 특이적으로 결합하는 항체(항원-결합 단편을 포함하는)를 포함한다. 또한 결합 분자 중에는 단일 사슬 세포 표면 단백질, 예를 들어, 키메라 항원 수용체(CAR)와 같은 재조합 수용체를 포함하는 이러한 항체를 함유하는 폴리펩티드가 있다.

[0086] **A. BCMA 항체**

[0087] 일부 실시 양태에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 경쇄 항원-결합 부위(예를 들어, 경쇄 가변 (V_L) 영역)와 짝을 이루지 않은 중쇄 가변 (V_H) 영역을 함유하는 단일 도메인 항체인 것 및/또는 추가적인 항체 도메인 또는 결합 부위 없이 BCMA에 특이적으로 결합 할 수 있는 것을 포함한다. 또한 상기 항체 또는 항원-결합 단편 중에는 단일 도메인 항체의 V_H 도메인 또는 이의 항원 결합 부위를 포함하는 V_H 및 V_L 도메인을 함유하는 것과 같은 다중 도메인 항체가 있다. 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 항원-결합 분자는 scFv와 같은 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 항체는 BCMA, 예를 들어 인간 BCMA에 특이적으로 결합하는 항체들을 포함한다. 본원에 제공된 항 BCMA-항체들 중에는 인간 항체가 있다. 상기 항체들은 분리된 항체를 포함 한다. 또한, 이러한 항체, 예를 들어 단일 사슬 단백질, 융합 단백질 및/또는 항원 수용체를 포함하는 키메라 수용체와 같은 재조합 수용체를 함유하는 BCMA 결합 분자가 제공된다. 상기 BCMA-결합 분자는 분리된 분자를 포함한다.

[0088] 본원에서 상기 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되며, 온전한 항체 및 기능적(항원-결합) 항체 단편, 단편 항원 결합 (Fab) 단편, F(ab')₂ 단편, Fab'단편, Fv 단편, 재조합 IgG (rIgG) 단편, 항원에 특이적으로 결합 할 수있는 중쇄 가변 (VH) 영역, 단일 사슬 항체 단편, 단일 사슬가변 단편 (scFv) 및 단일 도메인 항체(예를 들어, sdAb, sdFv, 나노 바디) 단편을 포함하는 폴리클로날 및 모노클로날 항체를 포함한다. 상기 용어는 유전자 조작 된 및/또는 달리 변형 된 형태의 면역 글로불린, 예컨대 체내, 펩티바디, 키메라 항체, 완전 인간 항체, 인간화 항체 및 이중 접합체 항체, 다중 특이적, 예를 들어, 이중 특이적 또는 삼중 특이적 항체, 디아바디, 트라이아바디 및 테트라 바디, 직렬 di-scFv 및 직렬 tri-scFv 를 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 상기 용어 "항체"는 본원에서 "항원 결합 단편"으로도 지칭되는 이의 기능성 항체 단편을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 상기 용어는 또한 IgG 및 그의 서브 클래스, IgM, IgE, IgA 및 IgD를 포함하는 임의의 클래스 또는 서브 클래스의 항체를 포함하는 온전한 또는 전장 항체를 포함한다.

[0089] 상기 용어 "상보성 결정 영역," 및 "CDR," "초 가변 영역"또는 "HVR"과 동의어는 당 업계에 항원 가변성 및/또는 결합 친화성을 부여하는 항체 가변 영역 내의 아미노산의 비 연속적 서열을 지칭하는 것으로 알려져 있다. 일반적으로, 각각의 중쇄 가변 영역(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) 각각에는 3개의 CDR이 존재하며, 각각의 경쇄 가변 영역(CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3)에는 3개의 CDR이 존재한다. "구조 영역" 및 "FR"은 중쇄 및 경쇄의 가변 영역의 비-CDR 부분을 지칭하는 것으로 당 업계에 공지되어 있다. 일반적으로, 각각의 전장 중쇄 가변 영역에는 4개의 FR (FR-H1, FR-H2, FR-H3 및 FR-H4)이 있고, 각각의 전장 경쇄 가변 영역에는 4개의 FR(FR-H1, FR-H2, FR-H3 및 FR-H4)이 있다.

[0090] 상기 주어진 CDR 또는 FR의 정확한 아미노산 서열의 경계는 카바트 등(1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5판, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD ("카바트" 번호 체계); Al-Lazikani 등(1997), JMB 273,927-948 ("초티아" 번호 체계); MacCallum 등, J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), "Antibody-antigen interactions: Contact analysis 및 binding site topography," ("Contact" 번호 체계); Lefranc MP 등, "IMGT unique numbering for immunoglobulin 및 T cell receptor variable domains 및 Ig superfamily V-like domains," Dev Comp Immunol, 2003 Jan ; 27(1):55-77 ("IMGT" 번호 체계); Honegger A 및 Plückthun A, "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling 및 analysis tool," J Mol Biol, 2001 Jun 8;309(3):657-70, ("Aho" 번호 체계); 및 Martin 등, "Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm," PNAS, 1989, 86(23):9268-9272, ("AbM" 번호 체계)에 설명된 것을 포함하여, 여러 공지된 체계 중 하나를 사용하여 쉽게 결정될 수 있다.

[0091] 상기 주어진 CDR 또는 FR의 경계는 식별에 사용된 체계에 따라 다를 수 있다. 예를 들어, 상기 초티아 체계는 구조 정보를 기반으로 하는 반면, 상기 카바트 체계는 구조적 배열에 기초하는 것이다. 상기 카바트 및 초티아 체계 양자에 의한 넘버링은 예를 들어, " "와 같이 문자 삽입에 의해 삽입이 달성되고, 일부 항체에서 결실이

나타나는 것과 같이 가장 일반적인 항체 영역 서열 길이에 기초한다. 상기 두 체계는 다른 위치에 특정 삽입 및 삭제(“indels”)를 배치하여 다르게 번호를 매긴다. 접촉 방식은 복잡한 결정 구조의 분석을 기반으로 하며 여러 측면에서 초티아 번호 체계와 유사하다. AbM 체계는 Oxford Molecular의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에서 사용된 것에 기초한 카바트 정의와 초티아 정의 사이의 절충안이다.

[0092] 하기 표 1은 각각 카바트, 초티아, AbM 및 Contact 체계에 의해 식별된 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 및 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3의 예시적인 위치의 경계를 각각 열거한다. CDR-H1의 경우, 카바트 및 초티아 번호 체계를 모두 사용하여 잔기 넘버링이 나열된다. CDR들 사이에 위치한 FR들은, 예를 들어, CDR-L1 앞에 위치한 FR-L1, CDR-L1과 CDR-L2 사이에 위치한 FR-L2, CDR-L2와 CDR-L3 사이에 위치한 FR-L3 등이다. 도시된 카바트 번호 체계는 H35A 및 H35B에 삽입하기 때문에, 도시된 카바트 넘버링 규칙을 사용하여 넘버링될 때 초티아 CDR-H1 루프의 끝은 루프의 길이에 따라 H32와 H34 사이에서 변한다.

표 1

[0093] 다양한 번호 체계에 따른 CDR 경계

CDR	카바트	초티아	AbM	Contact
CDR-L1	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L30--L36
CDR-L2	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L46--L55
CDR-L3	L89--L97	L89--L97	L89--L97	L89--L96
CDR-H1 (카바트 넘버링 ¹)	H31--H35B	H26--H32..34	H26--H35B	H30--H35B
CDR-H1 (초티아 넘버링 ²)	H31--H35	H26--H32	H26--H35	H30--H35
CDR-H2	H50--H65	H52--H56	H50--H58	H47--H58
CDR-H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101

[0094] 1 - 카바트 등. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 제5판. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD

[0095] 2 - Al-Lazikani 등, (1997) JMB 273,927-948

[0096] 따라서, 달리 명시되지 않는 한, 주어진 항체 또는 이의 가변 영역과 같은 이의 영역의 “CDR” 또는 “상보성 결정 영역” 또는 개별 특이적 CDR들(예를 들어, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3)는 임의의 상기 언급된 기법, 또는 다른 공지된 기법에 의해 정의된 (또는 특정) 상보 결정 영역을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 특정 CDR (예를 들어, CDR-H3)은 주어진 V_H 또는 V_L 영역 아미노산 서열에서 상응하는 CDR의 아미노산 서열을 함유하는 것으로 언급되며, 이러한 CDR은 임의의 상기 언급된 방식, 또는 다른 공지된 방식에 의해 정의된 바와 같이 가변 영역 내에 상응하는 CDR (예를 들어, CDR-H3)의 서열을 갖는 것으로 이해된다. 일부 실시예에서, 특정 CDR 서열이 명시된다. 제공된 항체의 예시적인 CDR 서열은 다양한 번호 체계(예를 들어, 표 2, 표 3 및 표 4)를 사용하여 기술되지만, 제공된 항체는 임의의 다른 상기 언급된 번호 체계 또는 당업자에게 공지된 다른 번호 체계에 따라 기재된 CDR을 포함할 수 있는 것으로 이해된다.

[0097] 마찬가지로, 달리 명시되지 않는 한, 주어진 항체 또는 이의 가변 영역과 같은 이의 영역의 FR 또는 개별 특정 FR(들) (예를 들어, FR-H1, FR-H2, FR-H3, FR-H4)은 임의의 공지된 방식에 의해 정의된 바와 같은 (또는 특정) 프레임워크 영역을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 일부 예에서, 카바트, 초티아, AbM 또는 Contact 체계에 의해 정의된 CDR, 또는 다른 알려진 방식과 같은 특정 CDR, FR, 또는 FR 또는 CDR의 식별을 위한 체계가 정의된다. 다른 경우, CDR 또는 FR의 특정 아미노산 서열이 제공된다.

[0098] 상기 용어 “가변 영역” 또는 “가변 도메인”은 항체를 항원에 결합시키는데 관여하는 항체의 중쇄 또는 경쇄 도메인을 지칭한다. 자연 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역(각각 V_H 및 V_L)은 일반적으로 유사한 구조를 가지며, 각각의 도메인은 4개의 보존된 구조 영역 및 3개의 CDR을 포함한다. (예를 들어, Kindt 등, Kuby Immunology, 제6판, W.H. Freeman 및 Co., 91페이지 (2007) 참조). 단일 V_H 또는 V_L 도메인은 항원 결합 특이성을 부여하기에 충분할 수 있다. 또한, 특정 항원에 결합하는 항체는 각각 상보적 V_L 또는 V_H 도메인의 라이브러리를 스크리닝하기 위해 항원에 결합하는 항체로부터 V_H 또는 V_L 도메인을 사용하여 분리할 수 있다. (예를 들어, P또는

tolano 등, J. Immunol. 150:880-887 (1993); Clarkson 등, Nature 352:624-628 (1991) 참조)

- [0099] 본원에서 제공된 항체 중, 항체 단편이 포함된다. "항체 단편" 또는 "항원-결합 단편"은 온전한 항체가 결합하는 항원에 결합하는 온전한 항체의 일부를 포함하는 온전한 항체 이외의 분자를 지칭한다. 항체 단편의 예는 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; 디아바디; 선형 항체; 중쇄 가변(V_H) 영역, 단일 사슬 항체 분자, 예컨대 scFv 및 V_H 영역만을 포함하는 단일 도메인 항체; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중 특이적 항체를 포함하며, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시예에서, 상기 항체는 is 또는 comprises 중쇄 가변(V_H) 및 경쇄 가변(V_L) 영역을 포함하는 항체 단편이거나 이를 포함하는 것이다. 특정 실시예에서 상기 항체는 scFv와 같이 중쇄 가변(V_H) 및/또는 경쇄 가변(V_L) 영역을 포함하는 단일-사슬 항체 단편이다.
- [0100] 단일-도메인 항체(sdAb) 들은 항체의 중쇄 가변 영역의 전체 또는 부분 또는 경쇄 가변 영역의 전체 또는 부분을 포함하는 항체 단편이다. 특정 실시예에서, 단일-사슬 항체는 인간 단일-사슬 항체이다.
- [0101] 항체 단편은 온전한 항체의 단백질 분해 및 재조합 숙주 세포에 의한 생산을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 다양한 기술에 의해 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 항체는 자연적으로 발생되지 않는 배열, 예를 들어 펩티드 링커와 같은 합성 링커에 의해 연결된 둘 이상의 항체 영역 및/또는 자연적으로 발생하는 온전한 항체가 효소 분해되어 생산된 것을 포함하는 것과 같은 재조합적으로 생성된 단편이다. 일부 측면에서, 상기 항체 단편은 scFv이다.
- [0102] "인간화된" 항체는 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 아미노산 잔기가 비인간 CDR로부터 유래되고 모든 또는 실질적으로 모든 FR 아미노산 잔기가 인간 FR로부터 유래된 항체이다. 인간화된 항체는 추가적으로 인간 항체로부터 유래된 항체 불변영역의 부분을 적어도 하나 포함한다. 비-인간 항체의 "인간화된 형태"는 모체 비-인간 항체의 특이성 및 친화성을 유지하면서, 전형적으로 인간에 대한 면역 원성을 감소시키기 위해 인간화된 비-인간 항체의 변형물을 말한다. 일부 실시예에서, 인간화 항체의 일부 FR 잔기는, 예를 들어, 항체 특이성 또는 친화성을 회복 또는 개선시키기 위하여 비-인간 항체(예를 들어, CDR 잔기가 유래된 항체)로부터 상응하는 잔기로 치환된다.
- [0103] 제공된 항 BCMA-항체는 인간 항체이다. "인간 항체"는 인간 또는 인간 세포에 의해 생성된 항체의 아미노산 서열 또는 인간 항체 레퍼토리 또는 인간 항체 라이브러리를 포함하는 다른 인간 항체-인코딩 서열을 이용하는 비인간 공급원에 상응하는 아미노산 서열에 상응하는 아미노산 서열을 갖는 항체이다. 상기 용어는 모든 또는 실질적으로 모든 CDR이 비인간인 것과 같은 비인간 항원 결합 영역을 포함하는 인간화된 형태의 비인간 항체를 배제한다. 상기 용어는 인간 항체의 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0104] 인간 도전은 항원성 도전에 반응하여 온전한 인간 항체 또는 인간 가변 영역을 갖는 온전한 항체를 생성하도록 변형된 형질전환 동물에 면역원을 투여함으로써 제조될 수 있다. 이러한 동물은 전형적으로 인간 면역 글로불린 유전자좌의 전부 또는 일부를 함유하며, 이는 내인성 면역 글로불린 유전자좌를 대체하거나 염색체 외에 존재하거나 또는 동물의 염색체에 무작위적으로 통합된다. 이러한 형질전환 동물에서, 내인성 면역 글로불린 유전자좌는 일반적으로 불활성화 되어 있다. 인간 항체는 또한 인간 레퍼토리로부터 유래된 항체-암호화 서열을 함유하는 파지 디스플레이 및 무세포 라이브러리를 포함하는 인간 항체 라이브러리로부터 유래될 수 있다.
- [0105] 제공된 항체 중에는 단일 클론 항체 단편을 포함하는 단일 클론 항체가 포함된다. 본원에 사용된 용어 "단일 클론 항체"는 실질적으로 균질한 항체의 집단으로부터 또는 그 집단 내에서 수득된 항체, 즉 집단을 포함하는 개별 항체가 동일한 것이고, 자연 발생 돌연변이를 함유하거나 단일 클론의 항체 제제의 생산 동안 일반적으로 발생 가능한, 소량 존재하는 변이체는 제외한다. 전형적으로 상이한 에피토프에 대해 지시된 상이한 항체를 포함하는 폴리클로날 항체 제제와 달리, 단일 클론 항체 제제의 각각의 단일 클론 항체는 항원 상의 단일 에피토프에 의해 지시된다. 상기 용어는 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생산을 요구하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 단일 클론 항체는 하이 브리 도마로부터의 생성, 재조합 DNA 방법, 파지 디스플레이 및 다른 항체 디스플레이 방법을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 기술에 의해 제조될 수 있다.
- [0106] 용어 "폴리펩티드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하기 위해 상호 교환적으로 사용되며, 최소 길이로 제한되지 않는다. 제공된 항체 및 항체 사슬 및 다른 펩티드, 예를 들어, 링커 및 BCMA-결합 펩티드를 포함하는 폴리펩티드는 천연 및/또는 비 천연 아미노산 잔기를 포함하는 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 상기 용어는 또한 폴리펩티드의 발현 후 변형, 예를 들어 글리코실화, 시알릴화, 아세틸화, 인산화 등을 포함한다. 일부 측면에서, 폴리 펩타이드는 단백질이 원하는 활성을 유지하는 한 고유 또는 천연 서열에 대한 변형을 포함

할 수 있다. 이들 변형은 부위-지정 돌연변이 유발을 통해 일부러 유발한 것이거나, 또는 단백질을 생성하는 숙주의 돌연변이 또는 PCR 증폭으로 인한 오차를 통하여 우연히 발견한 것 일 수 있다.

- [0107] a. 예시적인 항체들
- [0108] 일부 실시예에서, 상기 항체, 예를 들어, 상기 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 설명한 대로 중쇄 및/또는 경쇄 가변 (V_H 및/또는 V_L) 영역 서열, 또는 이의 충분한 항원-결합 부위를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편은, 설명한 대로 CDR-H1, CDR-H2 및/또는 CDR-H3 을 포함하는 V_H 영역 서열 또는 이의 충분한 항원-결합 부위를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편은, 설명한 대로 CDR-L1, CDR-L2 및/또는 CDR-L3 을 포함하는 V_L 영역 서열 또는 이의 충분한 항원-결합 부위를 포함한다. 일부 실시예에서, 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편은, 설명한 대로 CDR-H1, CDR-H2 및/또는 CDR-H3 을 포함하는 V_H 영역 서열 및 설명한 대로 CDR-L1, CDR-L2 및/또는 CDR-L3 을 포함하는 V_L 영역 서열을 포함한다. 또한 제공된 항체는, 이러한 서열과 적어도 또는 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일한 서열을 가진다.
- [0109] 일부 실시예에서, 상기 항체, 예를 들어, 이의 항원 결합 단편은 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열 또는 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열과 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열 또는 이러한 V_H 에 존재하는 CDR-H1, +CDR-H2, 및/또는 CDR-H3를 함유하는 중쇄 가변 (V_H) 영역을 가진다.
- [0110] 일부 실시예에서, 상기 항-BCMA 항체의 V_H 영역은 아미노산 서열 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$ (서열번호 355)을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3)을 포함하는 것이고, 상기 X_1 은 A, D, E, G, L, V 또는 W; X_2 는 A, D, G, L, P, Q 또는 S; X_3 는 A, D, G, L 또는 Y; X_4 는 D, G, P, R, S, V, Y 또는 null; X_5 는 D, I, P, S, T, Y 또는 null; X_6 는 A, G, I, S, T, V, Y 또는 null; X_7 은 A, D, E, F, L, P, S, Y 또는 null; X_8 은 P, Q, T, Y 또는 null; X_9 은 D, G, R, Y 또는 null; X_{10} 은 A, F, Y 또는 null; X_{11} 은 D, F 또는 null; X_{12} 는 F 또는 null; X_{13} 은 D, T 또는 Y; 및 X_{14} 는 I, L, N, V 또는 Y 이다. 상기 CDR-H3의 일부 실시 양태에서, X_1 은 V; X_2 는 D; X_3 는 G; X_4 는 D; X_5 는 Y; X_6 는 V; X_7 는 D; X_8 는 null; X_9 는 null; X_{10} 는 null; X_{11} 는 null; X_{12} 는 null; X_{13} 는 D; 및 X_{14} 는 Y이다.
- [0111] 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 카바트 넘버링에 따른 서열 번호 7-11, 149-157, 179-187 및 376-378 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 가지는 CDR-H3를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 7-11, 149-157, 179-187 및 376-378 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 가지는 CDR-H3 를 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 9의 아미노산 서열을 가지는 CDR-H3를 포함한다. 임의의 상기 예시로부터, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 서열을 포함할 수 있으며, 이 안에 함유된 상응하는 CDR-H3 서열(예를 들어, 카바트 넘버링에 의해 아미노산 잔기 H95 내지 H102에 상응함)이 카바트 넘버링에 따른 서열번호 7-11, 149-157, 279-287 및 376-378, 또는 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 7-11, 149-157, 279-287 및 376-378의 서열 중 어느 하나로부터 선택되는 CDR-H3 서열로 대체되는 것이다.
- [0112] 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 7-10, 149, 153-157 및 378 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 항원-결합 단편은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 7, 9, 10 및 157 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 항원-결합 단편은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 10 및 157 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3를 포함한다.
- [0113] 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및

533 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H3을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 서열번호 112의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H3을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 서열번호 110-113, 115, 248, 252-256 및 518-522 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H3을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 서열번호 110, 112, 115, 256 및 519 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H3을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 서열번호 115 및 256 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H3을 포함한다.

[0114] 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 X_1 는 D 또는 S; X_2 는 Y 또는 S; X_3 는 A, G, W, 또는 Y; 및 X_4 는 H, Q, 또는 S인, $X_1X_2X_3MX_4$ (서열번호 353)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1)을 함유한 것이다. 상기 CDR-H1의 일부 실시 양태에서, X_1 은 D; X_2 는 Y; X_3 는 Y; 및 X_4 는 S 이다.

[0115] 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 V_H 영역은 카바트 넘버링에 따른 서열번호 1-3 및 140-144 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 가지는 CDR-H1을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 V_H 영역은 초티아 넘버링에 따른 서열번호 12-15 및 158-160 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 가지는 CDR-H1을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 V_H 영역은 AbM 넘버링에 따른 서열번호 19-22, 165-169 및 509 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 가지는 CDR-H1을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 V_H 영역은 서열번호 2, 13 또는 20의 아미노산 서열을 가지는 CDR-H1을 포함한다. 이러한 임의의 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역을 포함할 수 있으며, 이 안에 함유된 상응하는 CDR-H1 서열(예를 들어, 카바트 넘버링에 의해 아미노산 잔기 H31 내지 H35 에 상응함) 이 카바트 넘버링에 따른 서열번호 1-3 및 140-144 중 어느 하나, 초티아 넘버링에 따른 서열번호 12-15 및 158-160 중 어느 하나 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 19-22, 165-169 및 509중 어느 하나로 대체되는 것이다.

[0116] 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 카바트 넘버링에 따른 서열번호 1-3, 141, 143 및 144 중 어느 하나, 초티아 넘버링에 따른 서열번호 12-15, 158 및 160 중 어느 하나, 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 19-22, 166, 168 또는 169 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 가지는 CDR-H1 을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 카바트 넘버링에 따른 서열번호 1 및 2 중 어느 하나, 초티아 넘버링에 따른 서열번호 12 및 13 중 어느 하나, 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 19 및 20 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 가지는 CDR-H1 을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 카바트 넘버링에 따른 서열번호 2, 초티아 넘버링에 따른 서열번호 13, 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 가지는 CDR-H1 을 포함한다.

[0117] 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H1을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 서열번호 112의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H1을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 서열번호 110-113, 115, 248, 252-256 및 518-522 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H1을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 서열번호 :110, 112, 115, 256 및 519 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H1을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 서열번호 115 및 256 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H1을 포함한다.

- [0118] 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 $X_1IX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}YX_{12}$ X_{13} X_{14} X_{15} X_{16} X_{17} (서열번호 354)의 아미노산 서열, 상기 X_1 는 F, G, H, V, W 또는 Y; X_2 는 N, R, S 또는 V; X_3 는 P, Q, S, V, W 또는 Y; X_4 는 K 또는 null; X_5 는 A 또는 null; X_6 는 D, G, N, S, 또는 Y; X_7 는 G 또는 S; X_8 는 G 또는 S; X_9 는 E, G, N, T 또는 S; X_{10} 는 I, K, 또는 T; X_{11} 는 E, G, N 또는 Y; X_{12} 는 A 또는 V; X_{13} 는 A, D 또는 Q; X_{14} 는 K 또는 S; X_{15} 는 F 또는 V; X_{16} 는 K 또는 Q; 및 X_{17} 는 E 또는 G인 것을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2)를 함유한 것이다. 상기 CDR-H2의 일부 실시 양태에서, X_1 은 Y이고; X_2 는 S이고, X_3 은 S이며; X_4 가 null이고; X_5 가 null이고; X_6 는 S이고; X_7 은 G이고; X_8 은 S이고; X_9 는 T이고; X_{10} 는 I이고; X_{11} 은 Y이고; X_{12} 는 A이고; X_{13} 는 D이고; X_{14} 는 S이고; X_{15} 는 V이고; X_{16} 는 K이고; X_{17} 은 G이다.
- [0119] 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 카바트 넘버링에 따른 서열번호 4-6, 145-148 및 372-374 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2를 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 초티아 넘버링에 따른 서열번호 16-18, 161-164 및 514-516 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2를 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 AbM 넘버링에 따른 서열번호 23-25, 170-173 및 510-512 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2를 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 카바트 넘버링에 따른 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2를 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 초티아 넘버링에 따른 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2를 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 AbM 넘버링에 따른 서열번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2를 포함한다. 이러한 예시 중 일부에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역을 포함할 수 있으며, 이 안에 함유된 상응하는 CDR-H2 서열(예를 들어, 카바트 넘버링에 의해 아미노산 잔기 H50 내지 H65 에 상응함) 이 서열번호 4-6, 145-148 및 372-374 중 어느 하나, 초티아 넘버링에 따른 서열번호 16-18, 161-164 및 514-516 중 어느 하나 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 23-25, 170-173 및 510-512중 어느 하나로 대체되는 것이다.
- [0120] 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 카바트 넘버링에 따른 서열번호 4-6, 145, 147, 148 및 372 중 어느 하나, 초티아 넘버링에 따른 서열번호 16-18, 161, 163, 164 및 514 중 어느 하나, 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 23-25, 170, 172, 173 및 510중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 가지는 CDR-H2 를 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 카바트 넘버링에 따른 서열번호 4 및 5 중 어느 하나, 초티아 넘버링에 따른 서열번호 16 및 17 중 어느 하나, 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 23 및 24중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 가지는 CDR-H2 를 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 카바트 넘버링에 따른 서열번호 5, 초티아 넘버링에 따른 서열번호 17, 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 24 의 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 가지는 CDR-H2 를 포함한다.
- [0121] 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H2를 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 서열번호 112의 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H2를 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 서열번호 110-113, 115, 248, 252-256 및 518-522중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H2를 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 서열번호 110, 112, 115, 256 및 519 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H2를 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역 서열번호 115 및 256중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H2를 포함한다.
- [0122] 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 카바트 넘버링에 따른 서열번호 1-3 및 140-144중

어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열이거나, 이를 포함하는 CDR-H1; 카바트 넘버링에 따른 서열번호 4-6, 145-148 및 372-374중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열이거나, 이를 포함하는 CDR-H2; 및 카바트 넘버링에 따른 서열번호 7-11, 149-157, 279-287 및 376-378중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열이거나, 이를 포함하는 CDR-H3 을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 초티아 넘버링에 따른 서열번호 12-15 및 158-160중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열이거나, 이를 포함하는 CDR-H1; 초티아 넘버링에 따른 서열번호 16-18, 161-164 및 514-516중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열이거나, 이를 포함하는 CDR-H2; 및 초티아 넘버링에 따른 서열번호 7-11, 149-157, 279-287 및 376-378 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열이거나, 이를 포함하는 CDR-H3 을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 AbM 넘버링에 따른 서열번호 19-22, 165-169 및 509중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열이거나, 이를 포함하는 CDR-H1; AbM 넘버링에 따른 서열번호 23-25, 170-173 및 510-512중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열이거나, 이를 포함하는 CDR-H2; 및 AbM 넘버링에 따른 서열번호 7-11, 149-157, 279-287 및 376-378 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열이거나, 이를 포함하는 CDR-H3 을 포함한다.

[0123] 일부 실시예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 표 2 및 표 4에서 보듯이, 카바트 넘버링에 따른 CDR-H1, CDR-H2, 및/또는 CDR-H3을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 표 4에서 보듯이, 초티아 넘버링에 따른 CDR-H1, CDR-H2, 및/또는 CDR-H3을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 표 4에서 보듯이, AbM 넘버링에 따른 CDR-H1, CDR-H2, 및/또는 CDR-H3을 포함한다.

[0124] 일부 실시예에서, 본원에서 제공되는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 카바트 넘버링에 따라 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3가 각각 서열번호 1, 4, 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3가 각각 서열번호 2, 5, 및 8의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3가 각각 서열번호 2, 5, 및 9의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3가 각각 서열번호 2, 5, 및 10의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3가 각각 서열번호 3, 6, 및 11의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3가 각각 서열번호 140, 145 및 149의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3가 각각 서열번호 141, 145 및 149의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3가 각각 서열번호 141, 145 및 150의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3가 각각 서열번호 142, 146 및 151의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3가 각각 서열번호 2, 5 및 152의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3가 각각 서열번호 143, 147 및 153의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3가 각각 서열번호 144, 148 및 154의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3가 각각 서열번호 3, 6 및 155의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3가 각각 서열번호 2, 5 및 156의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3가 각각 서열번호 2, 5 및 157의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3가 각각 서열번호 2, 6 및 376의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3가 각각 서열번호 3, 372 및 376의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3가 각각 서열번호 3, 6 및 376의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3가 각각 서열번호 3, 6, 및 377의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3가 각각 서열번호 :2, 373, 및 152의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3가 각각 서열번호 2, 5, 및 378의 아미노산 서열을 포함하는 것; CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3가 각각 서열번호 2, 374, 및 9의 아미노산 서열을 포함하는 그룹으로부터 선택되는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3를 포함하는 V_H 를 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 카바트 넘버링에 따라 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3가 각각 서열번호 2, 5 및 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3를 포함하는 V_H 영역을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 초티아 넘버링에 따라 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3가 각각 서열번호 :13, 17 및 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3를 포함하는 V_H 영역을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 AbM 넘버링에 따라 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3가 각각 서열번호 :20, 24 및 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3를 포함하는 V_H 영역을 포함한다.

[0125] 예를 들어, 본원에 제공된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 다음 중에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 V_H 영역을 포함한다: 카바트 넘버링에 따른 각각의 서열 번호:1, 4, 및 7; 서열 번호:2, 5, 및 8; 서열 번호:2, 5, 및 9; 서열 번호:2, 5, 및 10; 서열 번호:3, 6, 및 11; 서열 번

호:140, 145, 및 149; 서열 번호:141, 145, 및 149; 서열 번호:141, 145, 및 150; 서열 번호:142, 146, 및 151; 서열 번호:2, 5, 및 152; 서열 번호:143, 147, 및 153; 서열 번호:144, 148, 및 154; 서열 번호:3, 6, 및 155; 서열 번호:2, 5, 및 156; 서열 번호:2, 5, 및 157; 서열 번호:2, 6, 및 376; 서열 번호:3, 372, 및 376; 서열 번호:3, 6, 및 376; 서열 번호:3, 6, 및 377; 서열 번호:2, 373, 및 152; 서열 번호:2, 5, 및 378; 서열 번호:2, 374, 및 9.

[0126] 일부 실시 양태에서, 본원에 제공된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 다음 중에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 V_H 영역을 포함한다: 카바트 넘버링에 따른 각각의 서열 번호:1, 4, 및 7; 서열 번호:2, 5, 및 8; 서열 번호:2, 5, 및 9; 서열 번호:2, 5, 및 10; 서열 번호:141, 145, 및 149; 서열 번호:143, 147, 및 153; 서열 번호:144, 148, 및 154; 서열 번호:3, 6, 및 155; 서열 번호:2, 5, 및 156; 서열 번호:2, 5, 및 157; 서열 번호:2, 6, 및 376; 서열 번호:3, 372, 및 376; 및 서열 번호:3, 6, 및 376. 일부 실시예에서, 본원에 제공된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 다음 중에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 V_H 영역을 포함한다: 카바트 넘버링에 따른 각각의 서열 번호:1, 4, 및 7; 서열 번호:2, 5, 및 9; 서열 번호:2, 5, 및 10; 및 서열 번호:2, 5, 및 157. 일부 실시예에서, 본원에 제공된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 다음 중에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 V_H 영역을 포함한다: 카바트 넘버링에 따른 각각의 서열 번호:2, 5 및 10; 및 서열 번호:2, 5, 및 157.

[0127] 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하며, 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 각각의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하며, 서열번호 112인 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 각각의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 V_H 영역은 서열번호 110, 112, 115, 256 및 519 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열내에 포함되는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 V_H 영역은 서열번호 115 및 256 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열내에 포함되는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함한다.

[0128] 본원에서 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 일부 실시예에서, 상기 V_H 영역은 기재된 바와 같이 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 중 어느 하나를 포함하고 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역의 아미노산 서열 내에 포함되는 구조 영역 1(FR1), FR2, FR3 및/또는 FR4 각각에 대하여 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 의 서열 동일성을 가지는 FR1, FR2, FR3 및/또는 FR4를 포함한다. 예를 들어, 상기 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역의 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역의 아미노산 서열 내에 포함되는 구조 영역 (예를 들어, FR1, FR2, FR3 및/또는 FR4) 에 대하여 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 의 서열 동일성을 가지는 구조영역 (예를 들어, FR1, FR2, FR3 및/또는 FR4)을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 V_H 영역은 FR1은 서열번호 :59-63, 195-203 및 434-439 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것; FR2는 서열번호 :64-66 및 204-209 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것 ; FR3은 서열번호 67-69, 210-216, 441 및 443 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것; 및/또는 FR4는 서열번호 70-71, 217-220, 444 및 445 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것으로부터 선택되는 FR1, FR2, FR3 및/또는 FR4를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 V_H 영역은 서열번호 61의 아미노산 서열을 포함하는 FR1, 서열번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 FR2, 서열번호 69의 아미노산 서열을 포함하는 FR3 및/또는 서열번호 70의 아미노산 서열을 포함하는 FR4를 포함한다.

[0129] 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 : 110-113, 115, 248, 252-256 및 518-522중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서

열을 포함하는 V_H 영역을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 : 110, 112, 115, 256 및 519 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 : 115 및 256 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역을 포함한다.

[0130] 또한, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 상기 서열에 대하여 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 가지는 서열을 포함한다. 예를 들어, 본원에 제공된 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역을 포함한다.

[0131] 일부 실시예에서, 상기 항체는 V_H 영역 서열만을 포함하거나 또는 상기에 기재된 V_H 서열(예를 들어, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 및/또는 CDR-H4) 중 임의의 것과 같은 충분한 항원 결합 부분을 포함하는 단일 도메인 항체(sdAb)이다..

[0132] 일부 실시예에서, 본원에 제공된 항체 (예를 들어, 항-BCMA 항체) 또는 이의 항원-결합 단편은 경쇄 또는 이의 충분한 항원-결합 부분을 추가로 포함하는 V_H 영역을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 V_H 영역 및 V_L 영역, 또는 V_H 영역 및 V_L 영역의 충분한 항원-결합 부위를 포함한다. 이러한 실시예에서, V_H 영역 서열은 상기 기재된 V_H 중 어느 것일 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 항체는 Fab 또는 scFv와 같은 항원-결합 단편이다. 일부 실시예에서, 상기 항체는 불변 영역을 포함하는 전장 항체이다.

[0133] 일부 실시예에서, 상기 항체, 예를 들어, 이의 항원 결합 단편은 서열번호 : 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열 또는 서열번호 : 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 동일성을 가지는 경쇄 가변(V_L) 영역을 가진다.

[0134] 일부 실시예에서, 본원에서 기재된 항체의 V_L 영역(예를 들어, 항-BCMA 항체) 또는 이의 항원-결합 단편은 아미노산 서열 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$, (서열번호 358), 상기 X_1 은 A, C, G, H, I, Q 또는 S; X_2 는 A, Q, S 또는 V; X_3 는 S, W 또는 Y; X_4 는 D, F, G, H 또는 Y; X_5 는 D, G, M, R, S 또는 T; X_6 는 A, G, H, L, R, S, T 또는 Y; X_7 는 L, P, R, S 또는 null; X_8 는 D, G, N, R, S, T 또는 null; X_9 는 A, G, H, L, P 또는 null; X_{10} 는 F, S 또는 null; X_{11} 는 L, P, W 또는 Y; 및 X_{12} 는 S, T 또는 V인 경쇄 상보성 결정 영역3(CDR-L3)를 포함하는 것이다. 일부 실시예에서, CDR-L3는 X_1 은 H; X_2 는 V; X_3 는 W; X_4 는 D; X_5 는 R; X_6 는 S; X_7 는 R; X_8 는 D; X_9 는 H; X_{10} 는 null; X_{11} 는 Y; 및 X_{12} 는 V라고 언급했다.

[0135] 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열 번호 : 47-58, 184-194, 415-427 및 429-433 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 함유한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열 번호 55의 아미노산 서열을 가지는 CDR-L3를 포함한다. 이러한 임의의 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 어느 하나로부터 선택된 V_L 영역 서열을 포함할 수 있으며, 이 안에 함유된 상응하는 CDR-L3(예를 들어, 카바트 자리매김에 의해 아미노산 잔기 L89 내지 L97에 상응함) 서열은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 47-58, 184-194, 415-427 및 429-433 중 어느 하나로 대체되는 것이다.

[0136] 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 47-49, 51, 52, 55, 56, 185, 189-194, 415-418 및 421 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 47, 51, 55, 194, 416 및 421 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 194 및 421 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노

산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함한다.

[0137] 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_L 영역은 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L3를 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_L 영역은 서열번호 124 인 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L3를 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_L 영역은 서열번호 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 및 534-538중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L3를 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_L 영역은 서열번호 116, 120, 124, 267, 535 및 536중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L3를 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_L 영역은 서열번호 267 및 536중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L3를 포함한다.

[0138] 일부 실시예에서, 본 명세서에 기재된 항체(예를 들어, 항-BCMA항체)의 V_L 영역 또는 이의 항원 결합 단편은 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}$ (서열번호 356), 상기 X_1 는 G, K, R, S 또는 T; X_2 는 A, G 또는 S; X_3 는 G, N, S 또는 T; X_4 는 G, K, N, Q, R 또는 S; X_5 는 S 또는 null; X_6 는 D, N, V 또는 null; X_7 는 L, V 또는 null; X_8 는 H, S, Y 또는 null; X_9 는 S, T 또는 null; X_{10} 는 S 또는 null; X_{11} 는 D, G, I, N, S 또는 null; X_{12} 는 D, E, G, K, I, N 또는 null; X_{13} 는 F, G, K, N, R, S, Y 또는 null; X_{14} 는 D, K, N, T 또는 null; X_{15} 는 A, D, G, L, N, S, T 또는 Y; X_{16} 는 L 또는 V; X_{17} 는 A, H, N, Q 또는 S인 아미노산 서열을 함유하는 경쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-L1)을 포함하는 것이다. 일부 실시예에서, X_1 는 G; X_2 는 A; X_3 는 N; X_4 는 N; X_5 는 null; X_6 는 null; X_7 는 null; X_8 는 null; X_9 는 null; X_{10} 는 null; X_{11} 는 I; X_{12} 는 G; X_{13} 는 S; X_{14} 는 K; X_{15} 는 S; X_{16} 는 V; X_{17} 는 H 이다.

[0139] 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 26-36, 174-178, 380-392 및 394-398 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1 을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1 을 포함한다. 이러한 임의의 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 어느 하나로부터 선택된 V_L 영역 서열을 포함할 수 있으며, 이 안에 함유된 상응하는 CDR-L1(예를 들어, 카바트 자리매김에 의해 아미노산 잔기 L24 내지 L34에 상응함) 서열은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 26-36, 174-178, 380-392 및 394-398중 어느 하나로 대체되는 것이다.

[0140] 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_L 영역은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 26-28, 30, 31, 33, 34, 174, 176-178 및 380-382중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 가지는 CDR-L1을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_L 영역은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 26, 30, 33, 178 및 380중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 가지는 CDR-L1을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_L 영역은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 33 및 178중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 가지는 CDR-L1을 포함한다.

[0141] 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_L 영역은 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_L 영역은 서열번호 124의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_L 영역은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 및 534-538중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_L 영역은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 116,

120, 124, 267, 535 및 536중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_L 영역은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 267 및 536중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1을 포함한다.

[0142] 일부 실시예에서, 본 명세서에서 제공된 항체(예를 들어, 항-BCMA 항체)의 V_L 영역 또는 이의 항원 결합 단편은 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$ (서열번호 357), 상기 X_1 는 A, D, E, N, S, V 또는 W; X_2 는 A, D, N, S 또는 V; X_3 는 A, D, H, I, N 또는 S; X_4 는 D, K, N, Q, R 또는 T; X_5 는 L, R 또는 V; X_6 는 A, E, P 또는 Q; 및 X_7 는 A, D, S 또는 T인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역2(CDR-L2)를 포함하는 것이다. 일부 실시예에서, X_1 는 D; X_2 는 D; X_3 는 D; X_4 는 D; X_5 는 R; X_6 는 P; 및 X_7 는 S이다.

[0143] 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 37-46, 179-183, 399-409 및 411-414 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 43인 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2를 포함한다. 이러한 임의의 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 어느 하나로부터 선택된 V_L 영역 서열을 포함할 수 있으며, 이 안에 함유된 상응하는 CDR-L2(예를 들어, 카바트 자리매김에 의해 아미노산 잔기 L50 내지 L56에 상응함) 서열은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 :37-46, 179-183, 399-409 및 411-414 중 어느 하나로 대체되는 것이다.

[0144] 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_L 영역은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 37-39, 41, 43, 44, 179, 181-183 및 399-401중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-L2을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_L 영역은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 37, 39, 43, 183 및 400중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-L2을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_L 영역은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 43 및 183중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열내에 포함되는 CDR-L2을 포함한다.

[0145] 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_L 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-L2을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_L 서열번호 124의 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-L2을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_L 서열번호 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 및 534-538중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-L2을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_L 서열번호 116, 120, 124, 267, 535 및 536중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-L2을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_L 서열번호 267 및 536중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-L2을 포함한다.

[0146] 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 26-36, 174-178, 380-392 및 394-398 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열이거나, 이를 포함하는 CDR-L1; 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 37-46, 179-183, 399-409 및 411-414 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열이거나, 이를 포함하는 CDR-L2; 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열번호 47-58, 184-194, 415-427 및 429-433 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열이거나, 이를 포함하는 CDR-L3를 포함한다.

[0147] 일부 실시예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_L 영역은 표 2 및 표 4에서 보듯이, 카바트 넘버링에 따른 CDR-L1, CDR-L2, 및/또는 CDR-L3을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_L 영역은 표 4에서 보듯이, 초티아 넘버링에 따른 CDR-L1, CDR-L2, 및/또는 CDR-L3을 포함한다.

다. 일부 실시예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_L 영역은 표 4에서 보듯이, AbM 넘버링에 따른 CDR-L1, CDR-L2, 및/또는 CDR-L3을 포함한다.

[0148]

본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 일부 실시예에서, 상기 V_L 영역은 다음 중에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 V_L 영역을 포함한다 : 서열번호 26, 37 및 47의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 27, 28 및 48의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 28, 39 및 49의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 29, 40, 및 50의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 30, 39, 및 51의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 31, 41, 및 52의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 32, 42, 및 53의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 30, 39, 및 54의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 33, 43, 및 55의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 34, 44, 및 56의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 35, 45, 및 57의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 36, 46, 및 58의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 174, 179, 및 184의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 174, 179, 및 185의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 174, 179, 및 186의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 174, 179, 및 187의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 175, 180, 및 188의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 174, 179, 및 189의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 176, 181, 및 190의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 177, 182, 및 191의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 174, 179, 및 192의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 178, 183, 및 193의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 178, 183, 및 194의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 30, 399, 및 415의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 380, 400, 및 416의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 33, 43, 및 421의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 381, 401, 및 417의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 382, 402, 및 418의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 383, 403, 및 419의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 384, 39, 및 54의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 385, 180, 및 58의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 175, 180, 및 188의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 386, 404, 및 420의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 387, 405, 및 422의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 388, 406, 및 423의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 388, 407, 및 424의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 389, 408, 및 425의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 390, 183, 및 193의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 391, 409, 및 426의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 392, 40, 및 427의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 394, 39, 및 429의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 395, 411, 및 430의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 396, 412, 및 431의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 396, 412, 및 58의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 397, 413, 및 432의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 서열번호 398, 414, 및 433의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3. 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 일부 실시예에서, 상기 V_L 영역은 서열번호 33, 43 및 55의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함한다.

[0149]

예를 들어, 본 명세서에서 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:26, 37, 및 47; 서열 번호:27, 38, 및 48; 서열 번호:28, 39, 및 49; 서열 번호:29, 40, 및 50; 서열 번호:30, 39, 및 51; 서열 번호:31, 41, 및 52; 서열 번호:32, 42, 및 53; 서열 번호:30, 39, 및 54; 서열 번호:33, 43, 및 55; 서열 번호:34, 44, 및 56; 서열 번호:35, 45, 및 57; 서열 번호:36, 46, 및 58; 서열 번호:174, 179, 및 184; 서열 번호:174, 179, 및 185; 서열 번호:174, 179, 및 186; 서열 번호:174, 179, 및 187; 서열 번호:175, 180, 및 188; 서열 번호:174, 179, 및 189; 서열 번호:176, 181, 및 190; 서열 번호:177, 182, 및 191; 서열 번호:174, 179, 및

192; 서열 번호:178, 183, 및 193; 서열 번호:178, 183, 및 194; 서열 번호:30, 399, 및 415; 서열 번호:380, 400, 및 416; 서열 번호:33, 43, 및 421; 서열 번호:381, 401, 및 417; 서열 번호:382, 402, 및 418; 서열 번호:383, 403, 및 419; 서열 번호:384, 39, 및 54; 서열 번호:385, 180, 및 58; 서열 번호:175, 180, 및 188; 서열 번호:386, 404, 및 420; 서열 번호:387, 405, 및 422; 서열 번호:388, 406, 및 423; 서열 번호:388, 407, 및 424; 서열 번호:389, 408, 및 425; 서열 번호:390, 183, 및 193; 서열 번호:391, 409, 및 426; 서열 번호:392, 40, 및 427; 서열 번호:394, 39, 및 429; 서열 번호:395, 411, 및 430; 서열 번호:396, 412, 및 431; 서열 번호:396, 412, 및 58; 서열 번호:397, 413, 및 432; 서열 번호:398, 414, 및 433 중에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 각각의 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 V_L 영역을 포함한다.

[0150] 일부 실시예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열 번호:26, 37, 및 47; 서열 번호:27, 38, 및 48; 서열 번호:28, 39, 및 49; 서열 번호:30, 39, 및 51; 서열 번호:31, 41, 및 52; 서열 번호:33, 43, 및 55; 서열 번호:34, 44, 및 56; 서열 번호:174, 179, 및 185; 서열 번호:174, 179, 및 189; 서열 번호:176, 181, 및 190; 서열 번호:177, 182, 및 191; 서열 번호:174, 179, 및 192; 서열 번호:178, 183, 및 193; 서열 번호:178, 183, 및 194; 서열 번호:30, 399, 및 415; 서열 번호:380, 400, 및 416; 서열 번호:33, 43, 및 421; 서열 번호:381, 401, 및 417; 및 서열 번호:382, 402, 및 418 중에서 각각 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 각각의 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 V_L 영역을 포함한다.

[0151] 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열 번호:26, 37, 및 47; 서열 번호:30, 39, 및 51; 서열 번호:33, 43, 및 55; 서열 번호:178, 183, 및 194; 서열 번호:380, 400, 및 416; 및 서열 번호:33, 43, 및 421 중에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 각각의 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 V_L 영역을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 카바트 넘버링, 초티아 넘버링 또는 AbM 넘버링에 따른 서열 번호 178, 183, 및 194; 및 서열 번호:33, 43, 및 421 중에서 선택되는 각각의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 V_L 영역을 포함한다.

[0152] 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 함유되는 각각의 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_L 영역은 서열번호 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 및 534-538중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 함유되는 각각의 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_L 영역은 서열번호 116, 120, 124, 267, 535 및 536중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 함유되는 각각의 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_L 영역은 서열번호 267 및 536중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 함유되는 각각의 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함한다.

[0153] 본 명세서에서 제공되는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 일부 실시예에서, 상기 V_L 영역은 기재된 바와 같이 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 중 어느 하나를 포함하고, 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 구조 영역 1(FR1), FR2, FR3 및/또는 FR4 각각에 대하여 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 의 서열 동일성을 가지는 FR1, FR2, FR3 및/또는 FR4를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 각각의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 및 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역의 아미노산 서열 내에 포함되는 구조 영역 (예를 들어, FR1, FR2, FR3 및/또는 FR4) 에 대하여 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 의 서열 동일성을 가지는 구조영역 (예를 들어, FR1, FR2, FR3 및/또는 FR4)을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 V_L 영역은 서열 번호:72-82, 221-227, 446-459 및 461-466 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 FR1; 서열번호 : 83-92, 228-232, 467-477 및 479-482 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 FR2; 서열번호 93-101, 233-242, 483-495 및

497-501중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 FR3; 및/또는 서열번호 102-109, 243-246, 502-506 및 508 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 FR4인 것으로부터 선택되는 FR1, FR2, FR3 및/또는 FR4를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 V_L 영역은 서열번호 79의 아미노산 서열을 포함하는 FR1, 서열번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 FR2, 서열번호 98의 아미노산 서열을 포함하는 FR3 및/또는 서열번호 108의 아미노산 서열을 포함하는 FR4를 포함한다.

[0154] 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 :116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 V_L 영역을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 124의 아미노산 서열을 포함하는 V_L 영역을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 및 534-538 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 V_L 영역을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 116, 120, 124, 267, 535 및 536 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 V_L 영역을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 267 및 536 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 V_L 영역을 포함한다.

[0155] 또한, 상기 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 이러한 서열에 대하여 적어도 또는 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 동일성을 가진다.

[0156] 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 단편의 V_H 영역은 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 항체 또는 단편의 V_L 영역은 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 단편의 V_H 영역은 서열번호 110-113, 115, 248, 252-256 및 518-522 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고 상기 항체 또는 단편의 V_L 영역은 서열번호 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 및 534-538중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 단편의 V_H 영역은 서열번호 110, 112, 115, 256 및 519 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고 상기 항체 또는 단편의 V_L 영역은 서열번호 116, 120, 124, 267, 535 및 536중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 단편의 V_H 영역은 115 및 256 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고 상기 항체 또는 단편의 V_L 영역은 서열번호 267 및 536 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.

[0157] 또한 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 이러한 서열에 대하여 적어도 또는 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 동일성을 가진다. 예를 들어, 본 명세서 제공된 것은 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_L 영역 및/또는 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열과 적어도 의 동일성을 가지는 V_H 영역을 함유한 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 V_L 영역 및 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 함유한 V_H 영역을 포함한다.

[0158] 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 영역은 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 각각의 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3을 포함하고, 상기 항체 또는 항원 결합 단편의 V_L 영역은 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 각각의 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함한다.

[0159] 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 단편의 V_H 영역은 CDR-H1, a CDR-H2, a CDR-H3을 각각 포함하며, CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3의 아미노산 서열은 서열번호 110-115, 247-256, 518-531및533 중 어느 하나로부터 선택되

는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 함유된 것, 그리고 상기 항체 또는 단편의 V_L 영역은 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3를 각각 포함하며, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열은 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 함유된 것이다. 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 단편의 V_H 영역은 CDR-H1, a CDR-H2, a CDR-H3을 각각 포함하며, CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3의 아미노산 서열은 서열번호 110-113, 115, 248, 252-256 및 518-522 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 함유된 것, 그리고 상기 항체 또는 단편의 V_L 영역은 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3를 각각 포함하며, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열은 서열번호 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 및 534-538 중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 함유된 것이다. 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 단편의 V_H 영역은 CDR-H1, a CDR-H2, a CDR-H3을 각각 포함하며, CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3의 아미노산 서열은 서열번호 110, 112, 115, 256 및 519 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 함유된 것, 그리고 상기 항체 또는 단편의 V_L 영역은 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3를 각각 포함하며, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열은 서열번호 116, 120, 124, 267, 535 및 536 중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 함유된 것이다. 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 단편의 V_H 영역은 CDR-H1, a CDR-H2, a CDR-H3을 각각 포함하며, CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3의 아미노산 서열은 서열번호 115 및 256 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 함유된 것, 그리고 상기 항체 또는 단편의 V_L 영역은 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3를 각각 포함하며, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열은 서열번호 267 및 536 중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 함유된 것이다.

[0160] 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 서열 번호:110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 선택되는 V_H 서열에 대하여 적어도 90%의 서열 동일성을 가지는 V_H ; 및 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 선택되는 V_L 서열에 대하여 적어도 90%의 서열 동일성을 가지는 V_L 을 포함한다.

[0161] 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 서열 번호: 110, 256 및 519 중 어느것으로부터 선택되는 V_H 서열에 대하여 적어도 90%의 서열 동일성을 가지는 V_H ; 및 서열번호 116-47, 51, 194 및 416 중 어느것으로부터 선택되는 V_L 서열에 대하여 적어도 90%의 서열 동일성을 가지는 V_L 을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 서열 번호115의 V_H 서열에 대하여 적어도 90%의 서열 동일성을 가지는 V_H ; 및 서열번호 536의 V_L 서열에 대하여 적어도 90%의 서열 동일성을 가지는 V_L 을 포함한다

[0162] 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 여기에서: 상기 CDR-H1는 서열번호 1-3 및 140-144 중 어느것으로부터 선택되는 서열을 포함하고; 상기 CDR-H2는 서열번호 4-6, 145-148 및 372-374 중 어느것으로부터 선택되는 서열을 포함하고; 상기 CDR-H3는 서열 번호:7-11, 149-157, 279-287 및 376-378 중 어느것으로부터 선택되는 서열을 포함하는 것인 V_H ; 및 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3, 여기에서: 상기 CDR-L1은 서열 번호:26-36, 174-178, 380-392 및 394-398 중 어느것으로부터 선택되는 서열을 포함하고; 상기 CDR-L2 는 서열 번호:37-46, 179-183, 399-409 및 411-414 중 어느것으로부터 선택되는 서열을 포함하고; 상기 CDR-L3 는 서열 번호:47-58, 184-194, 415-427 및 429-433 중 어느것으로부터 선택되는 서열을 포함하는 것인 V_L 을 포함한다.

[0163] 일부 실시예에서, 상기 CDR-H1은 서열 번호:1 및 2 중 어느것으로부터 선택되는 서열을 포함하고; 상기 CDR-H2는 서열 번호:4 및 5 중 어느것으로부터 선택되는 서열을 포함하고; 상기 CDR-H3 는 서열 번호:7 및 157 중 어느것으로부터 선택되는 서열을 포함하고; 상기 CDR-L1은 서열 번호:26, 30, 178 및 380 중 어느것으로부터 선택되는 서열을 포함하고; 상기 CDR-L2는 서열 번호:37, 39, 183 또는 400 중 어느것으로부터 선택되는 서열을 포함하고; 상기 CDR-L3는 서열 번호:47, 51, 194 및 416 중 어느것으로부터 선택되는 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 CDR-H1은 서열번호 2의 서열을 포함하고; 상기 CDR-H2 는 서열번호 5 의 서열을 포함하고; 상기 CDR-H3는 서열번호 10 의 서열을 포함하고; 상기 CDR-L1 은 서열번호 33 의 서열을 포함하고; 상기 CDR-L2는 서열번호 43 의 서열을 포함하고; 상기 CDR-L3은 서열번호 421 의 서열을 포함한다.

[0164] 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 V_H 및 V_L 을 포함하며, 여기에서 상기 V_H 은 서열번호

[illegible]

각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 상기 V_H 은 서열번호 3, 372 및 376을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및 상기 V_L 은 서열번호 : 381, 401 및 417 을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 상기 V_H 은 서열번호 3, 6 및 376을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및 상기 V_L 은 서열번호 : 382, 402 및 418 을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 상기 V_H 은 서열번호 3, 6 및 377을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및 상기 V_L 은 서열번호 : 383, 403 및 419 을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 상기 V_H 은 서열번호 1, 4 및 7을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및 상기 V_L 은 서열번호 : 384, 39 및 54 을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 상기 V_H 은 서열번호 2, 5 및 10을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및 상기 V_L 은 서열번호 : 385, 180 및 58 을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 상기 V_H 은 서열번호 2, 373 및 152을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및 상기 V_L 은 서열번호 : 175, 180 및 188 을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 상기 V_H 은 서열번호 3, 6 및 11을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및 상기 V_L 은 서열번호 : 386, 404 및 420 을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 상기 V_H 은 서열번호 2, 5 및 378을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및 상기 V_L 은 서열번호 : 33, 43 및 421 을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 상기 V_H 은 서열번호 2, 5 및 9을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및 상기 V_L 은 서열번호 : 387, 405 및 422 을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 상기 V_H 은 서열번호 2, 5 및 9을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및 상기 V_L 은 서열번호 : 388, 406 및 423 을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 상기 V_H 은 서열번호 2, 5 및 9을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및 상기 V_L 은 서열번호 : 388, 407 및 424 을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 상기 V_H 은 서열번호 3, 6 및 376을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및 상기 V_L 은 서열번호 : 389, 408 및 425을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 상기 V_H 은 서열번호 2, 5 및 157을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및 상기 V_L 은 서열번호 380, 180 및 193 을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 상기 V_H 은 서열번호 2, 374 및 9을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및 상기 V_L 은 서열번호 391, 409 및 426 을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 상기 V_H 은 서열번호 1, 4 및 7을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및 상기 V_L 은 서열번호 : 392, 40 및 427 을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 상기 V_H 은 서열번호 1, 4 및 7을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및 상기 V_L 은 서열번호 : 394, 39 및 429 을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 상기 V_H 은 서열번호 1, 4 및 7을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및 상기 V_L 은 서열번호 : 395, 411 및 430 을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 상기 V_H 은 서열번호 1, 4 및 7을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및 상기 V_L 은 서열번호 : 28, 39 및 49 을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 상기 V_H 은 서열번호 2, 5 및 10을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및 상기 V_L 은 서열번호 : 396, 412 및 431 을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 상기 V_H 은 서열번호 2, 5 및 10을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및 상기 V_L 은 서열번호 : 396, 412 및 58 을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 상기 V_H 은 서열번호 2, 5 및 10을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및 상기 V_L 은 서열번호 : 397, 413 및 432 을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 또는 상기 V_H 은 서열번호 1, 4 및 7을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및 상기 V_L 은 서열번호 : 398, 414 및 433 을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3이다.

[0165] 일부 실시예에서, 상기 V_H 는 서열번호 1, 4 및 7을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3 을 포함하고, 상기 V_L 은 서열번호 26, 37 및 47을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하고; 상기 V_H 는 서열번호 1, 4 및 7을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3 을 포함하고, 상기 V_L 은 서열번호 30, 39 및 51을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하고; 상기 V_H 는 서열번호 2, 5 및 157을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3 을 포함하고, 상기 V_L 은 서열번호 178, 183 및 194을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하고; 또는 상기 V_H 는 서열번호 1, 4 및 7을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3 을 포함

하고, 상기 V_L 은 서열번호 380, 400 및 416을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 V_H 는 서열번호 2, 5 및 10을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3 을 포함하고, 상기 V_L 은 서열번호 33, 43 및 421을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다.

[0166] 일부 실시예에서, 상기 항체 또는이의 항원-결합 단편은 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 서열이 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느것으로부터 선택되는 V_H 서열 내에 포함되는 것인 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 각각 포함; 및/또는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 서열이 서열번호 :116-127, 257-267, 534-550 및 552-557중 어느것으로부터 선택되는 V_L 서열 내에 포함되는 것인 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 각각 포함한다.

[0167] 일부 실시예에서, CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3 각각은 서열번호 110, 256 및 519 중 어느것으로부터 선택되는 V_H 서열 내에 포함되는 것인 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 서열을 포함하고; CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 각각은, 서열번호 116, 120, 267 및 535 중 어느것으로부터 선택되는 V_L 서열 내에 포함되는 것인 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 서열을 포함한다.

[0168] 일부 실시예에서, 상기 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3은 각각 서열번호 115 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 서열을 포함하고; CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3은 각각 서열번호 536 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 의 서열을 포함한다.

[0169] 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 V_H 및 V_L 를 포함하고, 여기에서: 상기 V_H 는 서열번호 110 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 이거나 이를 포함하고, 상기 V_L 서열번호 116 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 는 서열번호 111 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 이거나 이를 포함하고, 상기 V_L 서열번호 117 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 는 서열번호 110 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 이거나 이를 포함하고, 상기 V_L 서열번호 118 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 는 서열번호 110 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 이거나 이를 포함하고, 상기 V_L 서열번호 119 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 는 서열번호 110 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 이거나 이를 포함하고, 상기 V_L 서열번호 120 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 는 서열번호 110 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 이거나 이를 포함하고, 상기 V_L 서열번호 121 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 는 서열번호 110 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 이거나 이를 포함하고, 상기 V_L 서열번호 122 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 는 서열번호 110 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 이거나 이를 포함하고, 상기 V_L 서열번호 123 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 는 서열번호 112 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 이거나 이를 포함하고, 상기 V_L 서열번호 124 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 는 서열번호 113 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 이거나 이를 포함하고, 상기 V_L 서열번호 125 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 는 서열번호 114 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 이거나 이를 포함하고, 상기 V_L 서열번호 126 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 는 서열번호 115 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 이거나 이를 포함하고, 상기 V_L 서열번호 127 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 는 서열번호 247 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 이거나 이를 포함하고, 상기 V_L 서열번호 257 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 는 서열번호 248 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 이거나 이를 포함하고, 상기 V_L 서열번호 258 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 는 서열번호 249 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 이거나 이를 포함하고, 상기 V_L 서열번호 259 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 는 서열번호 250 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 이거나 이를 포함하고, 상기 V_L 서열번호 260 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 는 서열번호 251 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 이거나 이를 포함하고, 상기 V_L 서열번호 261 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 는 서열번호

[illegible]

이를 포함하고, 상기 V_L 서열번호 118 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 는 서열번호 533 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 이거나 이를 포함하고, 상기 V_L 서열번호 554 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 는 서열번호 115 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 이거나 이를 포함하고, 상기 V_L 서열번호 555 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 는 서열번호 524 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 이거나 이를 포함하고, 상기 V_L 서열번호 556 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 또는 상기 V_H 는 서열번호 519 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 이거나 이를 포함하고, 상기 V_L 서열번호 557 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것이다.

[0170] 일부 실시예에서, 상기 V_H 는 서열번호 110 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 이거나 이를 포함하고, 상기 V_L 서열번호 116 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 는 서열번호 110 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 이거나 이를 포함하고, 상기 V_L 서열번호 120 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 상기 V_H 는 서열번호 256 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 이거나 이를 포함하고, 상기 V_L 서열번호 267 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것; 또는 상기 V_H 는 서열번호 519 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 이거나 이를 포함하고, 상기 V_L 서열번호 535 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함하는 것이다. 일부 실시예에서, 각각의 상기 V_H 는 서열번호 115 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 이거나 이를 포함하고, 상기 V_L 서열번호 536 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 이거나 이를 포함한다.

[illegible]

합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열 번호 518 및 534의 아미노산 서열을 각각 포함한다; 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열 번호 519 및 535의 아미노산 서열을 각각 포함한다; 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열 번호 115 및 536의 아미노산 서열을 각각 포함한다; 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열 번호 520 및 264의 아미노산 서열을 각각 포함한다; 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열 번호 521 및 537의 아미노산 서열을 각각 포함한다; 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열 번호 522 및 538의 아미노산 서열을 각각 포함한다; 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열 번호 523 및 539의 아미노산 서열을 각각 포함한다; 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열 번호 519 및 540의 아미노산 서열을 각각 포함한다; 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열 번호 524 및 541의 아미노산 서열을 각각 포함한다; 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열 번호 525 및 261의 아미노산 서열을 각각 포함한다; 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열 번호 526 및 542의 아미노산 서열을 각각 포함한다; 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열 번호 527 및 543의 아미노산 서열을 각각 포함한다; 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열 번호 528 및 544의 아미노산 서열을 각각 포함한다; 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열 번호 529 및 545의 아미노산 서열을 각각 포함한다; 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열 번호 528 및 546의 아미노산 서열을 각각 포함한다; 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열 번호 522 및 547의 아미노산 서열을 각각 포함한다; 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열 번호 256 및 548의 아미노산 서열을 각각 포함한다; 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열 번호 530 및 549의 아미노산 서열을 각각 포함한다; 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열 번호 531 및 550의 아미노산 서열을 각각 포함한다; 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열 번호 519 및 552의 아미노산 서열을 각각 포함한다; 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열 번호 110 및 553의 아미노산 서열을 각각 포함한다; 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열 번호 110 및 118의 아미노산 서열을 각각 포함한다; 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열 번호 553 및 554의 아미노산 서열을 각각 포함한다; 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열 번호 115 및 555의 아미노산 서열을 각각 포함한다; 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열 번호 524 및 556의 아미노산 서열을 각각 포함한다; 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열 번호 519 및 557의 아미노산 서열을 각각 포함한다; 또는 상기의 V_H 및 V_L 의 어느 것과 적어도 90%의 서열 동일성, 예컨대 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 가지는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 중 어느 것을 포함하는 것이다. 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 110 및 116 각각에 적어도 90%의 동일성을 가지는 서열을 포함하는 V_H 및 V_L 영역; 서열번호 110 및 120 각각에 적어도 90%의 동일성을 가지는 서열을 포함하는 V_H 및 V_L 영역; 서열번호 256 및 267 각각에 적어도 90%의 동일성을 가지는 서열을 포함하는 V_H 및 V_L 영역; 서열번호 519 및 535 각각에 적어도 90%의 동일성을 가지는 서열을 포함하는 V_H 및 V_L 영역을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 115 및 536 각각에 적어도 90%의 동일성을 가지는 서열을 포함하는 V_H 및 V_L 영역을 포함한다.

[0172] 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 이로부터 선택된 각각의 아미노산 서열을 포함한다: 서열 번호:110 및 116; 서열 번호:111 및 117; 서열 번호:110 및 118; 서열 번호:110 및 119; 서열 번호:110 및 120; 서열 번호:110 및 121; 서열 번호:110 및 122; 서열 번호:110 및 123; 서열 번호:112 및 124; 서열 번호:113 및 125; 서열 번호:114 및 126; 서열 번호:115 및 127; 서열 번호:247 및 257; 서열 번호:248 및 258; 서열 번호:249 및 259; 서열 번호:250 및 260; 서열 번호:251 및 261; 서열 번호:252 및 262; 서열 번호:253 및 263; 서열 번호:254 및 264; 서열 번호:255 및 265; 서열 번호:256 및 266; 서열 번호:256 및 267; 서열 번호:518 및 534; 서열 번호:519 및 535; 서열 번호:115 및 536; 서열 번호:520 및 264; 서열 번호:521

및 537; 서열 번호:522 및 538; 서열 번호:523 및 539; 서열 번호:519 및 540; 서열 번호:524 및 541; 서열 번호:525 및 261; 서열 번호:526 및 542; 서열 번호:527 및 543; 서열 번호:528 및 544; 서열 번호:529 및 545; 서열 번호:528 및 546; 서열 번호:522 및 547; 서열 번호:256 및 548; 서열 번호:530 및 549; 서열 번호:531 및 550; 서열 번호:519 및 552; 서열 번호:110 및 553; 서열 번호:110 및 118; 서열 번호:533 및 554; 서열 번호:115 및 555; 서열 번호:524 및 556; 서열 번호:519 및 557.

[0173] 일부 실시예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 이로부터 선택된 각각의 아미노산 서열을 포함한다: 서열 번호:110 및 116; 서열 번호:111 및 117; 서열 번호:110 및 118; 서열 번호:110 및 120; 서열 번호:110 및 121; 서열 번호:112 및 124; 서열 번호:113 및 125; 서열 번호:248 및 258; 서열 번호:252 및 262; 서열 번호:253 및 263; 서열 번호:254 및 264; 서열 번호:255 및 265; 서열 번호:256 및 266; 서열 번호:256 및 267; 서열 번호:518 및 534; 서열 번호:519 및 535; 서열 번호:115 및 536; 서열 번호:520 및 264; 서열 번호:521 및 537; 및 서열 번호:522 및 538. 일부 실시예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 이로부터 선택된 각각의 아미노산 서열을 포함한다: 서열 번호:110 및 116; 서열 번호:110 및 120; 서열 번호:112 및 124; 서열 번호:256 및 267; 서열 번호:519 및 535; 및 서열 번호:115 및 536. 일부 실시예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 이로부터 선택된 각각의 아미노산 서열을 포함한다: 서열 번호:256 및 267; 및 서열 번호:115 및 536.

[0174] 일부 실시예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열 번호:110 및 116의 서열을 포함한다; 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열 번호:110 및 120의 서열을 포함한다; 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열 번호:256 및 267의 서열을 포함한다; 또는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열 번호 519 및 535의 서열을 포함한다; . 일부 실시예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열 번호:115 및 536의 서열을 포함한다.

[0175] 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 어떤 순서나 방향의 하나 또는 그 이상의 중쇄 가변(V_H) 영역 및 하나 또는 그 이상의 경쇄 가변 영역(V_L)을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 V_H 영역 및 V_L 영역을 포함하고, 상기 V_H 영역은 V_L 영역에 대한 아미노-말단이다. 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 V_H 영역 및 V_L 을 포함하고, 상기 V_H 영역은 V_L 영역에 대한 카르복시-말단이다. 일부 실시예에서, 상기 V_H 영역(들) 및 V_L 영역(들)은 선택적으로, 링커에 의하여 직접적 또는 간접적으로 연결된다.

[0176] 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편, 예를 들어, scFv는, 링커 뒤에, 또는 V_L 영역 또는 이의 부분의 뒤에 V_H 영역 또는 이의 부분을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편, 예를 들어, scFv는, 링커 뒤에, 또는 V_H 영역 또는 이의 부분의 뒤에 V_L 영역 또는 이의 부분을 포함할 수 있다.

[0177] 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단일 사슬 가변 단편(svFv) 또는 디아바디 또는 단일 도메인 항체(sdAb)와 같은 단일-사슬항체 단편이다. 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 V_H 영역만을 포함하는 단일 도메인 항체이다. 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 중쇄 가변(V_H) 영역 및 경쇄 가변(V_L) 영역을 포함하는 scFv 이다. 일부 실시예에서, 상기 단일-사슬 항체 단편 (예를 들어, scFv)은 두개의 항체 도메인 또는 중쇄 가변(V_H)영역 또는 경쇄 가변(V_L)영역과 같은 영역을 연결하는 하나 또는 그 이상의 링커를 함유한다. 상기 링커는 전형적으로 펩티드 링커로, 예를 들면, 가요성 및 또는 가용성 펩티드 링커이다. 상기 링커들 중에는 글리신 및 세린 및/또는 일부의 경우 트레오닌이 풍부한 것이 있다. 일부 실시예에서, 상기 링커들은 추가로 가용성을 향상시킬 수 있는 리신 및/또는 글루타메이트와 같은 극성 잔기를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 링커들은 하나 또는 그 이상의 프롤린을 추가로 포함한다.

[0178] 따라서, 제공된 항 BCMA- 항체는 scFv 및 디아바디와 같은 단일 사슬 항체 단편, 특히 V_H 및 V_L 영역과 같은 2개의 항체 도메인 또는 영역을 연결하는 링커 (들)을 포함하는 인간 단일 사슬 항체 단편을 포함한다. 링커는 전형적으로 펩티드 링커, 예를 들어, 가요성 및/또는 가용성 펩티드 링커, 예컨대 글리신 및 세린이 풍부한 것이다.

[0179] 일부 측면에서, 상기 글리신 및 세린(및/또는 트레오닌) 리치 링커는 이러한 아미노산(들)을 적어도 80%, 85%,

90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 함유한다. 일부 실시예에서, 그것은 적어도 또는 약 50%, 55%, 60%, 70%, 또는 75% 글리신, 세린 및/또는 트레오닌을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 링커는 실질적으로 글리신, 세린 및/또는 트레오닌으로 전체가 구성된다. 상기 링커는 일반적으로 약 5 내지 약 50개, 전형적으로 10 또는 약 10 내지 30 또는 약 30, 예를 들어 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30인 아미노산 길이이며, 일부 예에서 10 내지 25 개 아미노산 길이이다. 예시적인 링커는 서열 GGGGS (4GS; 서열 번호 359) 또는 GGGG (3GS; 서열 번호 360)의 다양한 수의 반복, 예를 들어 이러한 서열의 2, 3, 4 및 5 반복을 갖는 링커를 포함한다. 예시적인 링커는 서열 번호 361 (GGGSGGGSGGGGS)에 제시된 서열을 갖거나 이것으로 이루어진 것들을 포함한다. 예시적인 링커는 서열 번호 362 (GSTSGSGKPGSGEGSTKG)에 제시된 서열을 갖거나 이것으로 이루어진 것들을 추가로 포함한다.

[0180] 따라서, 일부 실시예에서, 제공된 실시예는 서열번호 361에 제시된 링커와 같이 GGGG 또는 GGGGS의 반복을 가지는 링커를 함유한 글리신/리신 리치 링커와 같은 단일 사슬 항체 단편, 예를 들어 scFv를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 링커는 서열번호 361에 제시된 서열을 포함하는 아미노산 서열을 가진다.

[0181] 일부 측면에서, 본 명세서에 제공된 scFv는 서열 번호 128-139, 268-278, 558-576 및 578-583 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열 또는 서열 번호 128-139, 268-278, 558-576 및 578-583 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열에 적어도 또는 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 가지는 것을 포함한다.

[0182] 예를 들어, 본 명세서에서 제공된 scFv는 서열번호 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 578, 579, 580, 581, 582 및 583 중 어느것으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 서열번호 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 578, 579, 580, 581, 582 및 583 중 어느것으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 또는 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함한다.

[0183] 일부 실시예에서, 본 명세서에서 제공된 scFv는 서열번호 : 128, 129, 130, 132, 133, 136, 137, 269, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 558, 559, 560, 561, 562 및 563중 어느 것으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 서열번호 128, 129, 130, 132, 133, 136, 137, 269, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 558, 559, 560, 561, 562 및 563 중 어느 것으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 또는 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 본 명세서에서 제공된 scFv는 서열번호 128, 132, 136, 278, 559 및 560중 어느 것으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 서열번호 128, 132, 136, 278, 559 및 560 중 어느 것으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 또는 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 본 명세서에서 제공된 scFv는 서열번호 278 및 560 중 어느 것으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 서열번호 278 및 560 중 어느 것으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 또는 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 본 명세서에서 제공된 scFv는 서열번호 128, 132, 278 및 502중 어느 것 으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 서열번호 128, 132, 278 및 502중 어느 것 으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%의 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 scFv는 서열번호 560 또는 서열번호 560의 서열에 대하여 적어도 90%의 서열 동일성을 가지는 서열을 포함한다.

[0184] 표 2는 본 명세서에서 제공된 예시적인 항체 또는 항원-결합 단편 및 이의 영역 또는 도메인의 서열 목록을 제공한다. 일부 실시예에서, 상기 BCMA-결합 항체 또는 이의 단편은 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3 서열을 포함하는 V_H 영역, 및 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3서열을 포함하는 V_L영역을 포함하며, 이는 하기 표 2의 각 행에 나열된 서열번호(카바트 넘버링에 의한)에 명시되어 있다. 일부 실시예에서, 상기 BCMA-결합 항체 또는 이의 단편은 하기의 표 2의 각 행에 나열되어 있는 서열번호에 제시된 V_H 영역 서열 및 V_L 영역 서열을 포함하거나, 또는 하기의 표 2의 각 행에 나열되어 있는 서열번호에 제시된 V_H 영역 서열 및 V_L 영역 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 가지는 V_H 영역 서열 및 V_L 영역 서열을 포함하는 항체를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 BCMA-결합 항체 또는 이의 단편은 하기의 표 2의 각 행에 기재된 서열

번호에 제시된 V_H 영역 서열 및 V_L 영역 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 BCMA-결합 항체 또는 이의 단편은 하기의 표 2의 각 행에 기재된 서열 번호에 제시된 scFv 서열 또는 하기의 표 2의 각 행에 기재된 서열 번호에 제시된 scFv 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 가지는 scFv 아미노산 서열을 포함하는 항체를 포함한다.

표 2

항원-결합 도메인	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	V_H	V_L	scFv
BCMA-1	1	4	7	26	37	47	110	116	128
BCMA-2	2	5	8	27	38	48	111	117	129
BCMA-3	1	4	7	28	39	49	110	118	130
BCMA-4	1	4	7	29	40	50	110	119	131
BCMA-5	1	4	7	30	39	51	110	120	132
BCMA-6	1	4	7	31	41	52	110	121	133
BCMA-7	1	4	7	32	42	53	110	122	134
BCMA-8	1	4	7	30	39	54	110	123	135
BCMA-9	2	5	9	33	43	55	112	124	136
BCMA-10	2	5	10	34	44	56	113	125	137
BCMA-11	3	6	11	35	45	57	114	126	138
BCMA-12	2	5	10	36	46	58	115	127	139
BCMA-13	140	145	149	174	179	184	247	257	268
BCMA-14	141	145	149	174	179	185	248	258	269
BCMA-15	141	145	150	174	179	186	249	259	270
BCMA-16	142	146	151	174	179	187	250	260	271
BCMA-17	2	5	152	175	180	188	251	261	272
BCMA-18	143	147	153	174	179	189	252	262	273
BCMA-19	144	148	154	176	181	190	253	263	274
BCMA-20	3	6	155	177	182	191	254	264	275
BCMA-21	2	5	156	174	179	192	255	265	276
BCMA-22	2	5	157	178	183	193	256	266	277
BCMA-23	2	5	157	178	183	194	256	267	278
BCMA-24	2	6	376	30	399	415	518	534	558
BCMA-25	1	4	7	380	400	416	519	535	559
BCMA-26	2	5	10	33	43	421	115	536	560
BCMA-27	3	6	155	177	182	191	520	264	561
BCMA-28	3	372	376	381	401	417	521	537	562
BCMA-29	3	6	376	382	402	418	522	538	563
BCMA-30	3	6	377	383	403	419	523	539	564
BCMA-31	1	4	7	384	39	54	519	540	565
BCMA-32	2	5	10	385	180	58	524	541	566
BCMA-33	2	373	152	175	180	188	525	261	567
BCMA-34	3	6	11	386	404	420	526	542	568
BCMA-35	2	5	378	33	43	421	527	543	569
BCMA-36	2	5	9	387	405	422	528	544	570
BCMA-37	2	5	9	388	406	423	529	545	571
BCMA-38	2	5	9	388	407	424	528	546	572
BCMA-39	3	6	376	389	408	425	522	547	573
BCMA-40	2	5	157	390	183	193	256	548	574
BCMA-41	2	374	9	391	409	426	530	549	575
BCMA-42	1	4	7	392	40	427	531	550	576
BCMA-44	1	4	7	394	39	429	519	552	578
BCMA-45	1	4	7	395	411	430	110	553	579
BCMA-46	1	4	7	28	39	49	110	118	130
BCMA-47	2	5	10	396	412	431	533	554	580
BCMA-48	2	5	10	396	412	58	115	555	581
BCMA-49	2	5	10	397	413	432	524	556	582
BCMA-51	1	4	7	398	414	433	519	557	583

BCMA-52	496	507	513	517	532	551	577	587	442
BCMA-55	588	589	590	591	592	593	594	595	478
BCMA-C1, VH-VL	288	290	292	302	304	306	324	326	585
BCMA-C1, VL-VH	288	290	292	302	304	306	324	326	328
BCMA-C2, VH-VL	289	291	293	303	305	307	325	327	329
BCMA-C2, VL-VH	289	291	293	303	305	307	325	327	586

[0186] 제공된 항체, 예를 들어, 항원-결합 단편 중에는, 인간 항체가 있다. 제공된 인간 항 -BCMA 항체, 예를 들어 항원-결합 단편의 일부 실시 양태에서, 상기 인간 항체는 생식선 뉴클레오티드 인간 중쇄 V 세그먼트에 의해 암호화되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 의 서열 동일성을 가지는 부분, 생식선 뉴클레오티드 인간 중쇄 D 세그먼트에 의해 암호화되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 의 서열 동일성을 가지는 부분, 및/또는 생식선 뉴클레오티드 인간 중쇄 J 세그먼트에 의해 암호화되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 의 서열 동일성을 가지는 부분을 포함하는 V_H 영역을 함유; 및/또는 생식선 뉴클레오티드 인간 카파 또는 람다 사슬 V 세그먼트에 의해 암호화되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 의 서열 동일성을 가지는 부분, 및/또는 생식선 뉴클레오티드 인간 카파 또는 람다 사슬 J 세그먼트에 의해 암호화되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 의 서열 동일성을 가지는 부분을 포함하는 V_L 영역을 함유한다. 일부 실시예에서, 상기 V_H 영역의 일부는 CDR-H1, CDR-H2 및/또는 CDR-H3에 상응한다. 일부 실시예에서, V_H 영역의 일부는 구조 영역 1 (FR1), FR2, FR2 및/또는 FR4에 상응한다. 일부 실시예에서, 상기 V_L 영역의 일부는 CDR-L1, CDR-L2 및/또는 CDR-L3에 상응한다. 일부 실시예에서, V_L region의 일부는 FR1, FR2, FR2 및/또는 FR4에 상응한다.

[0187] 일부 실시예에서, 상기 인간 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 생식선 뉴클레오티드 인간 중쇄 V 세그먼트에 의해 암호화되는 서열 내에서 상응하는 CDR-H1 영역의 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 의 서열 동일성을 가지는 CDR-H1 을 함유한다. 예를 들어, 일부 실시예의 인간 항체는 생식선 뉴클레오티드 인간 중쇄 V 세그먼트에 의해 암호화되는 서열 내의 상응하는 CDR-H1 영역과 비교하여 100% 동일하거나 또는 1, 2 또는 3개 아미노산 차이를 갖는 서열을 함유하는 CDR-H1 을 포함한다.

[0188] 일부 실시예에서, 상기 인간 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 생식선 뉴클레오티드 인간 중쇄 V 세그먼트에 의해 암호화되는 서열 내에서 상응하는 CDR-H2 영역의 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 의 서열 동일성을 가지는 CDR-H2 을 함유한다. 예를 들어, 일부 실시예의 인간 항체는 생식선 뉴클레오티드 인간 중쇄 V 세그먼트에 의해 암호화되는 서열 내의 상응하는 CDR-H2 영역과 비교하여 100% 동일하거나 또는 1, 2 또는 3개 아미노산 차이를 갖는 서열을 함유하는 CDR-H2 을 포함한다.

[0189] 일부 실시예에서, 상기 인간 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 생식선 뉴클레오티드 인간 중쇄 V 세그먼트, D 세그먼트 및 J 세그먼트에 의해 암호화되는 서열 내에서 상응하는 CDR-H3 영역의 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 의 서열 동일성을 가지는 CDR-H3 을 함유한다. 예를 들어, 일부 실시예의 인간 항체는 생식선 뉴클레오티드 인간 중쇄 V 세그먼트, D 세그먼트 및 J 세그먼트에 의해 암호화되는 서열 내의 상응하는 CDR-H3 영역과 비교하여 100% 동일하거나 또는 1, 2 또는 3개 아미노산 차이를 갖는 서열을 함유하는 CDR-H3 을 포함한다.

[0190] 일부 실시예에서, 상기 인간 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 생식선 뉴클레오티드 인간 경쇄 V 세그먼트에 의해 암호화되는 서열 내에서 상응하는 CDR-L1 영역의 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 의 서열 동일성을 가지는 CDR-L1 을 함유한다. 일부 실시예의 인간 항체는 생식선 뉴클레오티드 인간 경쇄 V 세그먼트에 의해 암호화되는 서열 내의 상응하는 CDR-L1 영역과 비교하여 100% 동일하거나 또는 1, 2 또는 3개 아미노산 차이를 갖는 서열을 함유하는 CDR-L1 을 포함한다.

[0191] 일부 실시예에서, 상기 인간 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 생식선 뉴클레오티드 인간 경쇄 V 세그먼트에 의해 암호화되는 서열 내에서 상응하는 CDR-L2 영역의 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 의 서열 동일성을 가지는 CDR-L2 을 함유한다. 일부 실시예의 인간 항체는 생식선 뉴클레오티드 인간 경쇄 V 세그먼트에 의해 암호화되는 서열 내의 상응하는 CDR-L2 영역과 비교하여 100% 동일하거나 또는 1, 2 또는 3개 아미노산 차이를 갖는 서열을 함유하는 CDR-L2 을 포함한다.

- [0192] 일부 실시예에서, 상기 인간 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 생식선 뉴클레오티드 인간 경쇄 V 세그먼트 및 J 세그먼트에 의해 암호화되는 서열 내에서 상응하는 CDR-L3 영역의 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 의 서열 동일성을 가지는 CDR-L3 을 함유한다. 일부 실시예의 인간 항체는 생식선 뉴클레오티드 인간 경쇄 V 세그먼트 및 J 세그먼트에 의해 암호화되는 서열 내의 상응하는 CDR-L3영역과 비교하여 100% 동일하거나 또는 1, 2 또는 3개 아미노산 차이를 갖는 서열을 함유하는 CDR-L3을 포함한다.
- [0193] 일부 실시예에서, 상기 인간 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 생식선 유전자 세그먼트 서열을 함유하는 구조 영역을 함유한다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 상기 인간 항체는 V 세그먼트 및/또는 J 세그먼트와 같은 인간 생식선 항체 세그먼트에 의해 암호화 되는 구조 영역에 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 의 서열 동일성을 가지는 구조 영역 (예를 들어 FR1, FR2, FR3 및 FR4)인 V_H 영역을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 인간 항체는 V 세그먼트 및/또는 J 세그먼트와 같은 인간 생식선 항체 세그먼트에 의해 암호화 되는 구조 영역에 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 의 서열 동일성을 가지는 구조 영역 (예를 들어 FR1, FR2, FR3 및 FR4)인 V_L 영역을 포함한다. 예를 들어, 이러한 일부 실시 양태에서, V_H 영역 및/또는 V_L 영역 내에 함유된 구조 영역 서열은 인간 생식선 항체 세그먼트에 의해 암호화되는 구조 영역과 비교하여, 10개 이하의 아미노산, 예를 들어 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 이하로 상이하다.
- [0194] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은, 하나 이상의 불변영역 도메인과 같은 면역 글로불린 불변 영역의 적어도 일부를 함유할 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 불변 영역은 경쇄 불변 및/또는 중쇄 불변 영역 1(CH1)을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 항체는 Fc 영역과 같은 CH2 및/또는 CH3 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 Fc 영역은 IgG1 또는 IgG4와 같은 인간의 Fc영역이다.
- [0195] 항체 및/또는 이의 일부, 예를 들어 이의 사슬을 암호화하는 핵산, 예를 들어 폴리뉴클레오티드가 또한 제공된다. 제공된 핵산 중에는 본원에 기재된 항 BCMA- 항체 (예를 들어, 항원-결합 단편)를 코딩하는 핵산이 있다. 또한, 하나 이상의 항체 및/또는 이의 일부를 암호화하는 핵산, 예를 들어 폴리 뉴클레오티드, 예를 들어 본원에 기재된 항 BCMA- 항체 (예를 들어, 항원-결합 단편) 및/또는 다른 표적 항원에 결합하는 항체 및/또는 그 일부인 다른 항체 중 하나 이상을 암호화하는 폴리 뉴클레오티드가 제공된다. 핵산은 예를 들어, 골격 변형을 갖는 것들을 포함하여, 자연적 및/또는 비자연적 발생된 뉴클레오티드 및 염기를 포함하는 것들을 포함할 수 있다. 용어 "핵산분자", "핵산" 및 "폴리 뉴클레오티드"는 상호 교환적으로 사용될 수 있으며, 뉴클레오티드의 중합체를 지칭한다. 이러한 뉴클레오티드의 중합체는 자연 및/또는 비자연 뉴클레오티드를 함유할 수 있으며, DNA, RNA 및 PNA를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. "핵산 서열"은 핵산 분자 또는 폴리 뉴클레오티드를 포함하는 뉴클레오티드의 선형 서열을 지칭한다.
- [0196] 또한, 예를 들어 핵산을 함유하는 벡터, 예를 들어 폴리 뉴클레오티드, 및 벡터를 함유하는 숙주 세포, 예를 들어 이를 제조하기 위한 숙주 세포가 제공된다. 또한 그의 제조 방법이 제공된다. 상기 핵산은 V_L 영역을 포함하는 아미노산 서열 및/또는 항체의 V_H 영역을 포함하는 아미노산 서열 (예를 들어, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)을 암호화 할 수 있다. 상기 핵산은 V_L 영역을 포함하는 하나 이상의 아미노산 서열 및/또는 항체의 V_H 영역을 포함하는 아미노산 서열 (예를 들어, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)을 암호화 할 수 있다. 상기 핵산, 예를 들어, 폴리 뉴클레오티드는 임의의 순서 또는 방향으로 항체의 하나 이상의 V_H 영역 및/또는 하나 이상의 V_L 영역을 암호화한다. 상기 핵산, 예를 들어 폴리 뉴클레오티드는 V_H 영역 및 V_L 영역을 암호화하고, V_H 영역에 대한 암호화 서열은 V_L 영역에 대한 암호화 서열의 상류에 있다. 상기 핵산, 예를 들어 폴리 뉴클레오티드는 V_H 영역 및 V_L 영역을 암호화하고, V_L 영역에 대한 암호화 서열은 V_H 영역에 대한 암호화 서열의 상류에 있다.
- [0197] 추가의 구체 예에서, 이러한 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터 (예를 들어, 발현 벡터)가 제공된다. 추가의 구체 예에서, 이러한 핵산을 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 하나의 이러한 구체 예에서, 숙주 세포(예를 들어, 형질 전환된)는 항체의 V_H 영역을 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터를 포함한다. 또 다른 이러한 구체 예에서, 숙주 세포(예를 들어, 형질 전환된)는 (1) 항체의 V_L 영역을 포함하는 아미노산 서열 및 항체의 V_H 영역을 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제 1 벡터 및 항체의 V_H 영역을 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제 2 벡터를 포함한다. 일부 실시예에서 숙주 세포는 하나 이상의 항체 및/또는 이의 일부, 예를 들어 이의 항원-결합 단편을 포함하는 하나 이상의 아미노산 서열을 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터를 포함 (예를 들어, 형질 전환 된)한다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 이러

한 숙주 세포가 제공된다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 이러한 숙주 세포를 함유하는 조성물이 제공된다. 일부 실시예에서 하나 이상의 숙주 세포는 상이한 항체 또는 동일한 항체를 발현 할 수 있다. 일부 실시예에서 각각의 숙주 세포는 하나 이상의 항체를 발현 할 수 있다.

- [0198] 항 BCMA-항체 (항원-결합 단편 포함)의 제조 방법이 또한 제공된다. 항-BCMA 항체의 재조합 생산을 위해, 예를 들어 상기 기재된 바와 같은 항체를 코딩하는 핵산 서열 또는 폴리 뉴클레오티드는 숙주 세포에서의 추가 클로닝 및/또는 발현을 위해 하나 이상의 벡터에 단리 및 삽입될 수 있다. 이러한 핵산 서열은 통상적 인 절차 (예를 들어, 항체의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 유전자에 특이 적으로 결합 할 수있는 올리고 뉴클레오티드 프로브를 사용하여)를 사용하여 용이하게 단리 및 시퀀싱 될 수 있다. 일부 실시예에서 항-BCMA 항체의 제조 방법으로서, 상기 방법은 상기 제공된 바와 같이 항체의 발현에 적합한 조건 하에서 항체를 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 숙주 세포를 배양하고, 임의로 숙주 세포(또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 항체를 회수하는 단계를 포함한다.
- [0199] 원핵 생물에 더하여, 사상균 또는 효모와 같은 진핵 생물 미생물은 부분적으로 또는 완전히 인간 글리코실화 패턴을 갖는 항체를 생산하도록 글리코실화 경로가 인간 세포와 유사하거나 근사하도록 변형된 진균 및 효모 균주를 포함하는 항체-코딩 벡터를 위한 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. (Gerngross, Nat. Biotech. 22:1409-1414 (2004), 및 Li *et al.*, Nat. Biotech. 24:210-215 (2006) 참고).
- [0200] 폴리펩티드를 발현시키기 위해 사용될 수 있는 예시적인 진핵 세포는 COS 7 세포를 포함하는 COS 세포; 293-6E 세포를 포함하는 293 세포; CHO-S, DG44를 포함한 CHO 세포. Lec13 CHO 세포 및 FUT8 CHO 세포; PER.C6® 세포; 및 NSO 세포를 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 실시예에서, 상기 항체 중쇄 및/또는 경쇄(예를 들어, V_H region 및/또는 V_L region)은 효모에서 발현될 수 있다 (미국 공개 번호 US 2006/0270045 A1 참고). 일부 실시예에서, 특정한 진핵 생물의 숙주 세포는 중쇄 및/또는 경쇄 (예를 들어, V_H 영역 및/또는 V_L 영역)에 대한 번역 후 변형을 필요로 하는 능력에 기초하여 선택 된다. 예를 들어, 일부 실시예에서, CHO 세포는 293 세포에서 만들어진 동일한 폴리펩타이드보다 더 높은 수준으로 시알릴화 되는 폴리펩타이드를 생산한다.
- [0201] 일부 실시예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 또는 항원-결합 단편은 무세포 시스템에서 생산된다. 예시적으로 무세포 시스템은 예를 들어, Sitaraman 등, Methods Mol. Biol. 498: 229-44 (2009); Spirin, Trends Biotechnol. 22: 538-45 (2004); Endo 등, Biotechnol. Adv. 21: 695-713 (2003) 에 기재되어 있다.
- [0202] 상기 제공된 실시예는 인간 세포와 같은 포유 동물 세포와 같은 무세포 발현 시스템 뿐만 아니라, 진핵 및 원핵 숙주 세포, 박테리아, 사상균 및 효모 등 항체 및 항원-결합 단백질의 발현 및 생산을 위한 벡터 및 숙주 세포 및 다른 발현 시스템을 추가로 포함한다.
- [0203] *b. 예시적 형태*
- [0204] 일부 측면에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 특정 에피토프에 대한 결합을 비롯한 결합 특성과 같은 하나 이상의 특정 기능적 특징을 갖는다.
- [0205] 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 분자는 BCMA 단백질에 특이적으로 결합한다. 본 명세서에서 제공된 일부 실시예에서, BCMA 단백질은 인간 BCMA, 마우스 BCMA 단백질, 또는 비 인간 유인원 (예를 들어, 시노물구스 원숭이) BCMA 단백질을 나타낸다. 본 명세서의 실시예 중 일부에서, BCMA 단백질은 인간 BCMA 단백질을 나타낸다. 항체 또는 다른 결합 분자가 BCMA 단백질에 결합하거나 BCMA 단백질에 특이 적으로 결합한다는 관찰이 반드시 모든 종의 BCMA 단백질에 결합한다는 것을 의미하지는 않는다. 예를 들어, 일부 실시예에서, BCMA 단백질에 결합하는 특징, 예컨대 이에 특이적으로 결합하고/하거나 특정 정도에 대해 특정 친화력으로 결합하는 일부, 예를 들어 인간 BCMA 단백질 및 항체에 대한 능력은 다른 종, 예컨대 마우스의 BCMA 단백질과 관련하여 이러한 특징을 갖지 않을 수있다.
- [0206] 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 특정 스플라이싱 변이체 또는 대립 유전자 변이체와 같은 BCMA의 자연 발생 변이체를 포함하여 포유 동물 BCMA 단백질에 결합한다.
- [0207] 일부 실시예에서, 상기 항체는 인간 BCMA 단백질, 예컨대 인간 BCMA 단백질의 에피토프 또는 영역, 예컨대 서열 번호 367(GenBank No. BAB60895.1) 또는 서열번호 368(NCBI No. NP_001183.2) 또는 이의 대립형 변이체 또는 스플라이싱 변이체의 아미노산 서열을 포함하는 인간 BCMA 단백질에 특이적으로 결합한다. 한 실시예에서, 상기 인간 BCMA 단백질은 전사 변이체에 의해 암호화되거나, 또는 서열번호 369에 기재된 아미노산 서열을 가지는 동위체이다. 일부 실시예에서, 상기 항체는 서열번호 371 GenBank No. EHH60172.1)에 기재된 시노물구스 원숭이의

BCMA 단백질과 같은 시노물구스 원숭이 BCMA 단백질이다. 일부 실시예에서, 상기 항체는 서열번호 370 (NCBI No. NP_035738.1)의 마우스 BCMA 단백질과 같은 마우스 BCMA 단백질에 대하여 결합하지 않거나, 낮은 수준 또는 정도 또는 친화력으로 결합한다. 일부 실시예에서, 상기 항체는 서열번호 370(NCBI No. NP_035738.1)에 기재된 마우스 BCMA 단백질과 같은 마우스 BCMA 단백질에 결합한다. 일부 실시예에서, 상기 항체는 마우스 BCMA 단백질에 대하여 인간 BCMA 단백질 또는 시노물구스 원숭이 BCMA 단백질 보다 낮은 친화력으로 결합한다. 일부 실시예에서, 상기 항체는 마우스 BCMA 단백질 및/또는 시노물구스 원숭이 BCMA 단백질에 대하여 인간 BCMA 단백질 보다 낮은 친화력으로 결합한다. 일부 실시예에서, 상기 항체는 마우스 BCMA 단백질 및/또는 시노물구스 원숭이 BCMA 단백질에 대하여 인간 BCMA 단백질과 비교하여 유사한 친화력으로 결합한다.

[0208] 하나의 실시예에서, 비-인간 BCMA 단백질 또는 다른 비-BCMA 단백질과 같은 관련되지 않은 비-BCMA 단백질에 대한 항-BCMA 항체의 결합 정도는 인간-BCMA 단백질에 대한 항체의 결합의 약 10% 또는 그 미만(예를 들어, 방사선 면역 분석법 (RIA)에 의해 측정된 것)이다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 중에는 마우스 BCMA 단백질에 대한 결합이 인간 BCMA 단백질에 대한 항체의 결합의 10% 이하이거나 또는 약 10% 인 항체가 있다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 중에는 시노물구스 원숭이 BCMA 단백질에 대한 결합이 인간 BCMA 단백질에 대한 항체의 결합의 10% 이하인 항체가 있다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 중에는 시노물구스 원숭이 BCMA 단백질 및/또는 마우스 BCMA 단백질에 대한 결합이 인간 BCMA 단백질에 대한 항체의 결합과 유사하거나 또는 거의 동일한 항체가 있다.

[0209] 일부 실시예에서, 상기 항체는 BCMA 단백질, 예를 들어, 인간 BCMA 단백질, 마우스 BCMA 단백질 또는 비인간 영장류(예를 들어, 시노물구스 원숭이) BCMA 단백질에 특이적으로 결합 및/또는 특정 정도의 친화도로 결합한다.

[0210] 일부 실시예에서, 제공된 항체는 다수의 공지된 방법 중 임의의 것에 의해 측정될 때 BCMA 단백질, 예컨대 인간 BCMA 단백질과 적어도 특정 친화도로 결합할 수 있다. 일부 실시예에서, 친화력은 평형 해리 상수(K_D)로 표시되며; 일부 예에서, 친화도는 EC_{50} 으로 표시된다.

[0211] 결합 친화도 평가 및/또는 결합 분자(예를 들어, 항체 또는 이의 단편)가 특정 리간드(예를 들어, BCMA 단백질과 같은 항원)에 특이적으로 결합하는지 결정하기 위한 다양한 분석법이 공지되어 있다. 항원, 예를 들어 BCMA, 예컨대 인간 BCMA 또는 시노물구스 BCMA 또는 마우스 BCMA에 대한 결합 분자, 예를 들어 항체의 결합 친화도를 결정하는 것은 당업계에 잘 알려진 다수의 결합 분석법에 의한 것과 같이 당업자의 수준 내에 있다. 예를 들어, 일부 실시예에서, BIAcore[®] 기기는 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 분석을 사용하여 두 단백질(예를 들어, 항체 또는 이의 단편, 및 BCMA 단백질과 같은 항원) 사이의 복합체의 결합 동역학 및 상수를 결정하는데 사용될 수 있다. (참고, Scatchard 등, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 51:660, 1949; Wilson, *Science* 295:2103, 2002; Wolff 등., *Cancer Res.* 53:2560, 1993; 및 미국 Patent Nos. 5,283,173, 5,468,614, 또는 이의 동등물).

[0212] SPR은 분자가 표면에 결합하거나 표면으로부터 분리됨에 따라 센서 표면에서 분자의 농도 변화를 측정한다. SPR 신호의 변화는 표면에 가까운 질량 농도의 변화에 정비례하므로 두 분자 사이의 결합 동역학을 측정할 수 있다. 버퍼가 칩을 지나갈 때 시간에 대한 굴절률의 변화를 모니터링함으로써 복합체에 대한 해리 상수가 결정될 수 있다. 하나의 단백질과 다른 단백질의 결합을 측정하기 위한 다른 적합한 분석법에는, 예를 들어, 효소 결합 면역 흡착 분석법 (ELISA) 및 방사선 면역 분석법 (RIA)과 같은 면역 분석법 또는 형광, UV 흡수, 원형 이색성 또는 핵자기 공명 (NMR)을 통한 단백질의 분광학적 또는 광학적 특성의 변화를 모니터링함으로써 결합을 결정하는 것이 포함된다. 다른 예시적인 분석은 웨스턴 블롯, ELISA, 분석 초원심 분리, 분광법, 유세포 분석, 시퀀싱 및 발현된 핵산의 검출 또는 단백질의 결합을 위한 다른 방법을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0213] 일부 실시예에서, 상기 결합 분자, 예를 들어, 항체 또는 이의 단편은, binds, 예를 들어, $10^5 M^{-1}$ 이상의 친화성 또는 K_A (즉, $1/M$ 단위와의 특정 결합 상호작용의 평형 결합 상수; 이분자 상호작용을 가정하여, 이 결합 반응에 대한 온-레이트 [K_{on} 또는 k_a] 대 오프-레이트 [K_{off} 또는 k_d]의 비율과 동일)로 항원, 예를 들어 BCMA 단백질 또는 에피토프에 항원에 특이적으로 결합한다. 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 이의 단편은 $10^{-5} M$ 이하의 K_D (즉, M 단위와의 특정 결합 상호작용의 평형 해리 상수; 이분자 상호작용을 가정하여, 이 결합 반응에 대한 오프-레이트 [K_{off} 또는 k_d] 대 온-레이트 [K_{on} 또는 k_a] 비율과 동일)를 갖는 펩티드 에피토프에 대한 결합 친화성을 나타낸다. 예를 들어, 평형 해리 상수 K_D 는 $10^{-5} M$ 내지 $10^{-13} M$, 예컨대 $10^{-7} M$ 내지 $10^{-11} M$, $10^{-8} M$ 내지 10^{-

10^{-10} M, 또는 10^{-9} M 내지 10^{-10} M의 범위이다. 상기 온-레이트 (연관 속도 상수; K_{on} 또는 K_a ; 1/Ms의 단위) 및 상기 오프레이트 (해리 속도 상수; K_{off} 또는 K_d ; 1/s의 단위)는 알려진 분석 방법, 예를 들어, 표면 플라즈몬 공명(SPR)을 사용하여 결정할 수 있다.

[0214] 일부 실시예에서, 인간 BCMA 단백질과 같은 BCMA 단백질에 대한 항체(예를 들어, 항원-결합 단편)의 결합 친화도(EC_{50}) 및/또는 해리 상수는 약 0.01nM 내지 약 500nM, 약 0.01nM 내지 약 400nM, 약 0.01nM 내지 약 100nM, 약 0.01nM 내지 약 50nM, 약 0.01nM 내지 약 10nM, 약 0.01nM 내지 약 1nM, 약 0.01nM 내지 약 0.1nM이고, 약 0.1nM 내지 약 500nM, 약 0.1nM 내지 약 400nM, 약 0.1nM 내지 약 100nM, 약 0.1nM 내지 약 50nM, 약 0.1nM 내지 약 10nM, 약 0.1nM 내지 약 1nM, 약 0.5nM 내지 약 200nM, 약 1nM 내지 약 500nM, 약 1nM 내지 약 100nM, 약 1nM 내지 약 50nM, 약 1nM 내지 약 10nM, 약 2nM 내지 약 50nM, 약 10nM 내지 약 100nM, 약 10nM 내지 약 50nM, 약 50nM 내지 약 500nM, 약 50nM 내지 약 100nM 또는 약 100nM 내지 약 500nM이다. 특정 실시 양태에서, BCMA 단백질, 예컨대 인간 BCMA 단백질에 대한 항체의 결합 친화도(EC_{50}) 및/또는 평형 해리 상수 K_D 는 약 400 nM, 300 nM, 200 nM 이하, 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM 또는 1 nM 이거나 그 이하이다. 일부 실시예에서, 상기 항체는 나노몰 이하의 결합 친화도, 예를 들어, 약 1 nM 미만, 예컨대 약 0.9 nM 약 0.8 nM, 약 0.7 nM, 약 0.6 nM, 약 0.5 nM, 약 0.4 nM, 약 0.3 nM, 약 0.2 nM 또는 약 0.1 nM 또는 이보다 적은 결합 친화력으로 인간의 BCMA 단백질과 같은 BCMA 단백질에 결합한다.

[0215] 일부 실시예에서, 결합 친화도는 높은 친화도 또는 낮은 친화도로 분류될 수 있다. 일부 경우에, 낮은 내지 중간 정도의 친화도 결합을 나타내는 결합 분자 (예를 들어, 항체 또는 이의 단편)는 최대 10^7 M⁻¹, 최대 10^6 M⁻¹, 최대 10^5 M⁻¹의 K_A 를 나타낸다. 일부 예에서, 특정 에피토프에 높은 친화성 결합을 나타내는 결합 분자 (예를 들어, 항체 또는 이의 단편)는 이러한 에피토프와 10^7 M⁻¹ 이상, 10^8 M⁻¹ 이상, 10^9 M⁻¹ 이상, 10^{10} M⁻¹, 10^{11} M⁻¹ 이상, 10^{12} M⁻¹ 이상, 또는 10^{13} M⁻¹ 이상의 K_A 로 상호작용한다. 일부 실시예에서, 상기 결합 분자, 예를 들어 항-BCMA 항체 또는 이의 단편에 대한 결합 친화도(EC_{50}) 및/또는 평형 해리 상수 K_D 는 약 0.01 nM 내지 약 1 μ M, 약 0.1 nM 내지 약 1 μ M, 약 1 nM 내지 약 1 μ M, 약 1 nM 내지 약 500 nM, 약 1 nM 내지 약 100 nM, 약 1 nM 내지 약 50 nM, 약 1 nM 내지 약 10 nM, 약 10 nM 내지 약 500 nM, 약 10 nM 내지 약 100 nM, 약 10 nM 내지 약 50 nM, 약 50 nM 내지 약 500 nM, 약 50 nM 내지 약 100 nM 또는 약 100 nM 내지 약 500 nM이다. 특정 실시예에서, 결합 친화도 (EC_{50}) 및/또는 결합 분자, 예를 들어 항-BCMA 항체 또는 이의 단편의 평형 해리 상수 K_D 는 약 1 μ M, 약 500nM, 약 100nM, 약 50nM, 약 40 nM, 약 30nM, 약 25 nM, 약 20nM, 약 19nM, 약 18nM, 약 17nM, 약 16nM, 약 15nM, 약 14nM, 약 13nM, 약 12nM, 약 11nM, 약 10nM, 약 9nM, 약 8nM, 약 7nM, 약 6nM, 약 5nM, 약 4nM, 약 3 nM, 약 2nM, 또는 약 1nM 이거나 그 이하이다.

[0216] 일부 실시예에서, 항-BCMA 항체와 같은 결합 분자의 다른 항원, 예를 들어, 서로 다른 종으로부터 유래한 BCMA 단백질에 대한 결합 친화도는 종 교차 반응성을 결정하기 위하여 비교될 수 있다. 예를 들어, 종 교차 반응성은 높은 교차 반응성 또는 낮은 교차 반응성으로 분류될 수 있다. 일부 실시예에서, 상이한 항원, 예를 들어 인간, 시노몰 구스 원숭이 또는 마우스와 같은 상이한 종으로부터 유래된 BCMA 단백질에 대한 평형 해리 상수, K_D 는 종교차 반응성을 결정하기 위해 비교 될 수 있다. 일부 실시예에서, 항-BCMA 항체의 종 교차 반응성은 높을 수 있으며, 예를 들어, 상기 항-BCMA 항체는 인간 BCMA에 결합하고 종 변이체 BCMA는 유사한 정도로, 예를 들어 종에 대한 인간 BCMA에 대한 K_D 및 종 변이체 BCMA에 대한 K_D 비율이 1이거나 약 1이다. 일부 실시예에서, 항-BCMA 항체의 종 교차 반응성은 낮을 수 있으며, 예를 들어, 상기 항 BCMA 항체는 인간 BCMA에 대하여 높은 친화성을 가지나, 다른 종 변이체 BCMA에 대하여는 낮은 친화성을 가질 수 있거나, 혹은 그 반대로 가질 수 있다. 예를 들어, 종 변이체 BCMA에 대한 K_D 및 인간 BCMA에 대한 K_D 의 비율은 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 1000, 2000 또는 그 이상이고, 항-BCMA 항체는 낮은 종교차 반응성을 가진다. 상기 종교차 반응성의 정도는 알려진 항체의 종 교차 반응성과 비교될 수 있다.

[0217] 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 BCMA 단백질 및 비-인간 BCMA 단백질 또는 다른 비-BCMA 단백질에 유사한 정도로 결합한다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 367(GenBank No. BAB60895.1) 또는 서열번호 368(NCBI No. NP_001183.2)의 아미노산 서열을

포함하는 인간 BCMA 단백질 또는 평형 해리 상수(K_D)를 갖는 대립 유전자 변이체 또는 이의 스플라이스 변이체와 같은 인간 BCMA 단백질 및 이와 K_D 가 유사하거나, 거의 같거나 2배 미만 또는 5배 미만인 K_D 를 갖는 서열번호 371(GenBank No. EHH60172.1)에 기재된 시나물구스 원숭이 BCMA와 같은 비-인간 BCMA에 결합한다.

[0218] 예를 들어, 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 1 μ M, 500nM, 100nM, 50nM, 4nM, 30nM, 25nM, 20nM, 19nM, 18nM, 17nM, 16nM, 15nM, 14nM, 13nM, 12nM, 11nM, 10nM, 9nM, 8nM, 7nM, 6nM, 5nM, 4nM, 3nM, 2nM, 또는 1nM, 또는 그 이하의 K_D 로 인간 BCMA에 결합하고, 약 1 μ M, 500nM, 100nM, 50nM, 40nM, 30nM, 25nM, 20nM, 19nM, 18nM, 17nM, 16nM, 15nM, 14nM, 13nM, 12nM, 11nM, 10nM, 9nM, 8nM, 7nM, 6nM, 5nM, 4nM, 3nM, 2nM, 또는 1nM 또는 그 이하의 K_D 로 비 인간 BCMA에 결합한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 BCMA, 시나물구스 원숭이 BCMA 및 마우스 BCMA에 높은 친화도로 결합한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 BCMA 및 시나물구스 원숭이 BCMA와 높은 친화도로 결합하고, 마우스 BCMA와 낮은 친화도로 결합한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 BCMA 및 다른 종으로부터 유래된 BCMA 또는 BCMA 단백질의 다른 변이체와 높은 친화도로 결합한다.

[0219] 일부 실시예에서, 특정 표면 플라즈몬 공명(SPR) 조건으로 측정된 총 결합량(R_{max})은 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 항원, 예를 들어 BCMA 단백질, 예컨대 인간 BCMA 단백질에 대한 결합 능력 또는 능력을 결정하는데 사용된다. SPR 분석을 위하여, 상기 "리간드"는 센서 표면에 고정된 표적 분자, 예를 들어 BCMA 단백질이고, "분석물"은 "리간드"에 결합하기 위해 시험된 분자, 예를 들어 항체이다. 예를 들어, "분석물"은 BCMA 단백질에 결합하는 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편일 수 있다. SPR의 특정 리간드 및 분석물 쌍에 대해, R_{max} 는 특정 조건에 대해 1 : 1 결합 화학량론 모델을 가정하여 결정될 수 있다. 일부 실시예에서, 결합량(R_{max})은 다음의 공식을 통하여 계산될 수 있다: $R_{max}(RU) = (\text{분석물의 분자량}) / (\text{리간드의 분자량}) \times \text{고정화된 리간드 수준}(RU)$. SPR 조건의 특정 측면에서, 제공된 임의의 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 BCMA 단백질, 예컨대 인간 BCMA 또는 시나물구스 원숭이 BCMA 사이의 결합 R_{max} 는 적어도, 또는 적어도 약 50 공명 단위(RU), 25RU, 20RU, 15RU, 10RU, 5RU 또는 1RU 이다.

[0220] 일부 실시예에서, 인간 항체와 같은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편, BCMA 단백질의 특정 에피토프 또는 영역, 예컨대 일반적으로 세포 외 에피토프 또는 영역에 특이적으로 결합한다. BCMA 단백질은 세포 외 도메인, 막 관통 도메인 및 세포질 도메인을 함유하는 III 형 막 184 아미노산 단백질이다. 서열번호 367에 제시된 인간 BCMA 아미노산 서열과 관련하여, 세포 외 도메인은 아미노산 1-54에 상응하고, 아미노산 55-77은 막 관통 도메인에 해당하고, 아미노산 78-184는 세포질 도메인에 해당한다.

[0221] 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 BCMA에서 하나 또는 그 이상의 에피토프를 예를 들어, 특이적으로 결합 및/또는 인식한다. 일부 실시예에서, 에피토프는 BCMA의 세포 외 도메인, 예를 들어 인간 BCMA에 존재하는 에피토프이다. 일부 실시예에서, 상기 에피토프는 펩타이드 에피토프를 포함한다. 일부 실시예에서, 에피토프는 선형 에피토프 및/또는 형태적 에피토프 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 BCMA의 에피토프(들)은 본 명세서에서 제공되는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 예를 들어, 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 형태적 에피토프, 예를 들어 BCMA로부터 뺀 나온 몇 개의 펩타이드 가지와 같은 형태적 에피토프를 포함한다. 일부 실시예에서, 본 명세서에서 제공되는 항 BCMA-항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하나 또는 그 이상의 $_{21}\text{CIPCQLR}_{27}$ (서열번호 375에 기재), $_{30}\text{SNTPLTCQR}_{39}$ (서열번호 379에 기재) 및 $_{44}\text{SVTNSVK}_{50}$ (서열번호 393에 기재)의 조합과 결합 및/또는 이를 인식한다. 일부 실시예에서, 상기 에피토프는 $_{30}\text{SNTPLTCQR}_{39}$ (서열번호 379) 및/또는 $_{44}\text{SVTNSVK}_{50}$ (서열번호 393)을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원에서 제공되는 항 BCMA-항체 또는 이의 항원-결합 단편은 $_{30}\text{SNTPLTCQR}_{39}$ (서열번호 379에 기재)에 결합하거나 이를 인식한다. 일부 실시예에서, 본 명세서에서 제공되는 항 BCMA-항체 또는 이의 항원-결합 단편은 $_{8}\text{CSQNEYF}_{14}$ (서열번호 410에 기재) 및 $_{17}\text{LLHACIPCQLR}_{27}$ (서열번호 428에 기재) 중 하나 또는 이들의 조합에 결합하거나 이를 인식한다. 일부 실시예에서, 상기 에피토프는 $_{17}\text{LLHACIPCQLR}_{27}$ (서열번호 428)을 포함한다.

[0222] 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 $_{21}\text{CIPCQLR}_{27}$ (서열번호 375), $_{30}\text{SNTPLTCQR}_{39}$ (서열번호 379) 및 $_{44}\text{SVTNSVK}_{50}$ (서열번호 393)로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 인간 BCMA 단백질의 에피토프(들)과 결합하지만, 중쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3 각각을 포함하는 V_H 영역을 포함하지 않는 서열번호

496, 507 및/또는 513의 아미노산 서열을 각각 포함하는 것; 및/또는 경쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-L1), CDR-L2을 각각 포함하는 V_L 영역을 포함하지 않는 서열번호 517, 532 및/또는 551의 아미노산 서열을 각각 포함하는 것; 또는 서열번호 577에 기재된 아미노산 서열 또는 이와 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 것 및/또는 서열번호 587에 기재된 아미노산 서열 또는 이와 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_L 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하지 않는 것이다.

[0223] 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 $_{8CSQNEYF14}$ (서열번호 410) 및 $_{17LLHACIPCQLR27}$ (서열번호 428), 중에서 선택되나, 서열번호 496, 507 및/또는 513의 아미노산 서열을 각각 포함하는 각각의 중쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2, 및/또는 CDR-H3를 포함하는 V_H 영역을 포함하지 않는 것, 및/또는 서열번호 517, 532 및/또는 551의 아미노산 서열을 각각 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-L1), CDR-L2을 각각 포함하는 V_L 영역을 포함하지 않는 것; 또는 서열번호 577에 기재된 아미노산 서열 또는 이와 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 것 및/또는 서열번호 587에 기재된 아미노산 서열 또는 이와 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_L 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하지 않는 하나 또는 그 이상의 인간 BCMA 단백질의 에피토프(들)과 결합한다.

[0224] 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 496, 507 및/또는 513의 아미노산 서열을 각각 포함하는 각각의 중쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2, 및/또는 CDR-H3를 각각 포함하는 V_H 영역을 포함하지 않는 것, 및/또는 서열번호 517, 532 및/또는 551의 아미노산 서열을 각각 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-L1), CDR-L2을 각각 포함하는 V_L 영역을 포함하지 않는 것; 또는 서열번호 577에 기재된 아미노산 서열 또는 이와 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 것 및/또는 서열번호 587에 기재된 아미노산 서열 또는 이와 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_L 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하지 않는다.

[0225] 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 588, 589 및/또는 590의 아미노산 서열을 각각 포함하는 각각의 중쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2, 및/또는 CDR-H3를 각각 포함하는 V_H 영역을 포함하지 않는 것, 및/또는 서열번호 591, 592 및/또는 593의 아미노산 서열을 각각 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-L1), CDR-L2을 각각 포함하는 V_L 영역을 포함하지 않는 것; 또는 서열번호 594에 기재된 아미노산 서열 또는 이와 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역을 포함 및/또는 서열번호 595에 기재된 아미노산 서열 또는 이와 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 상동성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 V_L 영역을 포함한다.

[0226] 일부 실시예에서, 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 $_{30SNTPLTCQR39}$ (서열번호 379) 및/또는 $_{44SVTNSVK50}$ (서열번호 393)인 인간 BCMA 단백질의 에피토프에 결합한다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 7 및 157 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3) 또는 서열번호 110, 256 및 519 중 어느 하나로부터 선택되는 중쇄 가변(V_H)영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H3 및/또는 서열번호 47, 51, 194 및 416 중 어느 하나로부터 선택되는 경쇄 상보성 결정 영역 3(CDR-L3) 또는 서열번호 116, 120, 267 및 535 중 어느 하나로부터 선택되는 경쇄 가변(V_L)영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-L3에 결합한다. 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1 및 2 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1) 또는

서열 번호 110, 256 및 519 중 어느 하나로부터 선택되는 중쇄 가변(V_H) 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H1 및/또는 서열번호 26, 30, 178 및 380 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1) 또는 서열번호 116, 120, 267 및 535 중 어느 하나로부터 선택되는 경쇄 가변(V_L) 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-L1; 서열번호 4 및 5 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2) 또는 서열 번호 110, 256 및 519 중 어느 하나로부터 선택되는 중쇄 가변(V_H) 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H2 및/또는 서열번호 37, 39, 183 또는 400 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 또는 서열번호 116, 120, 267 및 535 중 어느 하나로부터 선택되는 경쇄 가변(V_L) 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-L2를 추가로 포함한다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 각각의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열은 서열번호 110, 256 및 519 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열내에 포함되는 것인 각각의 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 V_H 영역, 및/또는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열은 서열번호 116, 120, 267 및 535 중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열내에 포함되는 것인 각각의 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 V_L 영역을 포함한다.

[0227] 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각의 서열 번호:110 및 116의 아미노산 서열을 포함; 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각의 서열 번호 110 및 120의 아미노산 서열을 포함; 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각의 서열 번호 256 및 267의 아미노산 서열을 포함; 또는 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각의 서열 번호의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 이의 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 각각 포함한다.

[0228] 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 $_{17}$ LLHACIPCQLR $_{27}$ (서열번호 428)을 포함하는 인간 BCMA 단백질의 에피토프에 결합한다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3(CDR-H3) 또는 서열번호 115의 중쇄 가변(V_H) 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H3 및/또는 서열번호 421의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3(CDR-L3) 또는 서열번호 536의 경쇄 가변(V_L) 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-L3을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-H1) 또는 서열번호 115의 중쇄 가변(V_H) 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H1 및/또는 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-L1) 또는 서열번호 536의 경쇄 가변(V_L) 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-L1 및/또는 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2(CDR-H2) 또는 서열번호 115의 중쇄 가변(V_H) 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H2 및/또는 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2(CDR-L2) 또는 서열번호 536의 경쇄 가변(V_L) 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-L2를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 각각의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열은 서열번호 115인 V_H 영역 아미노산 서열내에 포함되는 것인 각각의 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 V_H 영역, 및/또는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열은 서열번호 536인 V_L 영역 아미노산 서열내에 포함되는 것인 각각의 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 V_L 영역을 포함한다.

[0229] 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열번호 115 및 536의 아미노산 서열을 각각 포함하거나, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 가지는 것을 포함한다.

[0230] 일부 실시예에서, 제공된 항체의 특성 및 특징은 (예를 들어, 항원-결합 분자) 다른 항체, 예를 들어, 참조 항체에 대해 관찰된 특성과 관련하여 기술된 바 있다. 일부 실시예에서, 참조 항체는 비인간 항-BCMA 항체, 예컨대 무린 또는 키메라 또는 인간화 항-BCMA 항체이다. 일부 측면에서, 참조 항체는 C11D5.3 또는 A7D12.2로 지정된 마우스 항체 (예를 들어, 국제 PCT 공개 번호 W02010/104949 참조) 및/또는 이로부터 유래된 단편, 예컨대 이의 scFv 단편, 및/또는 이러한 항체의 V_H 및 V_L 영역 및/또는 이러한 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR이다. C11D5.3의 항원 결합 scFv 분자를 포함하는 키메라 항원 수용체 (CAR)는 CAR 요법에서 항종양 반응성을 효과적

으로 촉진시키는 것으로 입증되었다 (Carpenter et al., Clin Cancer Res., 2013, 19 (8) : 2048-2060).

- [0231] 예를 들어, 일부 실시예에서, 기준 항체는 아미노산 서열 번호 324에 제시된 아미노산 서열을 함유하는 V_H 영역을 갖거나 이러한 서열 내에 CDR-H1, CDR-H2 및 / 또는 CDR-H3을 포함하고/하거나 서열 번호 326에 기재된 아미노산 서열을 함유하는 V_L 영역을 갖거나 이러한 서열 내에 CDR-L1, CDR-L2 및/또는 CDR-L3을 가진다. 예를 들어, 참조 항체는 DYSIN의 CDR-H1 서열 (서열 번호 288), WINTETREPAYAYDFRG의 CDR-H2 서열 (서열 번호 290), DYSYAMDY의 CDR-H3 서열 (서열 번호 292), RASESVTILGSHLIH (서열 번호 302)의 CDR-L1서열, RASESVTILGSHLIH (서열 번호 302)의 서열, LASNVQT의 CDR-L2 서열 (서열 번호 304) 및/또는 LQSRTIPRT의 CDR-L3 서열 (서열 번호 306)을 포함하는 항체 일 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 참조 항체는 서열번호 328 또는 585로 기재되는 아미노산의 서열을 포함하는 scFv 이다. 일부 실시예에서, 상기 참조 항체는 서열번호 325로 기재되는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역을 가지거나, 또는 상기 서열 내에 CDR-H1, CDR-H2 및/또는 CDR-H3 을 포함하거나, 및/또는 서열번호 327로 기재되는 아미노산 서열을 포함하는 V_L 영역을 가지거나, 또는 그러한 상기 서열 내에 CDR-L1, CDR-L2 및/또는 CDR-L3 을 포함한다. 예를 들어, 상기 참조 항체는 NFGMN (서열번호 289)의 CDR-H1 서열, WINTYTGESYFADDFKG (서열번호 291)의 CDR-H2 서열, GEIYYGYDGGFAY (서열번호 293)의 CDR-H3 서열, RASQDVNTAVS (서열번호 303)의 CDR-L1 서열, SASRYT (서열번호 305)의 CDR-L2 서열, QQHYSTPWT (서열번호 307)의 CDR-L3 서열을 포함하는 항체일 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 참조 항체는 서열번호 329 또는 586로 기재되는 아미노산 서열을 포함하는 scFv이다.
- [0232] 일부 실시예에서, 제공된 항체 (예를 들어, 항원-결합 단편)는 기준 항체 또는 항체에 존재하는 CDR과 구별되는 중쇄 및 경쇄 CDR을 함유한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체는 서열 번호 324에 제시된 V_H 영역 아미노산 서열에 존재하는 CDR 및/또는 서열 번호 326에 제시된 V_L 영역 아미노산 서열과 구별되는 중쇄 및 경쇄 CDR을 함유한다. 일부 실시예에서, 제공된 항체는 서열 번호 325에 제시된 V_H 영역 아미노산 서열에 존재하는 CDR 및/또는 번호 327에 제시된 V_L 영역 아미노산 서열과 구별되는 중쇄 및 경쇄 CDR을 함유한다.
- [0233] 일부 실시예에서 상기 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하나 또는 그 이상의 BCMA의 에피토프, 예를 들어, 서열번호 496, 507 또는 513의 각각의 아미노산 서열을 포함하나, 중쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 또는 CDR-H3 각각을 포함하는 V_H 은 포함하지 않는, 및/또는 서열번호 517, 532 또는 551의 각각의 아미노산 서열을 포함하나, 경쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-L1), CDR-L2 또는 CDR-L3 각각을 포함하는 V_L 은 포함하지 않는 인간 BCMA 에 결합, 예를 들어 특이적으로 결합 및/또는 인식한다. 일부 실시예에서, 상기 제공된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은, 하나 또는 그 이상의 BCMA의 에피토프, 예를 들어, 서열번호 588, 589 및 590의 각각의 아미노산 서열을 포함하나, 중쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 또는 CDR-H3 각각을 포함하는 V_H 은 포함하지 않는, 및/또는 서열번호 588, 589 및 590의 각각의 아미노산 서열을 포함하나, 경쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-L1), CDR-L2 또는 CDR-L3 각각을 포함하는 V_L 은 포함하지 않는 인간 BCMA 에 결합, 예를 들어 특이적으로 결합 및/또는 인식한다. 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 577 및 587 또는 서열번호 594 및 595에 각각 기재된 V_H 영역 및 V_L 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합단편으로부터 구별되는 V_H 영역 및 또는 V_L 영역을 포함한다.
- [0234] 일부 실시예에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 328, 329, 585 및/또는 586의 아미노산 서열을 포함하는 항체 내에 함유된 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및/또는 CDR-L3 서열과 적어도 90 %, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 동일성을 가지는 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및/또는 CDR-L3 서열을 포함하지 않는다.
- [0235] 제공된 항체 (예를 들어, 항원-결합 단편) 중에는 본원에 기술 된 참조 항체에 의해 결합 된 것과 동일하거나 중복되는 BCMA 단백질의 에피토프와 결합 및/또는 결합하기 위해 경쟁하지만 구별되는 CDR, 예를 들어, 별개의 중쇄 및/또는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3을 함유하는 것이 있다..
- [0236] 제공된 항체 (예를 들어, 항원-결합 단편) 중에는 본원에 기재된 참조 항체에 의해 결합 된 것과 같은 BCMA 단백질의 별개의 에피토프와의 결합 및/또는 결합에 대해 경쟁하지 않는 것들이 있다.
- [0237] 일부 실시예에서 참조 항체는 본원에 기재된 항체 또는 이의 일부, 예를 들어 제공된 예시 적 항체 중 어느 하나에 존재하는 서열을 갖는다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 상기 참조 항체는 서열번호 1-3 및 140-144 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1; 서열번호 4-6, 145-148 및 372-374 중 어느 하나로

부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2; 서열번호 7-11, 149-157, 279-287 및 376-378 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; 서열번호 : 26-36, 174-178, 380-392 및 394-398 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1; 서열번호 37-46, 179-183, 399-409 및 411-414 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 서열번호 47-58, 184-194, 415-427 및 429-433 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 상기 항체는 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 및/또는 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열을 가진다. 일부 이러한 실시예에서 상기 항체는 이러한 항체에 존재하는 중쇄 및/또는 경쇄 CDRs 1, 2, 및/또는 3을 가진다.

[0238] 일부 실시예에서, 항체 (예를 들어, 항원-결합 단편)는 BCMA-음성 세포, 예를 들어 BCMA를 발현하고 BCMA를 발현하지 않는 것으로 공지 및/또는 기술된 특정 세포와 같은 BCMA-음성 세포와 비교하여 BCMA-발현 세포에 대한 결합 선호도를 나타낸다. 일부 실시예에서, 결합 선호도는 비 발현 세포와 비교하여 BCMA- 발현에 대해 상당히 더 큰 결합도가 측정되는 경우에 관찰된다. 일부 실시예에서, 유세포 분석 기반 분석 및/또는 해리 상수 또는 EC_{50} 에서 평균 형광 강도에 의해 측정 된 비-BCMA-발현 세포와 비교하여 BCMA- 발현 세포에 대해 검출 된 결합 정도의 접합 변화, 예를 들어, 적어도 약 1.5, 2, 3, 4, 5, 6 이상, 및/또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6 이상, 및/또는 상응하는 형태의 기준 항체에 대해 폴드 변화가 관찰되었다. 일부 경우에, BCMA 또는 BCMA- 발현 세포에 대한 관찰 된 결합의 총 정도는 기준 항체의 상응하는 형태에 대해 관찰 된 것과 거의 동일하거나 적어도 크거나 또는 더 크다.

[0239] 일부 실시예에서, 항체 (예를 들어, 항원-결합 단편)는 참조 항체에 의해 결합된 BCMA 단백질의 에피토프와 겹치는 에피토프에 특이 적으로 결합한다. 이러한 항체 중에는 기준 항체와 동일하거나 유사한 에피토프에 결합하는 항체가 있다. 하나 이상의 항체의 결합을 감소 시키거나 제거하는 항원의 전부 또는 본질적으로 모든 아미노산 돌연변이가 다른 항체의 결합을 감소 시키거나 제거하는 경우, 2 개의 항체는 동일한 에피토프 및 / 또는 중첩 에피토프에 특이 적으로 결합한다.

[0240] 일부 실시예에서, 항체 (예를 들어, 항원-결합 단편)는 참조 항체에 의해 결합된 BCMA 단백질의 에피토프와 중첩되는 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 측면에서, 이러한 항체 중에는 참조 항체와 동일하거나 유사한 에피토프에 결합하는 항체가 있다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 항체의 결합을 감소 시키거나 제거하는 항원의 모든 또는 본질적으로 모든 아미노산 돌연변이가 다른 항체의 결합을 감소 시키거나 제거하는 경우, 2 개의 항체는 동일한 에피토프 및/또는 중첩 에피토프에 특이 적으로 결합한다.

[0241] BCMA 단백질에 대한 참조 항체의 결합을 경쟁적으로 억제하는 경우 및/또는 참조 항체가 BCMA 단백질에 대한 항체의 결합을 경쟁적으로 억제하는 경우, 항체는 참조 항체와 BCMA 단백질에 "결합하기 위해 경쟁"한다. 과잉의 항체의 존재가 다른 항체의 그의 항원에 대한 결합을 검출 가능하게 억제하는 경우, 항체는 참조 항체의 항원에 대한 결합을 경쟁적으로 억제한다. 특정 정도의 억제가 특정 될 수 있다.

[0242] 경쟁적 억제 분석법은 공지되어 있으며 ELISA 기반, 유세포 분석 기반 분석, 및 RIA 기반 분석을 포함한다. 일부 측면에서, 경쟁적 억제 분석은 과량의 표지되지 않은 형태의 항체 중 하나를 혼입하고 라벨이나 마커를 감지하여 검출 가능한 마커로 표지된 다른 항체의 결합을 차단하는 그의 능력을 평가함으로써 수행되며, 이에 따라 결합 및 이의 감소 정도를 평가할 수 있다. 일부 예에서, 경쟁적 결합은 표면 플라즈몬 공명 분석과 같은 분자 상호 작용 및 결합 동역학에 대한 분석을 사용하여 측정될 수 있다.

[0243] 본 명세서에 제공된 항 BCMA-항체 (예를 들어, 항원-결합 단편)는 다양한 공지 된 검정에 의해 이들의 물리적/화학적 특성 및/또는 생물학적 활성을 확인, 스크리닝 또는 특성화 할 수 있다. 한 측면에서, 항체는 그것의 항원 결합 활성에 대해, 예를 들어 ELISA, 웨스턴 블롯팅, 및/또는 세포-기반 결합 분석법을 포함하는 유세포 분석법과 같은 공지 된 방법, 예를 들어, 일부 경우에 표적 항원을 발현하지 않는 세포, 예를 들어 BCMA를 사용한 결과와 비교하여 표적 항원, 예를 들어 BCMA를 발현하는 세포에 대한 항체 (예를 들어, 형광 마커에 접합되거나 태그 된)의 결합을 평가하는 단계에 의해 시험된다. 결합 친화도는 K_D 또는 EC_{50} 으로 측정될 수 있다. 일부 예에서, 결합 친화도, 결합 동역학 및/또는 결합 상수는 표면 플라즈몬 공명 분석과 같은 분자 상호 작용을 결정하기 위한 분석을 사용하여 측정될 수 있다.

[0244] 경쟁 분석법을 사용하여 본원에 기재된 임의의 항체 (예를 들어, 항원-결합 단편)와 경쟁하는 항체를 식별할 수 있다. 항체 및 참조 항체에 의해 결합된 에피토프를 맵핑하기 위한 분석이 또한 사용될 수 있고 공지되어 있다.

- [0245] c. 면역 접합체
- [0246] 일부 실시예에서, 항체 (예를 들어, 항원-결합 단편)는 면역 접합체이거나 항체의 일부이며, 여기서 항체는 하나 이상의 이중성 분자(들) 또는 부분, 예를 들어 세포 독성제 또는 영상화제에 접합되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 세포독성제는 이에 제한되는 것은 아니나, 방사성 동위원소 (e.g., At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹² 및 radioactive isotopes of Lu); 화학요법제 (e.g., methotrexate, adriamycin, vinca alkaloids (vincristine, vinblastine, etoposide), 독소루비신, 멜파란, 미토마이신 C, 클로람부실, 다우노루비신 또는 다른 보간제); 성장 억제제; 효소 및 핵산 분해효소와 같은 이의 단편; 항생제; 저분자 독소 또는 효소적 활성 독소와 같은 독소를 포함한다. 일부 실시예에서, 항체는 하나 이상의 세포 독성제, 예컨대 화학 요법제 또는 약물, 성장 억제제, 독소 (예를 들어, 단백질 독소, 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원 또는 단편의 효소 활성 독소)또는 방사성 동위 원소에 접합된다
- [0247] 면역 접합체 중에는 항체-약물 접합체(ADC)가 있으며, 여기서 항체는 이에 제한되는 것은 아니나, 메이탄시노이드(미국 특허번호 5,208,020, 5,416,064 및 유럽 특허 EP 0 425 235 B1 참고); 모노메틸아우리스타틴 약물 모이어티와 같은 아우리스타틴 DE 및 DF (MMAE 및 MMAF) (미국 특허번호 5,635,483 및 5,780,588, 및 7,498,298 참고); 둘라스타틴; 칼리케아미신 또는 이의 유도체(미국 특허번호 5,712,374, 5,714,586, 5,739,116, 5,767,285, 5,770,701, 5,770,710, 5,773,001, 및 5,877,296; Hinman *et al.*, *Cancer Res.* 53:3336-3342 (1993); 및 Lode *et al.*, *Cancer Res.* 58:2925-2928 (1998) 참고); 다우라마이신 또는 독소루비신과 같은 안트라사이클린 (Kratz 등, *Current Med. Chem.* 13:477-523 (2006); Jeffrey *et al.*, *Biogonic & Med. Chem. Letters* 16:358-362 (2006); TOR gov *et al.*, *Bioconj. Chem.* 16:717-721 (2005); Nagy *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:829-834 (2000); Dubowchik *et al.*, *Bio 또는 g. & Med. Chem. Letters* 12:1529-1532 (2002); King *et al.*, *J. Med. Chem.* 45:4336-4343 (2002); 및 미국 특허번호 6,630,579 참고); 메토포렉세이트; 빈데신, 도세탁셀, 팍리탁셀, 라로탁셀, 테세탁셀 및 오르타탁셀과 같은 탁산, 트리코테신 및 CC1065을 포함 하는 하나 이상의 약물에 접합된다.
- [0248] 면역 접합체 중에는 항체 (예를 들어, 항원-결합 단편)가 이에 제한되는 것은 아니나, 디프테리아 A 사슬, 디프테리아 독소의 비 결합 활성 단편, 외독소 A 사슬 (슈도모나스 애틀지노사로부터), 리신 A 사슬, 아브린 A 사슬, 모데신 A 사슬, 알파-사르 신, 알루 라이트 포디 단백질, 이안틴 단백질, 피톨라카 아메리카나 단백질 (PAPI, PAPII 및 PAP-S), 모모르디카 카란티아 억제제, 커신, 크로틴, 사파오나리아 오피시날리스 억제제, 젤로닌, 미토겔린, 리미토신, 페노마이신, 에노마이신 및 트리코테셀을 포함하는 효소 활성 독소 또는 이의 단편에 접합된 것들이 있다.
- [0249] 또한 면역 접합체 중에는 항체 (예를 들어, 항원-결합 단편)가 방사성 원자에 접합되어 방사성 접합체를 형성하는 것이 있다. 예시적인 방사성 동위 원소는 다음을 포함한다 : At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹² 및 Lu의 방사성 동위원소.
- [0250] 항체 (예를 들어, 항원-결합 단편) 및 세포 독성제의 접합체는 다수의 공지 된 단백질 커플 링제, 예를 들어 링커를 사용하여 제조 될 수 있다 (참조 : Vitetta *et al.*, *Science* 238 : 1098 (1987)). WO94/11026). 일부 실시예에서, 상기 링커는 펩타이드 또는 폴리펩타이드이거나 화학적 링커이다. 일부 실시예에서, 링커는 방출 가능한 링커 또는 절단 가능한 링커이다. 링커는 산 불안정 링커, 펩티다제-민감성 링커, 광 불안정 링커, 디메틸 링커 및 디설파이드-함유 링커와 같은 세포에서 세포 독성 약물의 방출을 용이하게하는 "절단 가능한 링커"또는 "방출성 링커" 일 수있다 (카리 등, *Cancer Res.* 52 : 127-131 (1992); 미국 특허 번호 5,208,020). 일부 실시예에서, 방출성 링커 또는 절단성 링커는 매트릭스 금속 단백질 분해 효소(MMP), 저산소 성 조건 또는 산성 조건을 포함하는, 종양 미세 환경(TME)에 존재하는 하나 이상의 조건 또는 인자에 의하여 방출되거나 절단된다.
- [0251] d. 다중 특이적 항체
- [0252] 특정 실시 양태에서, 상기 BCMA-결합 분자, 예를 들어, 이를 함유하는 키메라 수용체와 같은 항체 또는 폴리펩티드는 다중 특이적이다. 다중 특이 적 결합 분자 중에는 예를 들어 이중 특이적 또는 삼중 특이적 항체가 있다. 다중 특이적 결합 파트너, 예를 들어 항체는 동일하거나 상이한 항원에 있을 수있는 적어도 2개의 상이한 부위에 대한 결합 특이성을 갖는다. 특정 실시 양태에서, 결합 특이성 중 하나는 BCMA에 대한 것이고 다른 하나는 다른 항원에 대한 것이다. 일부 실시예에서, 추가의 결합 분자는 제 3 이상의 항원에 결합 및/또는 이를 인식한다. 특정 실시 양태에서, 이중 특이적 항체는 BCMA의 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있다. 이중 특이

적 항체는 또한 세포 독성 제를 BCMA를 발현하는 세포에 국한시키는데 사용될 수있다. 이중 특이적 항체는 전장 항체 또는 항체 단편으로 제조될 수있다. 다중 특이 적 항체 중에는 다중 특이적 단일 쇄 항체, 예를 들어 디아바디, 트라이아바디 및 테트라바디, 탠덤 di-scFv 및 탠덤 tri-scFv가있다. 항체 (예를 들어, 항원-결합 단편)를 함유하는 다중 특이적 키메라 수용체, 예컨대 다중 특이 적 CAR이 또한 제공된다. 항-BCMA 항체를 포함하는 세포 표면 단백질 및 BCMA의 다른 항원 또는 다른 에피토프에 결합하는 추가의 키메라 수용체와 같은 추가의 세포 표면 단백질을 함유하는 세포와 같이, 항체 또는 이를 포함하는 폴리펩티드를 함유하는 다중 특이적 세포가 또한 제공된다.

[0253] 예시적인 항원은 B 세포 특이적 항원, 다른 종양-특이적 항원, 예컨대 백혈병 (예를 들어, B 세포 백혈병)에 특이 적으로 발현되거나 이와 관련된 항원, 림프종 (예를 들어, 호 지킨 림프종, 비호 지킨 림프종 등), 또는 골수종, 예를 들어, 다발성 골수종(MM), 형질 세포 악성 종양(예를 들어, 형질 세포종)을 포함한다. 예를 들어, 항원은, B 세포 상에 특이적으로 발현되거나 이와 관련된 만성 림프 구성 백혈병(CLL), 확산성 큰 B-세포 림프종(DLBCL), 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프 구성 백혈병(ALL), 버킷 림프종 (예: 풍토병 림프종 또는 산발적 버킷 림프종), 맨틀 세포 림프종(MCL), 비소 세포 폐암(NSCLC), 만성 골수성(또는 골수성) 백혈병 (CML) 세포 백혈병(HCL), 소 림프종 림프종(SLL), 한계 영역 림프종, 호 지킨 림프종(HL), 비호 지킨 림프종(NHL), 역형성 대 세포 림프종(ALCL), 불응성 여포성 림프종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 소포성 림프종 비절단 세포 림프종, 점막 관련 림프 조직 림프종(MALT), 변연부 림프종, 림프절 단핵구 B세포 림프종, 면역 모세포 림프종, 대세포림프종, 확산 혼합 세포 림프종, 폐 B세포 혈관 신생 림프종, 작은 림프 구성 림프종, 1차 종격동 B세포 림프종, 림프종 세포 암종, 신경 세포종 (LPL) 결장암, 결장 직장암, 유방암, 상피 편평 세포 암, 흑색 종, 다발성 골수종과 같은 골수종 (예를 들어, 비분비성 다발성 골수종, 다발성 골수종), 위암, 식도암, 뇌암, 폐암 (예: 소세포 폐암), 췌장암, 자궁 경부암, 난소 암, 간암 (예 : 간암, 간암 등), 방광암, 전립선 암, 고환암, 갑상선암, 자궁암, 비장암(예 : 비장 림프종), 부신암 및/또는 두경부암, 및 T-세포 발현 항원을 포함한다.

[0254] 일부 실시예에서, 다중-표적화 전략을 위한 제2 또는 추가 항원 중 적어도 하나는 항원 중 하나 이상이 보편적 종양 항원, 또는 그의 패밀리 구성원을 포함한다. 일부 실시예에서, 제2 또는 추가 항원은 종양에서 발현되는 항원이다. 일부 실시예에서, 본 명세서에서 제공된 BCMA-결합 분자는 제 2 또는 추가 항원과 동일한 종양 유형의 항원을 표적으로한다. 일부 실시예에서 제 2 또는 추가 항원은 또한 범용 종양 항원 일 수 있거나 종양 유형에 특이적인 종양 항원 일 수있다.

[0255] 예시적인 제 2 또는 추가 항원은 CD4, CD5, CD8, CD14, CD15, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD25, CD33, CD37, CD38, CD40, CD40L, CD46, CD52, CD54, CD74, CD80, CD126, CD138, B7, MUC-1, Ia, HM1.24, HLA-DR, 테나신, 혈관 신생인자, VEGF, PlGF, ED-B 피브로넥틴, 종양 유전자, 종양 유전자 산물, CD66a-d, 괴사 항원, Ii, IL-2, T101, TAC, IL-6, R또는1, TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5), tEGFR, Her2, L1-CAM, 메소텔린, CEA, B 형 간염 표면 항원, 항-엽산 수용체, CD24, CD30, CD44, EGFR, EGP-2, EGP-4, EPHA2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, erbB dimers, EGFR vIII, FBP, FCRL5, FCRH5, 태아 아세틸 콜린 수용체, GD2, GD3, G 단백질 결합 수용체 클래스 C 그룹 5 구성원 D (GPCR5D), HMW-MAA, IL-22R-alpha, IL-13R-alpha2, kdr, 카파 경쇄, Lewis Y, L1-세포접합분자 (L1-CAM), 흑색종 관련 항원(MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, 흑색종우선발현항원(PRAME), 서바이빈, EGP2, EGP40, TAG72, B7-H6, IL-13 수용체 a2 (IL-13Ra2), CA9, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE A1, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, 엽산 수용체-a, CD44v6, CD44v7/8, avb6 인테그린, 8H9, NCAM, VEGF 수용체, 5T4, 태아 AchR, NKG2D 리간드, 이중항원, 범용 태그와 연관된 항원, 암 환자 항원, MUC1, MUC16, NY-ESO-1, MART-1, gp100, 종양태아 항원, VEGF-R2, 태아성암항원(CEA), 전립선 특이항원, PSMA, Her2/neu, 에스트로젠 수용체, 프로게스테론 수용체, ephrinB2, CD123, c-Met, GD-2, O-아세틸화 GD2 (OGD2), CE7, 빌름스 종양1 (WT-1), 사이클린, 사이클린 A2, CCL-1, hTERT, MDM2, CYP1B, WT1, livin, AFP, p53, 사이클린(D1), CS-1, BAFF-R, TACI, CD56, TIM-3, CD123, L1-세포 접합 분자, MAGE-A1, MAGE A3, 사이클린A1 (CCNA1)과 같은 사이클린, 및/또는 병원체 특이적 항원, 비오틴화 분자, HIV에 의해 발현되는 분자, HCV, HBV 및/또는 다른 병원체, 및/또는 일부 측면에서, 신생펩타이드 또는 이의 신생 항원을 포함한다. 일부 실시예에서, 항원은 범용 태그와 관련된 것이거나, 범용 태그이다.

[0256] 일부 측면에서, 상기 항원, 예를 들어 질병-특이적 항원 및/또는 관련된 항원, G 단백질 결합 수용체 클래스 C 그룹 5구성원D (GPCR5D), CD38(사이클릭 ADP 리보오스 가수분해효소), CD138 신데칸-1, 신데칸, SYN-1), CS-1(CS1, CD2 서브셋 1, CRACC, SLAMF7, CD319, 및 19A24), BAFF-R, TACI 및/또는 FcRH5과 같은 항원과 같은 제2 또는 추가 항원은 다발성 골수종에서 발현된다. 다른 예시적인 다발성 골수종 항원은 CD56, TIM-3, CD33, CD123, CD44, CD20, CD40, CD74, CD200, EGFR, β 2-마이크로글로불린, HM1.24, IGF-1R, IL-6R, TRAIL-R1, 및

타입IIA 액티빈 수용체 (ActRIIA)를 포함한다.(Benson 및 Byrd, J. Clin. Oncol. (2012) 30(16): 2013-15; Tao 및 Merson, Bone Marrow Research (2011):924058; Chu et al., Leukemia (2013) 28(4):917-27; Garfall et al., Discov Med. (2014) 17(91):37-46. 참조.) 일부 실시예에서, 항원은 림프종 종양, 골수종, AIDS-관련 림프종 및/또는 이식 후 림프 증식, 예컨대 CD38에 존재하는 것들을 포함한다. 이러한 항원에 대한 항체 또는 항원-결합 단편은 공지되어 있으며, 예를 들어, 미국 특허 번호 8,153,765; 8,603,477, 8,008,450; 미국 공개 번호 US20120189622 또는 US20100260748; 및/또는 국제 PCT 공개 번호 W02006099875, W02009080829 또는 W02012092612 또는 W02014210064에 기재되어 있다. 일부 실시예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, scFv)은 다중 특이적 항체, 다중 특이적 키메라 수용체, 예컨대 다중 특이적 CAR 및/또는 다중 특이적 세포에 함유된다.

[0257] e. 변이체

[0258] 특정 실시 양태에서, 항체(예를 들어, 항원-결합 단편)는 본원에 기재된 항체의 서열과 비교하여 하나 이상의 아미노산 변이, 예를 들어 치환, 결실, 삽입 및/또는 돌연변이를 포함한다. 예시적인 변이체는 항체의 결합 친화도 및/또는 다른 생물학적 특성을 개선시키도록 설계된 것들을 포함한다. 항체의 아미노산 서열 변이체는 항체를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 적절한 변형을 도입하거나 펩티드 합성에 의해 제조될 수 있다. 이러한 변형은 항체의 아미노산 서열 내의 잔기의 결실 및/또는 삽입 및/또는 치환을 포함한다. 최종 작제물이 원하는 특성, 예를 들어 항원-결합을 갖는 경우, 결실, 삽입 및 치환의 임의의 조합이 최종 작제물에 도달하도록 이루어질 수 있다

[0259] 특정 실시 양태에서, 항체(예를 들어, 항원-결합 단편)는 예를 들어 본원에 기재된 항체 서열과 비교하여 및/또는 천연 레퍼토리, 예를 들어 인간 레퍼토리의 서열과 비교하여 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 치환 돌연변이 유발에 대한 관심 부위는 CDR 및 FR을 포함한다. 아미노산 치환은 관심있는 항체에 도입될 수 있고, 생성물은 원하는 활성, 예를 들어 유지/개선된 항원 결합, 감소된 면역 원성, 개선된 반감기 및/또는 개선된 이펙터 기능, 예를 들어, 항체-의존적 세포질 세포 독성 (ADCC) 또는 보체-의존적 세포 독성 (CDC)을 촉진하는 능력에 대해 스크리닝 될 수 있다.

[0260] 일부 실시예에서, 모 항체 (예를 들어, 인간화 또는 인간 항체) 의 CDR 내의 하나 이상의 잔기가 치환된다. 일부 실시예에서, 상기 치환은 서열에서 예를 들어, 인간 대상체에 투여시 면역 원성의 가능성을 감소시키기 위하여, 서열 또는 위치를 생식선에서 발견되는 항체 서열 (예를 들어, 인간 생식선)과 같은 생식선 서열로 되돌리도록 만들어진다.

[0261] 일부 실시예에서, 체세포 성숙 과정 동안 높은 빈도로 돌연변이를 겪는 코돈에 의해 암호화된 잔기인 CDR "핫스팟"에서 변형 (예를 들어, Chowdhury, Methods Mol. Biol. 207 : 179-196 (2008) 참조)되고, 및/또는 항원과 접촉하는 잔기로서, 생성된 변이체 V_H 또는 V_L 결합 친화력이 시험된다. 제2 라이브러리로부터 구축 및 재선택에 의한 친화도 성숙은 예를 들어, Hoogenboom 등, Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001))에 기재되어 있다. 친화도 성숙의 일부 실시예에서, 다양성은 임의의 다양한 방법 (예를 들어, 오류가 발생하기 쉬운 PCR, 사슬 셔플링 또는 올리고 뉴클레오타이드-지정 돌연변이 유발)에 의해 성숙을 위해 선택된 가변 유전자에 도입된다. 그런 다음 보조 라이브러리가 작성된다. 이어서, 라이브러리를 스크리닝하여 원하는 친화성을 갖는 임의의 항체 변이체를 확인한다. 다양성을 도입하는 또 다른 방법은 CDR-지향 접근법을 포함하는데, 여기서 몇몇 CDR 잔기 (예를 들어, 한 번에 4-6 개의 잔기)가 무작위화된다. 항원 결합에 관여하는 CDR 잔기는 예를 들어 알려진 스캐닝 돌연변이 유발 또는 모델링을 사용하여 구체적으로 확인될 수 있다. CDR-H3 및 CDR-L3은 특히 종종 표적화된다.

[0262] 특정 실시예에서, 치환, 삽입 및 결실은 이러한 변형이 항체가 항원에 결합하는 능력을 실질적으로 감소시키지 않는 한 하나 이상의 CDR 내에서 일어날 수 있다. 예를 들어, 결합 친화도를 실질적으로 감소시키지 않는 보존적 변경 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 보존적 치환)은 CDR에서 이루어질 수 있다. 이러한 변형은 예를 들어, CDR에서 항원 접촉 잔기의 외부에 있을 수 있다. 상기 제공된 변이 V_H 영역 및 V_L 영역 서열의 특정 실시 양태에서, 각각의 CDR은 변경되지 않거나 1 개, 2 개 또는 3 개 이하의 아미노산 치환을 함유한다.

[0263] 아미노산 서열 삽입은 단일 또는 다중 아미노산 잔기의 서열 내 삽입뿐만 아니라 하나의 잔기에서 수백 또는 그 이상의 잔기를 함유하는 폴리펩티드까지의 길이 범위의 아미노-및/또는 카르복실-말단 융합을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 효소 또는 폴리펩티드에 대한 항체의 N-말단 또는 C-말단의 융합을 포함한다.

- [0264] *f. 변형*
- [0265] 특정 실시 양태에서, 예를 들어, 아미노산 서열을 변경하고/또는 예를 들어 특정 세포주를 사용하여 글리코실화 부위에 부착된 올리고당(들)을 변형시킴으로써 하나 이상의 글리코실화 부위를 제거 또는 삽입하여 항체가 글리코실화되는 정도를 증가시키거나 감소시키도록 항체를 변경시킨다. 일부 실시예에서, 공통 배열 -Asn-Xaa-Ser/Thr 내의 아스파라진에서 발생하는 당화인 N-당화는 삭제 또는 삽입된다.
- [0266] 예시적 변형, 변이체 및 세포주는 예를 들어, 특허 공개번호 US 2003/0157108, US 2004/0093621, US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; Okazaki 등. J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki 등. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004). Ripka 등. Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986); US 특허 출원번호 US 2003/0157108 A1, Presta, L; 및 WO 2004/056312 A1, Yamane-Ohnuki 등. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004); Kanda, Y. 등., Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006); 및 WO2003/085107); WO 2003/011878 (Jean-Mairet 등); US 특허 번호 6,602,684 (Umana 등); 및 US 2005/0123546 (Umana 등); WO 1997/30087 (Patel 등.); WO 1998/58964 (Raju, S.); 및 WO 1999/22764 (Raju, S.)에 기재되어 있다.
- [0267] 변형된 항체 중에는 Fc 영역에서 하나 이상의 아미노산 변형을 갖는 항체, 예를 들어 하나 이상의 아미노산 위치에서 하나의 아미노산 변형(예를 들어, 치환)을 포함하는 인간 Fc 영역 서열 또는 불변 영역의 다른 부분 (예를 들어, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)이 있는 것들이 있다.
- [0268] 이러한 변형은 예를 들어 반감기를 개선하고, 하나 이상의 유형의 Fc 수용체에 대한 결합을 변경 및/또는 이펙터 기능을 변경하기 위해 이루어질 수 있다.
- [0269] 또한, 변이체 중에는 예를 들어, 작용제 및 링커-제제의 접합에 사용하기 위하여 접근성 부위에서 반응성 티올기를 생성하여 면역 접합체를 생성하기 위해 항체의 하나 이상의 잔기가 시스테인 잔기로 치환되는 것인, "thioMAbs"와 같은 시스테인 조작된 항체 및 다른 시스테인 조작된 변이체가 있다. 시스테인 조작된 항체는 예를 들어 미국 특허 번호 7,855,275 및 7,521,541에 기재되어 있다.
- [0270] 일부 실시예에서, 항체 (예를 들어, 항원-결합 단편)는 수용성 중합체를 포함하여 추가의 비 단백질성 모이어티를 함유하도록 변형된다. 예시적인 중합체는 폴리에틸렌글리콜(PEG), 에틸렌 글리콜/프로필렌글리콜의 공중합체, 카르복시 메틸 셀룰로오스, 텍스트란, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 폴리-1,3-디옥솔란, 폴리-1,3,6-트리옥산을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 에틸렌/말레 무수물 공중합체, 폴리아미노산 (단일 중합체 또는 랜덤 공중합체), 및 텍스트란 또는 폴리(n-비닐피롤리돈) 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜 단독 중합체, 폴리프로필렌옥사이드/에틸렌 옥사이드 공중합체, 폴리옥시에틸화 폴리올 (예를 들어, 글리세롤) 폴리비닐알코올 및 이들의 혼합물을 포함한다. 폴리에틸렌 글리콜 프로피온 알데히드는 물에서의 안정성으로 인해 제조에 유리할 수 있다. 중합체는 임의의 분자량 일 수 있고, 분지형 또는 비분지형 일 수 있다. 항체에 부착된 중합체의 수는 다양 할 수 있고, 하나 이상의 중합체가 부착된 경우, 이들은 동일하거나 상이한 분자일 수 있다. 일반적으로, 유도제 화에 사용되는 중합체의 수 및/또는 유형은 개선 될 항체의 특정 특성 또는 기능을 포함하지만 이에 제한되지 않는 항체 유도제가 하기 정의된 요법 등에서 사용 될지 여부를 고려하여 결정될 수 있다.
- [0271] **B. 재조합 수용체**
- [0272] 또한 결합 분자 중에는 단일 사슬 세포 표면 단백질, 예를 들어 재조합 항체, 예컨대 이러한 항체 또는 항원 결합 단편을 함유하는 키 메릭 항체를 포함하여 본원에 제공된 임의의 이러한 항체 또는 항원 결합 단편을 함유하는 폴리펩티드가 있다. 제공된 결합 분자 (예를 들어, BCMA-결합 분자)는 제공된 항체 중 하나 (예를 들어, 항원-결합 단편)를 포함하는 재조합 수용체 (예를 들어, 항원 수용체)와 같은 단일 사슬 세포 표면 단백질이다. 재조합 수용체는 BCMA에 특이 적으로 결합하는 항원 수용체, 예를 들어 제공된 항 BCMA-항체를 함유하는 항원 수용체, 예를 들어 항원-결합 단편을 포함한다. 항원 수용체 중에는 기능성 비-TCR 항원 수용체, 예컨대 키 메릭 항원 수용체 (CAR)가 있다. 또한, 재조합 수용체를 발현하는 세포 및 BCMA 발현과 관련된 질병 및 장애의 치료와 같은 임상 세포 요법에서의 용도가 제공된다.
- [0273] CAR을 포함하는 예시적인 항원 수용체, 및 이러한 항원 수용체를 조작하고 세포 내로 도입하는 방법은 예를 들어 국제 특허 출원 공개 번호 WO200014257, WO2013126726, WO2012/129514, WO2014031687, WO2013/166321,

WO2013/071154, WO2013/123061, 미국 특허 출원 번호 US2002131960, US2013287748, US20130149337, 미국 특허 번호 6,451,995, 7,446,190, 8,252,592, 8,339,645, 8,398,282, 7,446,179, 6,410,319, 7,070,995, 7,265,209, 7,354,762, 7,446,191, 8,324,353, 및 8,479,118, 및 유럽 특허 출원 번호 EP2537416, 및/또는 Sadelain 등, *Cancer Discov.* 2013 April; 3(4): 388-398; Davila 등. (2013) *PLoS ONE* 8(4): e61338; Turtle *et al.*, *Curr. Opin. Immunol.*, 2012 October; 24(5): 633-39; Wu 등, *Cancer*, 2012 March 18(2): 160-75에 기재된 것들을 포함한다. 일부 측면에서, 상기 항원 수용체 CAR는 미국 특허 번호. 7,446,190, 및 국제 특허 공개 번호 WO/2014055668 A1에 기재된 내용을 포함한다. 예시적인 CAR는 WO2014031687, US 8,339,645, US 7,446,179, US 2013/0149337, 미국 특허 번호. 7,446,190, US 특허 번호 8,389,282 공보 중 어느 하나에 개시된 CAR을 포함하고, 예컨대 항원 결합 부분, 예를 들어 scFv는 예를 들어 본원에 제공된 바와 같은 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로 대체된다.

[0274] 키메라 수용체 중에는 키메라 항원 수용체 (CARs)가 있다. CAR와 같은 상기 키메라 수용체는 일반적으로 본 명세서에 제공된 항-BCMA 항체 중 하나이거나 이를 포함하는 세포외 항원 결합 도메인을 포함한다. 따라서, 키메라 수용체, 예를 들어 CAR는 전형적으로 이들의 세포 외 부분에 하나 이상의 BCMA- 결합 분자, 예를 들어 하나 이상의 항원-결합 단편, 도메인 또는 부분, 또는 하나 이상의 항체 가변 영역 및/또는 본원에 기재된 것과 같은 항체 분자를 포함한다. 일부 실시예에서, CAR는 항체의 중쇄 가변 (V_H) 영역 및/또는 경쇄 가변 (V_L) 영역과 같은 항체 분자의 BCMA- 결합 부분 또는 부분, 예를 들어 scFv 항체 단편을 포함한다.

[0275] BCMA-표적화 CAR는 예를 들어, Carpenter 등, *Clin Cancer Res.*, 2013, 19(8):2048-2060에 기재되어 있다.

[0276] 일부 실시예에서, 본원에 제공된 항체 (예를 들어, 항원-결합 단편)를 포함하는 CAR과 같은 재조합 수용체는 힌지 영역, 예를 들어 IgG4 힌지 영역 및/또는 CH1/CL 및/또는 Fc 영역과 같은 면역 글로불린 불변 영역 또는 이의 변이체 또는 변형된 형태의 적어도 일부이거나 이를 포함할 수 있는 스페이서를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 불변 영역 또는 부위는 IgG4 또는 IgG1과 같은 인간 IgG이다. 일부 측면에서, 불변 영역의 일부는 항원-인식 성분 (예를 들어, scFv)과 막 관통 도메인 사이의 스페이서 영역으로서 기능한다. 스페이서는 스페이서가 없을 때와 비교하여 항원 결합 후 세포의 반응성을 증가시키는 길이를 가질 수 있다. 일부 예에서, 스페이서는 약 12 개 아미노산 길이이거나 또는 12 개 이하의 아미노산 길이이다. 예시적인 스페이서는 적어도 약 10 내지 229개의 아미노산, 약 10 내지 200개의 아미노산, 약 10 내지 175개의 아미노산, 약 10 내지 150 개의 아미노산, 약 10 내지 125 개의 아미노산, 약 10 내지 100개의 아미노산, 약 10 내지 75개의 아미노산, 약 10 내지 50개의 아미노산, 약 10 내지 40개의 아미노산, 약 10 내지 30 개의 아미노산, 약 10 내지 20 개의 아미노산, 약 10 내지 15개의 아미노산 및 상기 나열된 범위의 끝점 사이의 정수의 아미노산을 가지는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 스페이서 영역은 약 12개 이하의 아미노산, 약 119 개 이하의 아미노산, 또는 약 229 개 이하의 아미노산을 갖는다. 예시적인 스페이서는 IgG4 힌지 단독, CH2 및 CH3 도메인에 연결된 IgG4 힌지, 또는 CH3 도메인에 연결된 IgG4 힌지를 포함한다. 예시적인 스페이서는 이에 제한되는 것은 아니나, Hudecek *et al.* (2013) *Clin. Cancer Res.*, 19:3153 또는 국제 특허 공개번호 WO2014031687에 기재된 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 스페이서는 서열번호 363에 기재된 것, 및 서열번호 364에 기재된 서열에 의하여 암호화되는 것이다. 일부 실시예에서, 상기 스페이서는 서열번호 365에 기재된 서열을 가진다. 일부 실시예에서, 상기 스페이서는 서열번호 366에 기재된 서열을 가진다.

[0277] 항원-인식 부위는 일반적으로, CAR의 경우에 TCR 복합체와 같은 항원 수용체 복합체를 통한 활성화를 모방하는 신호 성분 및/또는 다른 세포 표면 수용체를 통한 신호와 같은 세포 내 신호 성분과 연결되어 있다. 따라서, BCMA-결합 분자 (예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편)는 본원에 기술된 것과 같은 하나 이상의 막 횡단 도메인 및 본원에 기술된 것과 같은 하나 이상의 세포 내 성분을 포함하는 세포 내 신호 전달 도메인에 연결된다. 일부 실시예에서, 막 관통 도메인은 세포 외 도메인에 융합된다. 한 구체 예에서, 예를 들어, CAR과 같은 수용체 도메인중 하나와 자연적으로 연관된 막 관통 도메인이 사용된다. 일부 경우에, 막 횡단 도메인은 수용체 복합체의 다른 구성원과의 상호 작용을 최소화하기 위해 동일하거나 상이한 표면 막 단백질의 막 횡단 도메인에 이러한 도메인의 결합을 피하기 위해 아미노산 치환에 의해 선택되거나 변형된다.

[0278] 일부 실시예에서 막 관통성 도메인은 천연 또는 합성 원료로부터 유래된다. 공급원이 천연 인 경우, 일부 측면에서 상기 도메인 범위는 막-결합 또는 막 관통 단백질로부터 유래된다. 막 관통 도메인은 T-세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타 사슬, CD3 엡실론, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD28, CD33, CD37, CD45, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, 및/또는 CD154로부터 유도된 것 (즉, 적어도 막 통과 도메인 (들)을 포함함)을 포함한다. 대안적으로, 일부 실시예에서 막 관통성 도메인은 합성된 것이다. 일부 측면에서, 합성 막 횡단 도메인

은 주로 류신 및 발린과 같은 소수성 잔기를 포함한다. 일부 측면에서, 페닐알라닌, 트립토판 및 발린의 삼량체는 합성 막 횡단 도메인의 각 말단에서 발견될 것이다. 일부 실시예에서, 연결은 링커, 스페이서 및/또는 막 횡단 도메인(들)에 의한 것이다.

[0279] 세포 내 신호 전달 도메인 중에는 천연 항원 수용체를 통한 신호, 공 자극 수용체와 조합 된 이러한 수용체를 통한 신호, 및/또는 공 자극 수용체 단독을 통한 신호가 모방되거나 근사되는 것들이있다. 일부 실시예에서, 짧은 올리고- 또는 폴리펩티드 링커, 예를 들어, 글리신 및 세린을 포함하는 글리신-세린 이량체와 같은 2 내지 10 아미노산 길이인 링커는 막의 막 횡단 도메인과 CAR의 세포 내 신호 전달 도메인 사이의 연결을 형성한다.

[0280] 수용체, 예를 들어 CAR은 일반적으로 하나 이상의 세포 내 신호 전달 성분 또는 성분들을 포함하는 세포 내 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 수용체는 T- 세포 활성화 및 세포 독성, 예를 들어 CD3 제타 사슬을 매개하는 TCR CD3 쌍과 같은 TCR 복합체의 세포 내 성분을 포함한다. 따라서, 일부 측면에서, BCMA-결합 항체는 하나 이상의 세포 신호 전달 모듈에 연결된다. 일부 실시예에서, 세포 신호 전달 모듈은 CD3 막 횡단 도메인, CD3 세포 내 신호 전달 도메인, 및/또는 다른 CD 막 횡단 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 수용체, 예를 들어 CAR은 Fc수용체 γ , CD8, CD4, CD25 또는 CD16과 같은 하나 이상의 추가 분자의 일부를 더 포함한다. 예를 들어, 일부 측면에서, CAR은 CD3- 제타 (CD3- ζ) 또는 Fc 수용체 γ 와 CD8, CD4, CD25 또는 CD16 사이의 키메라 분자를 포함한다.

[0281] 일부 실시예에서CAR의 결합시, CAR의 세포질 도메인 또는 세포 내 신호 전달 도메인은 면역 세포, 예를 들어 CAR을 발현하도록 조작된 T 세포의 정상 이펙터 기능 또는 반응 중 하나 이상을 활성화시킨다. 예를 들어, 어떤 상황에서는CAR은 사이토 카인의 또는 다른 인자의 분비와 같은 T 세포의 기능, 예컨대 세포 용해 활성 또는 T-헬퍼 활성을 유도한다. 일부 실시예에서, 항원 수용체 성분 또는 공동 자극 분자의 세포 내 신호 전달 도메인의 절단된 부분은 예를 들어 이펙터 기능 신호를 형질 도입시키는 경우 온전한 면역 자극 사슬 대신에 사용된다. 일부 실시예에서, 세포 내 신호 전달 도메인 또는 도메인은 T 세포 수용체 (TCR)의 세포질 서열, 또한 자연 맥락에서 항원 수용체 결합 후 신호 전달을 개시하기 위해 이러한 수용체와 협력하여 작용하는 공-수용체의 서열 및/또는 임의의 유도체 및/또는 그러한 분자의 변이체 및/또는 동일한 기능적 능력을 갖는 임의의 합성 서열을 포함한다.

[0282] 자연적인 TCR의 맥락에서, 완전 활성화는 일반적으로 TCR을 통한 신호 전달뿐만 아니라 공동 자극 신호도 필요로 한다. 따라서, 일부 실시예에서, 완전 활성화를 촉진하기 위해, 2 차 또는 공동-자극 신호를 생성하기위한 구성 요소가 또한 CAR에 포함된다. 다른 실시 양태에서, CAR은 공 자극 신호를 생성하기위한 성분을 포함하지 않는다. 일부 측면에서, 추가적인 CAR은 동일한 세포에서 발현되고 2 차 또는 공동 자극 신호를 생성하기위한 성분을 제공한다.

[0283] T 세포 활성화는 일부 측면에서 두 종류의 세포질 신호 전달 서열에 의해 매개되는 것으로 기재된다: TCR 을 통해 항원-의존적 1 차 활성화를 개시하는 것(1 차 세포질 신호 전달 서열), 및 2 차 또는 공동-자극 신호를 제공하기 위해 항원-비 의존적 방식으로 작용하는 것 (2 차 세포질 신호 전달 서열). 일부 측면에서, CAR은 이러한 종류의 세포질 신호 전달 서열 중 하나 또는 둘 다를 포함한다.

[0284] 일부 측면에서, CAR은 TCR 복합체의 1 차 활성화를 조절하는 1 차 세포질 신호 전달 서열을 포함한다. 자극 방식으로 작용하는 1차 세포질 신호 전달 서열은 면역 수용체 티로신-기반 활성화 모티프 또는 ITAM으로 알려진 신호 전달 모티프를 함유 할 수 있다. 1 차 세포질 신호 전달 서열을 함유하는 ITAM의 예는 TCR 또는 CD3 제타, FcR 감마, CD3 감마, CD3 델타 및 CD3 입실론으로부터 유도 된 것을 포함한다. 일부 실시예에서, CAR 내의 세포 내 신호 전달 도메인은 세포질 신호 전달 도메인, 이의 부분, 또는 CD3 제타로부터 유래된 서열을 함유한다.

[0285] 일부 실시예에서, CAR은 T 세포 공동 자극 분자와 같은 공동 자극 분자의 신호 전달 도메인 (예를 들어, 세포 내 신호 전달 도메인) 및 / 또는 막 횡단 부분을 포함한다. 예시적인 동시 자극 분자는 CD28, 4-1BB, OX40, DAP10 및 ICOS를 포함한다. 일부 측면에서, 동일한 CAR은 활성화 또는 자극 성분 (예를 들어, 세포질 신호 전달 서열) 및 공 자극 성분을 모두 포함한다.

[0286] 일부 실시예에서 활성화 또는 자극 성분은 하나의 CAR 내에 포함되는 반면, 공동 자극 성분은 다른 항원을 인식하는 다른 CAR에 의해 제공된다. 일부 실시예에서, CAR은 활성화 또는 자극성 CAR, 및 공동 자극적 CAR을 포함하며, 둘 다 동일한 세포상에서 발현된다 (WO2014/055668 참고). 일부 측면에서, BCMA- 표적화 CAR은 자극성 또는 활성화 CAR이고; 다른 측면에서, 이는 공동 자극 CAR이다. 일부 실시예에서, 상기 세포는 세포는 억제성 CAR, 예컨대 BCMA 이외의 항원을 인식하는 CAR (iCAR, Fed또는ov et al., Sci. Transl. Medicine, 5 (215) 참

조, 2013 년 12 월)을 추가로 포함하며, BCMA- 표적화 CAR을 통해 전달되는 활성화 또는 자극 신호는 억제성 CAR의 리간드에의 결합에 의해, 예를 들어 표적외 효과를 감소시킴으로써 감소되거나 억제된다.

- [0287] 특정 실시 양태에서, 세포 내 신호 전달 도메인은 CD28 막 횡단 및 CD3 (예를 들어, CD3-제타) 세포 내 도메인에 연결된 신호 전달 도메인을 포함한다. 세포 내 신호 전달 도메인은 CD3 제타 세포 내 도메인에 연결된 키메라 CD28 및 CD137 (4-1BB, TNFRSF9) 공동 자극 도메인을 포함한다.
- [0288] 일부 실시예에서, CAR은 세포질 부분에서 하나 이상의, 예를 들어 2 개 이상의 공동 자극 도메인 및 활성화 도메인, 예를 들어 1 차 활성화 도메인을 포함한다. 예시적인 CAR은 CD3-제타, CD28 및 4-1BB의 세포 내 성분을 포함한다.
- [0289] 일부 실시예에서, 재조합 수용체, 예를 들어 CAR을 암호화하는 핵산 서열은 하나 이상의 마커(들)을 암호화하는 핵산 서열을 추가로 포함한다. 하나 이상의 마커(들)는 형질 도입 마커, 대리 마커 및/또는 선택 마커이다.
- [0290] 일부 실시예에서, 마커는 형질 도입 마커 또는 대리 마커이다. 형질 도입 마커 또는 대리 마커는 폴리뉴클레오티드와 함께 도입 된 세포, 예를 들어 재조합 수용체를 코딩하는 폴리 뉴클레오티드를 검출하는데 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 형질 도입 마커는 세포의 변형을 지시하거나 확인할 수 있다. 일부 실시예에서 대리 마커는 예를 들어 재조합 수용체와 함께 세포 표면에서 공-발현되도록 만들어진 단백질이다. 특정 실시 양태에서, 이러한 대리 마커는 활성이 거의 없거나 전혀 없도록 변형된 표면 단백질이다. 특정 실시 양태에서, 대리 마커는 재조합 수용체를 암호화하는 동일한 폴리 뉴클레오티드에서 암호화된다. 일부 실시예에서, 재조합 수용체를 코딩하는 핵산 서열은 임의로 내부 리보솜 진입 부위(IRES)에 의해 분리된 마커를 코딩하는 핵산 서열, 자가-절단 펩티드 또는 리보솜 건너 뛰기를 야기하는 T2A, P2A, E2A 또는 F2A 와 같은 2A 서열과 같은 펩티드를 암호화하는 핵산에 작동 가능하게 연결된다. 외인성 마커 유전자는 경우에 따라 조작 된 세포와 관련하여 이용되어 세포의 검출 또는 선택을 허용하고, 일부 경우에는 세포 자살을 촉진 할 수도있다.
- [0291] 예시적인 대리 마커는 절두 된 인간 표피 성장 인자 수용체 2 (tHER2), 절두 된 표피 성장 인자 수용체 (EGFRt, 서열번호 11 또는 76에 제시된 예시적인 EGFRt 서열)와 같은 절두 된 세포 표면 폴리펩티드 또는 전립선 특이적 막 항원 (PSMA) 또는 이의 변형 된 형태를 포함할 수 있다. EGFRt는 항체 세톡시맵 (Erbix®) 또는 다른 치료용 항-EGFR 항체 또는 결합 분자에 의해 인식되는 에피토프를 함유할 수 있으며, 이는 EGFRt 작 제물 및 키메라 항원 수용체 (CAR)와 같은 재조합 수용체로 조작 된 세포를 확인 또는 선택하고/하거나 수용체를 발현하는 세포를 제거 또는 분리하는데 사용될 수있다. (미국 특허번호 8,802,374 및 Liu 등, Nature Biotech. 2016 April; 34(4): 430-434 참고) 일부 측면에서, 상기 마커, 예를 들어 대리 마커는 CD34, NGFR 또는 표피 성장 인자 수용체의 전부 또는 일부(예를 들어 절단형)를 포함한다. 일부 실시예에서, 마커를 코딩하는 핵산은 링커 서열, 예를 들어 T2A와 같은 링커 서열을 인코딩하는 폴리 뉴클레오티드에 작동 가능하게 연결된다. 예를 들어, 마커, 및 추가적으로 링커 서열은 PCT 공개번호 W02014031687에 개시된 바와 같을 수 있다. 예를 들어, 마커는 선택적으로 T2A 절단 가능한 링커 서열과 같은 링커 서열에 연결된 절단된 EGFR (tEGFR) 일 수있다. An exemplary polypeptide f또는 a 절단된 EGFR (e.g. tEGFR)에 대한 예시적인 폴리펩티드는 서열번호 602 또는 603에 기재된 아미노산 서열 또는 서열번호 602 또는 603에 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0292] 일부 실시예에서, 상기 마커는 녹색 형광 단백질 (GFP), 수퍼 폴드 GFP와 같은 강화 녹색 형광 단백질 (EGFP), tdTomato, mCherry, mStrawberry, AsRed2, DsRed 또는 DsRed2와 같은 적색 형광 단백질 (RFP), 시안 형광 단백질 (CFP), 청색 녹색 형광 단백질 (BFP), 강화 청색 형광 단백질 (EBFP) 및 황색 형광 단백질 (YFP), 및 형광체의 중 변이체, 단량체 변이체 및 코돈-최적화 및/또는 강화된 변이체를 포함하는 이의 변이체와 같은 형광단백질 이거나 이를 포함하는 것이다. 일부 실시예에서 상기 마커는 루시페라제, 대장균 유래의 lacZ 유전자, 알칼리성 포스파타제, 분비 된 배아 알칼리성 포스파타제 (SEAP), 클로람페니콜 아세틸 트랜스퍼 라제(CAT)와 같은 효소 이거나 이를 포함하는 것이다. 예시적인 발광 리포터 유전자는 루시페라제 (luc), β - 갈락토시다제, 클로람페니콜 아세틸 트랜스퍼 라제 (CAT), β - 글루쿠로니다제(GUS) 또는 그의 변이체를 포함한다.
- [0293] 일부 실시예에서, 상기 마커는 선택 마커이다. 일부 실시예에서, 선택 마커는 외인성 제제 또는 약물에 대한 내성을 부여하는 폴리펩티드이거나 이를 포함한다. 일부 실시예에서, 선택 마커는 항생제 내성 유전자이다. 일부 실시예에서, 선택 마커는 항생제 내성 유전자이며, 포유류 세포에 항생제 내성을 부여한다. 일부 실시예에서, 선택 마커는 퓨로마이신 내성 유전자, 하이그로마이신 내성 유전자, 블라스티신 내성 유전자, 네오마이신 내성 유전자, 유전자 내성 유전자 또는 지오신 내성 유전자 또는 그의 변형된 형태이거나 이를 포함한다.

- [0294] 일부 실시예에서, 마커는 분자, 예를 들어 T 세포에서 자연적으로 발견되지 않거나 T 세포의 표면에서 자연적으로 발견되지 않는 세포 표면 단백질, 또는 그의 일부이다.
- [0295] 일부 실시예에서, 분자는 비-자기 분자, 예를 들어 비-자기 단백질, 즉 세포가 입양 될 숙주의 면역계에 의해 "자기"로 인식되지 않는 분자이다.
- [0296] 일부 실시예에서, 마커는 치료 기능을 제공하지 않는 것이고, 또는 유전자 조작, 예를 들어 성공적으로 조작된 세포를 선택하기위한 마커로서 사용되는 것 외에 다른 효과를 생성하지 않는다. 다른 구체 예에서, 마커는 세포가 생체 내에서 만나는 리간드와 같은, 예를 들어 입양 전달 및 리간드와의 접촉시 세포의 반응을 향상시키고, 또는 약화시키기 위한 공동 자극 또는 면역 체크 포인트 분자와 같은 치료 분자 또는 달리 원하는 효과를 나타내는 분자 일 수 있다.
- [0297] 일부 경우에, CAR은 1 세대, 2 세대 및/또는 3 세대 CAR로 지칭된다. 일부 측면에서, 1세대 CAR은 항원 결합시 CD3 쉘 유도 신호만을 제공하는 CAR이다; 일부 측면에서, 2 세대 CAR은 CD28 또는 CD137과 같은 공동 자극 수용체로부터의 세포 내 신호 전달 도메인을 포함하는 것과 같은 신호 및 공동 자극 신호를 제공하는 것이다; 일부 측면에서, 제3세대CAR는 일부 측면에서 상이한 공자극 수용체의 다수의 동시 자극 도메인을 포함하는 것이다.
- [0298] 일부 실시예에서, 키메라 항원 수용체는 본원에 기재된 항체 또는 단편을 함유하는 세포 외 부분을 포함한다. 일부 측면에서, 키메라 항원 수용체는 본원에 기재된 항체 또는 단편을 함유하는 세포 외 부분 및 세포 내 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 항체 또는 단편은 scFv 또는 VH 영역만을 포함하는 단일 도메인 항체를 포함하고 세포 내 신호 전달 도메인은 ITAM을 함유한다. 일부 측면에서, 세포 내 신호 전달 도메인은 CD3-제타 (CD3ζ) 사슬의 제타 사슬의 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 키메라 항원 수용체는 세포 외 도메인과 세포 내 신호 전달 도메인을 연결하는 막 통과 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 막 통과 도메인은 CD28의 막 통과 부분을 함유한다. 세포 외 도메인 및 막 횡단은 직접 또는 간접적으로 연결될 수있다. 일부 실시예에서, 세포 외 도메인 및 막 관통은 스페이서, 예컨대 본원에 기재된 바와 같이 스페이서에 의해 연결된다. 일부 실시예에서, 키메라 항원 수용체는 공동-자극 분자의 세포 내 도메인 (예를 들어, T 세포 공동 자극 분자), 예를 들어 막 횡단 도메인과 세포 내 신호 전달 도메인을 함유한다. 일부 측면에서, T 세포 공동 자극 분자는 CD28 또는 4-1BB이다.
- [0299] 일부 실시예에서, 수용체의 막 관통 도메인 (예를 들어, CAR)은 인간 CD28의 막 관통 도메인 또는 그의 변이체, 예를 들어 인간 CD28의 27- 아미노산 막 관통 도메인이다 (Accession No.: P10747.1). 일부 실시예에서 세포 내 신호 전달 도메인은 인간 CD28의 세포 내 공동 자극 신호 전달 도메인 또는 그의 기능적 변이체, 예컨대 그의 41 아미노산 도메인 및/또는 천연 CD28 단백질의 위치 186-187에서 LL에서 GG로 치환 된 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 세포 내 도메인은 4-1BB의 세포 내 공동 자극 신호 전달 도메인 또는 그의 기능적 변이체, 예컨대 인간 4-1BB의 42- 아미노산 세포질 도메인을 포함한다 (Accession No. Q07011.1). 일부 실시예에서, 세포 내 신호 전달 도메인은 인간 CD3 제타 자극 신호 전달 도메인 또는 그의 기능적 변이체, 예컨대 인간 CD3ζ (Accession No.: P20963.2) 의 이소 형 3의 112 AA 세포질 도메인 또는 미국 특허 번호 7,446,190에 기재된 바와 같은 CD3 제타 신호 전달 도메인을 포함한다.
- [0300] 일부 측면에서, 스페이서는 IgG3의 힌지 영역, 예를 들어 서열번호 363에 제시된 것과 같은 힌지 전용 스페이서 IgG4 또는 IgG1의 힌지만을 함유한다. 다른 실시 양태에서, 스페이서는 CH2 및/또는 CH3 도메인에 연결된 Ig 힌지, 예를 들어 및 IgG4 힌지이다. 일부 실시예에서, 스페이서는 서열번호 366에 기술된 것과 같은 CH2 및 CH3 도메인에 연결된 Ig 힌지, 예를 들어 IgG4 힌지이다. 일부 실시예에서, 상기 스페이서는 서열번호 365에 기술된 것과 같은 CH3 도메인에만 연결되는 Ig 힌지이다. 일부 실시예에서, 상기 스페이서는 글리신-세린 리치 서열 또는 공지된 가요성 링커와 같은 다른 가용성 링커를 포함한다.
- [0301] 예를 들어, 일부 실시예에서, CAR은 본원에 기재된 sdAbs 및 scFv를 비롯한 임의의 인간 BCMA 항체와 같은 스페이서, 임의의 Ig-힌지 함유 스페이서, CD28 막 횡단 도메인, CD28 세포 내 신호 전달 도메인 및 CD3 제타 신호 전달 도메인과 같은 BCMA 항체 또는 단편을 포함한다. 일부 실시예에서, CAR은 BCMA 항체 또는 단편, 예컨대 본원에 기재된 sdAbs 및 scFv를 비롯한 임의의 인간 BCMA 항체, 스페이서, 예컨대 Ig-힌지 함유 스페이서, CD28 막 횡단 도메인, 4-1BB 세포 내 신호 전달 도메인 및 CD3 제타 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 이러한 CAR 컨스트럭트는 T2A 리보솜 스킵 요소 및/또는 tEGFR 서열, 예를 들어 CAR의 하류를 추가로 포함한다.
- [0302] 특정 실시 양태에서, 다중 특이 적 결합 분자, 예를 들어 다중 특이 적 키메라 수용체, 예를 들어 다중 특이 적

CAR은 다음을 포함하는 임의의 다중 특이 적 항체를 함유 할 수 있다 : 이중 특이적 항체, 다중 특이 적 단일쇄 항체, 예를 들어, 섹션 I.A에 기재된 것과 같은 디아바디, 트라이아보디 및 테트라 바디, 탠덤 di-scFv 및 탠덤 tri-scFv.

[0303] 또한 본 명세서에서 서열 번호:128-139, 268-278, 558-576 및 578-583 중 임의의 것으로부터 선택된 scFv 서열을 포함하는 단일 사슬 세포 표면 단백질이 본원에 제공된다. 상기 실시예들 중 일부에서, 상기 scFv 는 서열 번호:128, 132, 278 및 502 의 서열을 포함한다. 상기 실시예들 중 일부에서, scFv는 서열번호 560의 서열을 포함한다.

[0304] C. 조작된 세포

[0305] 본원에 기재된 항-BCMA 항체 또는 단편을 포함하는 세포 외 도메인을 함유하는 것과 같은 재조합 수용체 (예를 들어, 키메라 항원 수용체)를 함유하는 조작 된 세포와 같은 세포가 또한 제공된다. 또한 BCMA-결합 분자를 발현하는 세포가 전체 세포 중 적어도 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 그 이상을 차지하는 T 세포 또는 CD8+ 또는 CD4+ 세포와 같은 특정 유형의 구성 또는 세포에서 이러한 세포의 집단, 그러한 세포를 함유하는 조성물 및/또는 그러한 세포를 위해 농축된 조성물이 제공된다. 상기 조성물 중에는, 예를 들어 입양 세포 요법과 같은 약제학적 조성물 및 투여 용 제제가 있다. 세포 및 조성물을 대상체, 예를 들어 환자에게 투여하기 위한 치료 방법이 또한 제공된다.

[0306] 따라서, 항체를 함유하는 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작된 세포, 예를 들어 CAR을 함유하는 세포가 또한 제공된다. 세포는 일반적으로 포유 동물 세포와 같은 진핵 세포이고, 전형적으로 인간 세포이다. 일부 실시예에서, 세포는 혈액, 골수, 림프 또는 림프 기관, 면역계의 세포, 예를 들어 선천성 또는 적응성 면역 세포, 예를 들어 림프구를 포함하는 골수 또는 림프구 세포, 전형적으로 T 세포 및/또는 NK 세포로부터 유래된다. 다른 예시적인 세포는 유도 다 능성 줄기 세포 (iPSC)를 포함하는 다 능성 및 다 능성 줄기 세포와 같은 줄기 세포를 포함한다. 세포는 전형적으로 1 차 세포, 예컨대 대상체로부터 직접 단리되고/되거나 대상체로부터 단리되고 동결된 것들이다. 일부 실시예에서, 세포는 하나 이상의 T 세포 서브 세트 또는 다른 세포 유형, 예컨대 전체 T 세포 집단, CD4+ 세포, CD8+ 세포 및 그의 하위 집단, 예컨대 기능, 활성화 상태, 성숙도, 분화 가능성, 확장, 재순환, 국소화 및/또는 지속성 능력, 항원-특이성, 항원 수용체의 유형, 특정 기관 또는 구획에서의 존재, 마커 또는 사이토 카인 분비 프로파일 및/또는 분화 정도에 의해 정의된 것들을 포함한다. 치료될 대상과 관련하여, 세포는 동종 이계 및/또는 자가 조직 일 수 있다. 방법들 중에는 상용 기술들이 포함된다. 일부 측면에서, 상용 기술과 같이, 세포는 예를 들어, 줄기세포, 유도 만능성 줄기 세포 (iPSC)와 같은 줄기 세포와 같은 만능성 및/또는 다능성이다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 본원에 기재된 바와 같이 대상체로부터 세포를 단리하고, 세포를 제조, 가공, 배양 및/또는 조작하고, 동결 보존 전 또는 후에 동일한 환자에게 세포를 재 도입하는 것을 포함한다.

[0307] T 세포 및/또는 CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포의 하위 유형 및 하위 모집단 중에는 미접촉 T(T_N) 세포, 효과기 T 세포(T_{EFF}), 기억 T 세포 및 줄기세포 기억 T세포 (T_{SCM}), 중심기억 T(T_{CM}), 효과기기억 T(T_{EM}), 또는 최종 분화된 효과기 기억 T 세포, 중앙 침윤 림프구(TIL), 미숙 T 세포, 성숙 T 세포, 보조 T 세포, 세포독성 T 세포, 점막연관불변사슬 T(MAIT) 세포, 자연발생 및 적응 조절 T (T_{reg}) 세포, TH1 세포, TH2 세포, TH3 세포, TH17 세포, TH9 세포, TH22 세포, 여포 보조 T 세포, 알파/베타 T 세포, 및 델타/감마 T 세포 와 같은 보조 T 세포와 같은 이들의 서브타입이 있다.

[0308] 일부 실시예에서, 상기 세포는 자연살상(NK) 세포이다. 일부 실시예에서, 세포는 단핵구 또는 과립구, 예를 들어 골수 세포, 대식세포, 호중구, 수지상 세포, 비만 세포, 호산구 및/또는 호염기구이다.

[0309] 일부 실시예에서, 세포는 유전자 조작을 통해 도입 된 하나 이상의 핵산을 포함하고, 이에 의해 이러한 핵산의 재조합 또는 유전자 조작된 생성물을 발현시킨다. 일부 실시예에서, 핵산은 이중성, 즉 세포로부터 수득 된 세포 또는 샘플, 예컨대 다른 유기체 또는 세포로부터 수득된 것과 같이 자연적으로 존재하지 않으며, 이는 예를 들어 조작되는 세포 및/또는 이러한 세포가 유래되는 유기체로부터 통상적으로 발견되지 않는다. 일부 실시예에서, 다수의 상이한 세포 유형으로부터의 다양한 도메인을 암호화하는 핵산의 키메라 조합을 포함하는 것을 포함하여, 자연에서 발견되지 않은 핵산과 같은 핵산은 자연 발생하지 않는다. 일부 실시예에서, 상기 세포(예를 들어, 조작된 세포)는 본원에 기재된 재조합 수용체를 코딩하는 핵산을 포함하는 벡터와 같은 본원에 기재된 바와 같은 방법에 의한 벡터(예를 들어, 바이럴 벡터, 발현 벡터 등)를 포함한다.

[0310] a. 유전자 조작을 위한 벡터 및 방법

- [0311] 결합 분자를 포함하는 재조합 수용체 (예를 들어, CAR)를 포함하여 결합 분자 (예를 들어, 항 -BCMA 결합 분자)를 발현시키고, 유전자 조작 된 방법을 제조하기위한 방법, 핵산, 조성물 및 키트가 또한 제공된다. 일부 실시예에서, 재조합 수용체 (예를 들어, CAR)를 포함하는 하나 이상의 결합 분자는 세포 또는 복수의 세포로 유전자 조작 될 수 있다. 유전자 조작은 일반적으로, 레트로 바이러스 형질 도입, 형질 감염 또는 형질 전환에 의해 재조합 또는 조작된 성분을 코딩하는 핵산이 세포 내로 도입되는 것을 포함한다.
- [0312] 일부 실시예에서, 유전자 전이는 사이토카인 또는 활성화 마커의 발현에 의해 측정된 바와 같이 증식, 생존 및/또는 활성화와 같은 반응을 유도하는 자극과 세포를 조합하여 세포를 먼저 자극하고, 이어서 활성화된 세포의 형질 도입 및 임상 적용에 충분한 수의 배양으로 확장함으로써 달성된다.
- [0313] 일부 상황에서, 자극 인자의 과발현 (예를 들어, 림포카인 또는 사이토카인)은 개체에 독성이 될 수 있다. 따라서, 일부 상황에서, 조작된 세포는 세포가 생체 내에서, 예를 들어 임상 면역 요법으로 투여시 음성 선택에 영향을 받는 유전자 분절을 포함한다. 예를 들어 일부 측면에서, 세포는 그들이 투여되는 환자의 생체 내 조건의 변화의 결과로 제거 될 수 있도록 조작된다. 음성 선택 가능한 표현형은 투여된 제제, 예를 들어 화합물에 감수성을 부여하는 유전자의 삽입에 의해 야기될 수 있다. 음성선택 가능한 유전자는 간질로비어 감수성을 부여하는 헤르페스 심플렉스 바이러스 I 티미딘 인산화효소 (HSV-I TK) 유전자 (Wigler *et al.*, Cell 2:223, 1977); 세포성 하이포잔틴 포스포리보실 트랜스퍼라제 (HPRT) 유전자, 세포질 아데닌 포스포리보실트랜스퍼라제 (APRT) 유전자, 박테리아 시토킨데아미나제, (Mullen *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 89:33 (1992))를 포함한다.
- [0314] 일부 측면에서, 세포는 추가로 사이토 카인 또는 다른 인자의 발현을 촉진하도록 조작된다. 유전자 조작 된 성분, 예를 들어 CAR와 같은 항원 수용체의 도입을 위한 다양한 방법이 공지되어 있으며 제공된 방법 및 조성물과 함께 사용될 수 있다. 예시적인 방법은 바이러스, 예를 들어 레트로 바이러스 또는 렌티 바이러스를 통한 수용체를 코딩하는 핵산의 전달, 형질 도입, 트랜스 포손 및 전기 천공 법을 포함한다.
- [0315] 일부 실시예에서, 재조합 핵산은 재조합 감염성 바이러스 입자, 예를 들어 시미 안 바이러스 40 (SV40), 아데노 바이러스, 아데노-관련 바이러스 (AAV)로부터 유래 된 벡터를 사용하여 세포 내로 전달된다. 일부 실시예에서, 재조합 핵산은 재조합 렌티 바이러스 벡터 또는 레트로 바이러스 벡터, 예를 들어 감마-레트로 바이러스 벡터를 사용하여 T 세포 내로 전달된다. (예를 들어, Koste *et al.* (2014) Gene Therapy 2014 Apr 3. doi: 10.1038/gt.2014.25; Carlens *et al.* (2000) Exp Hematol 28(10): 1137-46; Alonso-Camino *et al.* (2013) Mol Ther Nucl Acids 2, e93; Park *et al.*, Trends Biotechnol. 2011 November 29(11): 550-557 참조).
- [0316] 일부 실시예에서, 레트로 바이러스 벡터는 긴 말단 반복 서열 (LTR), 예를 들어, 몰 로니 뮤린 백혈병 바이러스 (MoMLV), 골수 증식 육종 바이러스 (MPSV), 뮤린 배아 줄기 세포 바이러스 (MESV), 뮤린 줄기 세포 바이러스 (MSCV), 비장 초점 형성 바이러스 (SFFV), 인간 면역 결핍 바이러스 1 형 (HIV-1) 또는 아데노 관련 바이러스 (AAV)로부터 유래된 레트로 바이러스 벡터 (LTR)를 갖는다, 일부 실시예에서, 레트로 바이러스는 임의의 조류 또는 포유 동물 세포 공급원으로부터 유래 된 것들을 포함한다. 레트로 바이러스는 전형적으로 양쪽 성이며, 이는 인간을 포함하여 여러 종의 숙주 세포를 감염시킬 수 있음을 의미한다. 한 구체 예에서, 발현될 유전자는 레트로 바이러스 gag, pol 및/또는 env 서열을 대체한다. 다수의 예시적인 레트로 바이러스 시스템이 다음 문헌에 설명되었다; 예를 들어, 미국 특허 번호 5,219,740; 6,207,453; 5,219,740; Miller 및 Rosman (1989) BioTechniques 7:980-990; Miller, A. D. (1990) Human Gene Therapy 1:5-14; Scarpa 등. (1991) Virology 180:849-852; Burns 등. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:8033-8037; 및 Boris-Lawrie 및 Temin (1993) Cur. Opin. Genet. Develop. 3:102-109.
- [0317] 렌티 바이러스 형질 도입 방법이 공지되어있다. 예시적인 방법은 Wang 등, (2012) J. Immunother. 35(9): 689-701; Cooper 등. (2003) Blood. 101:1637-1644; Verhoeyen 등. (2009) Methods Mol Biol. 506: 97-114; 및 Cavalieri 등. (2003) Blood. 102(2): 497-505 등에 공지되어 있다.
- [0318] 일부 실시예에서, 재조합 핵산은 전기 천공 법을 통해 T 세포로 옮겨진다 (예를 들어, Chicaybam 등, (2013) PLoS ONE 8(3): e60298 및 Van Tedeloo 등. (2000) Gene Therapy 7(16): 1431-1437 참고). 일부 실시예에서, 재조합 핵산은 전위를 통해 T세포로 이동한다 (예를 들어, Manuri 등. (2010) Hum Gene Ther 21(4): 427-437; Sharma 등. (2013) Molec Ther Nucl Acids 2, e74; 및 Huang *et al.* (2009) Methods Mol Biol 506: 115-126 참조). 면역 세포에서 유전 물질을 도입하고 발현시키는 다른 방법은 인산칼슘 형질 감염 (예를 들어, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York, N.Y.에 기재된 내용), 원형질체 융합, 양이온성 리포좀-매개 형질 감염; 텅스텐 입자 촉진 미세 입자 충격 (Johnston, Nature, 346: 776-777 (1990)); 및

스트론튬 포스페이트 DNA 공침 (Brash 등, Mol. Cell Biol., 7: 2031-2034 (1987))을 포함한다.

- [0319] 재조합 산물을 코딩하는 핵산의 전달을 위한 다른 접근법 및 벡터는 예를 들어 국제 특허 출원 W02014055668 및 미국 특허 번호 7,446,190에 기재된 것들이다.
- [0320] 추가의 핵산 중에서, 예를 들어 도입을 위한 유전자는 예를 들어, 전달된 세포의 생존력 및/또는 기능을 촉진함으로써 요법의 효능을 개선시키는 것; 생체 내 생존 또는 국소화를 평가하기 위해, 세포의 선택 및/또는 평가를 위한 유전자 마커를 제공하는 유전자 등이 있다; 예를 들어, Lupton S. D. 등, Mol. 및 Cell Biol., 11 : 6 (1991); 및 Riddell et al., Human Gene Therapy 3 : 319-338 (1992); Lupton 등의 PCT/US91/08442 및 PCT/US94/05601의 간행물 참조. 우성 양성 선별성 마커를 음성 선별성 마커와 융합시켜 유도된 이작용성 선별성 융합 유전자의 용도를 기술한다. (예를 들어 Riddell 등, 미국 특허 번호 6,040,177, 14-17열 참조)
- [0321] 일부 실시예에서, 항체 및/또는 재조합 수용체(예를 들어, CAR)를 포함하는 하나 또는 그 이상의 결합 분자는 세포 또는 복수의 세포에서 발현되도록 유전자 조작 될 수 있다. 일부 실시예에서, 제 1 재조합 수용체 및 제 2 결합 분자, 예를 들어 재조합 수용체는 동일하거나 별도의 핵산 분자에 의해 암호화된다. 일부 실시예에서, 추가의 결합 분자는 세포 또는 복수의 세포에서 발현되도록 조작된다.
- [0322] 일부 실시예에서, 벡터 또는 컨스트럭트는 하나 이상의 핵산 분자의 발현을 유도하는 단일 프로모터를 함유 할 수 있다. 일부 실시예에서, 이러한 핵산 분자, 예를 들어 전사체는 멀티시스트로닉일 수 있다(바이시스트로닉 또는 트리시스트로닉, 예를 들어, 미국 특허 번호. 6,060,273 참조). 예를 들어, 일부 실시예에서, 전사 단위는 단일 프로모터로부터의 메시지에 의해 유전자 산물 (예를 들어, 제 1 및 제 2 키메라 수용체를 코딩하는 것)의 공동 발현을 허용하는 IRES(내부 리보솜 진입 부위)를 포함하는 바이시스트로닉 단위로 조작될 수 있다. 대안 적으로, 일부 경우에, 단일 프로모터는 단일 오픈리딩프레임(ORF)에 2 개 또는 3 개의 유전자를 포함하는 RNA의 발현을 지시 할 수 있고 (예를 들어, 대사 경로 조절 및 재조합 수용체 암호화에 관여하는 분자의 암호화) 자가-절단 펩티드 (예를 들어, 2A 서열)를 암호화하는 서열 또는 프로테아제 인식 부위 (예를 들어, 푸린)에 의해 서로로부터 유래 될 수 있다. 따라서 ORF는 단일 폴리펩티드를 암호화하는데, 이는 단일 폴리펩티드를 암호화하는데, 이는 (2A의 경우) 번역 후 또는 개별 단백질로 처리된다. 일부 경우에, 2A와 같은 펩티드는 리보솜이 2A 요소의 C- 말단에서 펩티드 결합의 합성을 건너 뛰게 (리보솜 스킵핑) 원인이 되어 2A 서열의 말단과 다음 펩티드 하류 사이의 분리를 야기할 수 있다 (예를 들어, de Felipe. *Genetic Vaccines 및 Ther.* 2:13 (2004) 및 deFelipe et al. *Traffic* 5:616-626 (2004) 참고). 많은 2A 요소가 당업계에 공지되어 있다. 본 명세서에 개시 된 방법 및 핵산에 사용될 수 있는 2A 서열의 예는, 이에 제한되는 것은 아니나, US 공개 특허번호 20070116690 에 개시된 바와 같이 구제역 바이러스 (F2A, e.g., 서열번호 601), 말 비염 A 바이러스 (E2A, 예를 들어, 서열번호 600), Thosea asigna 바이러스 (T2A, 예를 들어, 서열번호 596 또는 597), 및 돼지 테스코 바이러스-1 (P2A, 예를 들어, 서열번호 598 또는 599) 이 있다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 상이하거나 별개의 프로모터는 하나 이상의 결합 분자, 예를 들어 재조합 수용체를 암호화하는 하나 이상의 핵산 분자의 발현을 유도한다.
- [0323] 본 명세서에 제공된 임의의 결합 분자, 예를 들어, 항체 및/또는 재조합 수용체, 예를 들어 BCMA-결합 분자 및/또는 추가적인 재조합 수용체는 수용체를 암호화하는 하나 이상의 핵산 분자를 임의의 조합 또는 배열로 함유하는 폴리뉴클레오티드로 암호화될 수 있다. 예를 들어, 하나, 둘, 셋 또는 그 이상의 폴리뉴클레오티드는 하나, 둘 셋 또는 그 이상의 다른 수용체 또는 도메인을 암호화할 수 있다. 일부 실시예에서, 하나의 벡터 또는 컨스트럭트는 하나 이상의 결합 분자, 예를 들어 항체 및/또는 재조합 수용체를 코딩하는 핵산 분자를 함유하고, 별도의 벡터 또는 컨스트럭트는 추가의 결합 분자, 예를 들어 항체 및/또는 재조합 수용체를 코딩하는 핵산 분자를 함유한다. 각각의 핵산 분자는 하나 이상의 마커, 예컨대 표면 마커, 예를 들어 절단된 EGFR (tEGFR)을 암호화 할 수 있다.
- [0324] 또한, 전술 한 바와 같은 하나 이상의 핵산 분자, 벡터 또는 컨스트럭트를 함유하는 조성물이 제공된다. 일부 실시예에서, 핵산 분자, 벡터, 컨스트럭트 또는 조성물은 T 세포와 같은 세포를 조작하여 임의의 결합 분자, 예를 들어 항체 또는 재조합 수용체 및/또는 추가의 결합 분자를 발현시키기 위해 사용될 수 있다.
- [0325] a. 조작을 위한 세포의 준비
- [0326] 일부 실시예에서 조작 된 세포의 제조는 하나 이상의 배양 및/또는 제조 단계를 포함한다. 재조합 수용체(예를 들어, CAR)의 도입을 위한 세포는 생물학적 샘플과 같은 샘플, 예를 들어 대상체로부터 얻거나 유래 된 샘플로부터 단리 될 수 있다. 일부 실시예에서, 세포가 단리되는 대상은 질병 또는 상태를 갖거나 세포 요법이 필요하

거나 또는 세포 요법이 투여될 대상이다. 일부 실시예에서 본 발명의 대상은 세포가 단리, 가공 및/또는 조작되는 입양 세포 요법과 같은 특정한 치료 적 개입이 필요한 인간이다.

- [0327] 따라서, 일부 실시예에서 상기 세포는 1 차 세포, 예를 들어 1 차 인간 세포이다. 시료에는 조직, 체액 및 피험자로부터 직접 채취한 기타 시료 뿐만 아니라 분리, 원심 분리, 유전 공학 (예 : 바이러스 벡터로 형질 도입), 세척 및/또는 배양과 같은 하나 이상의 처리 단계에서 생성된 시료가 포함된다. 생물학적 샘플은 생물학적 공급원으로부터 직접 수득 된 샘플 또는 가공된 샘플 일 수 있다. 생물학적 샘플에는 체액, 예컨대 혈액, 혈장, 혈청, 뇌척수액, 활액, 소변 및 땀, 조직 및 기관 샘플 (이로부터 유래된 가공 샘플 포함)이 포함 되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0328] 일부 측면에서, 세포가 유래되거나 단리 된 샘플은 혈액 또는 혈액 유래 샘플이거나, 성분 채집 또는 백혈구 형성 생성물로부터 유래되거나 유래된다. 예시적인 샘플에는 전혈, 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC), 백혈구, 골수, 흉선, 조직 생검, 종양, 백혈병, 림프종, 림프절, 장 관련 림프 조직, 점막 관련 림프 조직, 비장, 기타 림프 조직, 간, 폐, 위, 내장, 결장, 신장, 췌장, 유방, 뼈, 전립선, 자궁 경부, 고환, 난소, 편도선 또는 기타 기관 및 / 또는 그로부터 유래 된 세포가 포함된다. 샘플은 세포 요법, 예를 들어, 입양 세포 요법과 관련하여 자가 및 동종이계 공급원으로부터의 샘플을 포함한다.
- [0329] 일부 실시예에서, 세포는 세포주, 예를 들어 T 세포주로부터 유래된다. 일부 실시예에서 상기 세포는 마우스, 랫트, 비인간 영장류 또는 돼지와 같은 이종성 공급원으로부터 수득된다..
- [0330] 일부 실시예에서, 세포의 단리는 하나 이상의 제조 및/또는 비친화성 기반 세포 분리 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 세포는 예를 들어 원하지 않는 성분을 제거하고, 원하는 성분을 풍부하게하고, 특정 시약에 민감한 세포를 용해 또는 제거하기 위하여 하나 이상의 시약의 존재 하에서 세척, 원심 분리 및/또는 배양된다. 일부 예에서, 세포는 하나 이상의 특성, 예를 들어 밀도, 부착 특성, 크기, 감도 및 / 또는 특정 성분에 대한 저항에 기초하여 분리된다.
- [0331] 일부 예에서, 대상체의 순환 혈액으로부터의 세포는 예를 들어 성분 채집 술 또는 백혈구 형성 중에 의해 수득된다. 일부 측면에서 상기 시료는 T 세포, 단핵구, 과립구, B 세포, 기타 핵 형성 백혈구, 적혈구 및/또는 혈소판을 포함한 림프구를 포함하고, 적혈구 및 혈소판 이외의 세포를 함유한다.
- [0332] 일부 실시예에서, 대상체로부터 수집 된 혈액 세포는 예를 들어 혈장 분획을 제거하고 세포를 후속 처리 단계를 위해 적절한 완충제 또는 배지에 위치시키기 위해 세척된다. 일부 실시예에서, 세포를 인산 완충 식염수 (PBS)로 세척한다. 일부 실시예에서, 세척액은 칼슘 및/또는 마그네슘 및/또는 많은 또는 모든 2가 양이온이 결여되어 있다. 일부 측면에서, 세척 단계는 제조업체의 지침에 따라 반자동 "플로우-쓰루" 원심 분리기 (예를 들어, Cobe 2991 셀 프로세서, Baxter)로 수행된다. 일부 측면에서, 상기 세척 단계는 제조사의 지침에 따라 접선 흐름 여과(TFF)에 의해 수행된다. 일부 실시예에서, 세포는 세척 후 다양한 생체 적합성 완충액, 예를 들어 Ca^{++}/Mg^{++} 무첨가 PBS에 재현탁된다. 특정 구체 예에서, 혈액 세포 샘플의 성분이 제거되고 세포는 배양 배지에 직접 재현 탁된다.
- [0333] 일부 실시예에서 본 방법은 밀도 기반 세포 분리 방법, 예컨대 적혈구를 용해시켜 말초 혈로부터 백혈구를 제조하고 Percoll 또는 Ficoll 구배를 통한 원심 분리를 포함한다.
- [0334] 일부 실시예에서, 단리 방법은 표면 마커, 예를 들어 표면 단백질, 세포 내 마커 또는 핵산과 같은 하나 이상의 특정 분자의 세포에서의 발현 또는 존재에 기초하여 상이한 세포 유형의 분리를 포함한다. 일부 실시예에서, 이러한 마커에 기초한 임의의 공지된 분리 방법이 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 분리는 친화성 또는 면역 친화성-기반 분리이다. 예를 들어, 일부 구체 예에서 단리는 하나 이상의 마커, 전형적으로 세포 표면 마커의 세포의 발현 또는 발현 수준에 기초하여, 예를 들어 이러한 마커에 특이 적으로 결합하는 항체 또는 결합 파트너와의 인큐베이션에 의한 세포 및 세포 집단의 분리를 포함하고, 이어서 일반적으로 항체 또는 결합 파트너에 결합하지 않은 세포로부터 항체 또는 결합 파트너에 결합 된 세포의 세척 단계 및 분리가 이어진다.
- [0335] 이러한 분리 단계는 시약에 결합 된 세포가 추가 사용을 위해 유지되는 양성 선별 및/또는 항체 또는 결합 파트너에 결합하지 않은 세포가 유지되는 음성 선별에 기초 할 수 있다. 일부 예에서, 두 분획은 추가 사용을 위해 유지된다. 일부 측면에서, 특히, 이중 집단에서 세포 유형을 특이 적으로 식별하는 항체가 이용 가능하지 않은 경우, 원하는 집단 이외의 세포에 의해 발현 된 마커에 기초하여 분리가 가장 잘 수행되므로, 음성 선별이 특히 유용 할 수 있다.

- [0336] 분리로 인해 특정 세포 집단 또는 특정 마커를 발현하는 세포가 100 % 농축 또는 제거될 필요는 없다. 예를 들어, 마커를 발현하는 것과 같은 특정 유형의 세포에 대한 양성 선택 또는 농축은 그러한 세포의 수 또는 백분율을 증가시키는 것을 의미하지만, 마커를 발현하지 않는 세포가 완전히 부재 할 필요는 없다. 마찬가지로, 마커를 발현하는 것과 같은 특정 유형의 세포의 음성 선택, 제거 또는 고갈은 그러한 세포의 수 또는 백분율을 감소시키는 것을 말하지만, 그러한 모든 세포를 완전히 제거 할 필요는 없다.
- [0337] 일부 실시 예에서, 하나의 단계로부터 양성 또는 음성으로 선택된 분획에 후속 양성 또는 음성 선택과 같은 다른 분리 단계가 수행되는 다중 라운드의 분리 단계가 수행된다. 일부 예에서, 단일 분리 단계는, 예를 들어 각각 음성 선별을 표적으로하는 마커에 특이적인 복수의 항체 또는 결합 파트너와 세포를 인큐베이팅함으로써 다수의 마커를 동시에 발현하는 세포를 고갈시킬 수 있다. 마찬가지로, 다양한 세포 유형에서 발현된 복수의 항체 또는 결합 파트너와 세포를 인큐베이션함으로써 다수의 세포 유형을 동시에 긍정적으로 선택할 수 있다.
- [0338] 예를 들어, 일부 측면에서, T 세포의 특정 소집단, 예를 들어, CD28+, CD62L+, CCR7+, CD27+, CD127+, CD4+, CD8+, CD45RA+, 및/또는 CD45RO+ 와 같은 하나 또는 그 이상의 표면 마커를 높은 수준으로 발현하거나 양성인 T 세포는 양성 또는 음성 선택 기술에 의해 분리된다.
- [0339] 예를 들어, CD3+, CD28+ T 세포는 항-CD3/항-CD28 접합된 자성 비드를 이용하여 양성으로 선택될 수 있다. (예를 들어, DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T Cell Exporer, MACSiBeads, 등.)
- [0340] 일부 실시예에서, 단리는 음성 선택에 의한 양성 선택 또는 특정 세포 집단의 고갈에 의한 특정 세포 집단에 대한 농축에 의해 수행된다. 일부 실시예에서, 양성 또는 음성 선택은 각각 세포를 양성 또는 음성으로 선택된 세포에서 상대적으로 더 높은 수준 (높은 마커)으로 발현 또는 발현 된 (마커 +) 하나 이상의 표면 마커에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 항체 또는 다른 결합제와 배양함으로써 달성된다. .
- [0341] 일부 실시예에서, T 세포는 B 세포, 단핵구 또는 CD14와 같은 다른 백혈구와 같은 비 T 세포에서 발현 된 마커의 음성 선택에 의해 PBMC 샘플로부터 분리된다. 일부 측면에서, CD4+ 또는 CD8+ 선택 단계는 CD4+ 헬퍼 및 CD8+ 세포 독성 T 세포를 분리하기 위해 사용된다. 이러한 CD4+ 및 CD8+ 집단은 하나 이상의 미접촉, 기억, 및/또는 효과기 T 세포 하위 집단에서 상대적으로 더 높은 정도로 발현되거나 발현된 마커에 대한 양성 또는 음성 선택에 의해 하위 집단으로 추가로 분류될 수있다.
- [0342] 일부 실시예에서, CD8+ 세포는 나아가 예를 들어, 각각의 소집단과 관련된 표면 항원에 기초한 양성 또는 음성 선택에 의해, 미접촉, 중앙기억, 효과기 기억 및/또는 중심기억 줄기 세포를 풍부하게 하거나 고갈시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 중앙 기억 T (TCM) 세포의 강화는 투여 후 장기 생존, 팽창 및/또는 생착을 개선시키는 것과 같은 효능을 증가시키기 위해 수행되며, 이는 일부 측면에서 이러한 하위 집단에서 특히 강력하다. Terakura *et al.* (2012) Blood.1:72-82; Wang 등. (2012) J Immunother. 35(9):689-701 참조. 일부 실시예에서, T_{CM}-enriched CD8+ T 세포 및 CD4+ T 세포의 조합은 효능을 추가로 향상시킨다.
- [0343] 실시예에서, 기억 T 세포는 CD8+ 말초 혈액 림프구의 CD62L+ 및 CD62L- 서브셋 둘 다에 존재한다. PBMC는, 예를 들어, 항-CD8 및 항-CD62L 항체를 사용하는 것과 같은 CD62L-CD8 + 및/또는 CD62L+CD8+ 분획을 풍부하게하거나 고갈시킬 수있다.
- [0344] 일부 실시예에서, 중앙 기억 T(T_{CM}) 세포의 강화는 CD45RO, CD62L, CCR7, CD28, CD3 및/또는 CD127의 양성 또는 높은 표면 발현에 기초한다; 일부 측면에서, 이는 CD45RA 및/또는 그랜자임 B를 발현 또는 과발현하는 세포에 대한 음성 선택에 기초한다. 일부 측면에서, T_{CM} 세포의 증가를 위하여 CD8+ 집단의 단리는 CD4, CD14, CD45RA 세포 발현의 결핍 및 CD62L 발현 세포의 양성 선택 또는 증가에 의해 수행된다. 일 측면에서, 중앙기억 T(T_{CM}) 세포의 증가는 CD14 및 CD45RA의 발현에 기초한 음성 선별, 및 CD62L에 기초한 양성 선별에 적용되는 CD4 발현에 기초하여 선택된 세포의 음성 분획의 시작으로 수행된다. 이러한 선택은 일부 실시예에서, 동시에 수행되고 다른 측면에서는 순서대로 순서대로 수행된다. 일부 측면에서 CD8 + 세포 집단 또는 소집단을 제조하는데 사용된 동일한 CD4 발현-기반 선택 단계는 또한 CD4- 기반 분리로부터 양성 및 음성 분획이 유지되도록 CD4+ 세포 집단 또는 소집단을 생성하는데 사용된다. 선택적으로 하나 이상의 추가 양성 또는 음성 선별 단계에 따라, 방법의 후속 단계에서 사용된다.
- [0345] 특정 예에서, PBMC 또는 다른 백혈구 세포 샘플은 CD4+ 세포의 선택에 적용되며, 여기서 음성 및 양성 분획이 유지된다. 그런 다음, 네거티브 분획은 CD14 및 CD45RA의 발현에 기초하여 네거티브 선택을 수행하고, CD62L 또는 CCR7과 같은 중앙 메모리 T 세포의 마커 특성에 기초하여 네거티브 선택을 수행하는데, 여기서 포지티브 및

네거티브 선택은 어느 순서로든 수행된다.

- [0346] CD4+ 보조 T 세포는 세포 표면 항원을 갖는 세포 집단을 확인함으로써 비접촉, 중앙 기억 및 효과기 세포로 분류된다. CD4+ 림프구는 표준 방법으로 얻을 수 있다. 일부 실시예에서, 비접촉 CD4+ T 림프구는 CD45RO⁻, CD45RA⁺, CD62L⁺, CD4+ T 세포 이다. 일부 실시예에서, 중앙기억 CD4+ 세포는 CD62L⁺ 및 CD45RO⁺ 이다. 일부 실시예에서, 효과기 CD4+ 세포는 CD62L⁻ 및 CD45RO⁻ 이다.
- [0347] 일 실시예에서, 음성 선택에 의한 CD4+ 를 증가시키기 위해, 단일 클론 항체 카테일은 일반적으로 CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR, 및 CD8을 포함한다. 일부 실시예에서, 항체 또는 결합 파트너는 자성 비드 또는 상자성 비드와 같은 고체 지지체 또는 매트릭스에 결합되어 양성 및/또는 음성 선택을 위해 세포를 분리 할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 면역 자성 (또는 친 화성) 분리 기술을 사용하여 세포 및 세포 집단이 분리 또는 단리된다 (Methods in Molecular Medicine, vol. 58: Metastasis Research Protocols, Vol. 2: Cell Behavior *In vitro* 및 *In vivo*, p 17-25 Edited by: S. A. Brooks 및 U. Schumacher © Humana Press Inc., Totowa, NJ 에서 검토됨).
- [0348] 일부 측면에서, 분리 될 세포의 샘플 또는 조성물은 자성 입자 또는 상자성 비드와 같은 미세 입자와 같은 작은 자 화성 또는 자기 응답 성 물질과 함께 배양된다 (예를 들어, Dynabeads 또는 MACS 비드). 자기 반응성 물질, 예를 들어 입자는 일반적으로 결합 파트너, 예를 들어 항체에 직접 또는 간접적으로 부착되어 있으며, 이는 분자, 예를 들어 표면 마커에 결합하여 세포, 세포 또는 세포 집단에 존재하며, 분리되어 있는 것이 바람직하고, 예를 들어 음성적 또는 양성적으로 선택되는 것이 바람직하다.
- [0349] 일부 실시예에서, 자성 입자 또는 비드는 항체 또는 다른 결합 파트너와 같은 특정 결합 부위에 결합된 자기 반응성 물질을 포함한다. 자기 분리 방법에 사용되는 잘 알려진 자기 반응성 물질이 많이 있다. 적합한 자성 입자는 Molday, 미국 미국 특허 제 4,452,773 호 및 유럽 특허 명세서 EP 452342 B에 기재되어 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다. Owen 미국 Pat. 미국 특허 제 4,795,698 호 및 Liberti et al. 미국 특허 제 5,200,084 호는 다른 예이다.
- [0350] 상기 배양은 일반적으로 자성 입자 또는 비드에 부착 된 항체 또는 결합 파트너, 또는 분자, 예컨대 2 차 항체 또는 이러한 항체 또는 결합 파트너에 특이 적으로 결합하는 다른 시약과 같은 분자가 시료 내 세포에 존재하고, 세포 표면 분자에 특이적으로 결합하는 조건 하에서 수행된다.
- [0351] 일부 측면에서, 샘플은 자기장에 배치되고, 자기 반응성 또는 자화성 입자가 부착된 세포는 자석에 끌려 라벨링 되지 않은 세포로부터 분리된다. 양성 선택 시, 자석에 끌리는 세포는 유지된다. 음성 선택의 경우, 끌리지 않은 세포 (레이블이없는 세포)가 유지된다. 일부 측면에서, 양성 및 음성 선택의 조합은 동일한 선별 단계 동안 수행되며, 여기서 양성 및 음성 분획은 유지되고 추가적인 처리 또는 분리 단계가 적용된다.
- [0352] 특정 실시 양태에서, 자기 반응성 입자는 1 차 항체 또는 다른 결합 파트너, 2 차 항체, 렉틴, 효소 또는 스트렙타비딘으로 코팅된다. 특정 실시 양태에서, 자성 입자는 하나 이상의 마커에 특이적인 1 차 항체의 코팅을 통해 세포에 부착된다. 특정 구체 예에서, 비드 보다는 세포가 1 차 항체 또는 결합 파트너로 표지 된 후, 세포 유형 특이적 2 차 항체 또는 다른 결합 파트너 (예를 들어, 스트렙 타비 딘)-코팅 된 자성 입자가 첨가된다. 특정 실시 양태에서, 스트렙 타비 딘-코팅 된 자성 입자는 비오틴화된 1 차 또는 2 차 항체와 함께 사용된다.
- [0353] 일부 실시예에서, 자기 적으로 반응하는 입자는 후속 배양, 배양 및/또는 조작 될 세포에 부착되어 있고; 일부 측면에서, 상기 입자는 환자에게 투여하기 위해 세포에 부착되어 있다. 일부 실시예에서, 상기 자화성 또는 자기 반응성 입자는 세포로부터 제거된다. 세포로부터 자화성 입자를 제거하기 위한 방법은 공지되어 있으며, 예를 들어 경쟁성 비-표지 항체, 자화성 입자 또는 절단 가능한 링커에 접합된 항체 등의 사용을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 자화성 입자는 생분해성이다.
- [0354] 일부 실시예에서, 친화도-기반 선택은 자기-활성화 세포 분류를 통해 이루어진다(MACS) (Miltenyi Biotec, Auburn, CA). 자기 활성화 세포 분류 (MACS) 시스템은 자화 입자가 부착 된 셀의 고순도 선택이 가능하다. 특정 실시예에서, MACS 비-표적 및 표적 종은 외부 자기장의 적용 후에 순차적으로 용리되는 모드에서 작동한다. 즉, 자화 입자에 부착 된 세포는 부착되지 않은 종이 용리되는 동안 제자리에 유지된다. 이어서, 이 제 1 용리 단계가 완료된 후, 자기장에 포획되고 용리되는 것이 방지 된 종은 이들이 용리 및 회수 될 수 있도록 어떤 방식으로든 자유롭게된다. 특정 실시 양태에서, 비 표적 세포는 이중 세포 집단으로부터 표지되고 고갈된다.
- [0355] 특정 실시 양태에서, 상기 단리 또는 분리는 단리, 세포 준비, 분리, 가공, 인큐베이션, 배양, 및/또는 제제화 단계 중 하나 또는 그 이상의 방법을 수행하는 시스템, 도구, 장치를 사용하여 수행된다. 일부 측면에서, 상기

시스템은 예를 들어, 사용자의 처리 및/또는 오염에 의한 오류를 최소화하기 위하여 폐쇄되거나 멸균된 환경에서 이러한 각 단계를 수행하는데 사용된다. 일 실시예에서 상기 시스템은 국제 특허 출원 공개번호 WO2009/072003, 또는 US 20110003380 A1에 개시되어 있다.

[0356] 일부 실시예에서, 시스템 또는 장치는 통합 또는 자체-포함된 시스템 및/또는 자동화되거나 프로그램 가능한 방식으로 하나 이상의 단계, 예를 들어 모든 단리, 처리, 엔지니어링 및 제제화 단계를 수행한다. 일부 측면에서, 상기 시스템 또는 장치는 이러한 시스템 또는 장치와 통신하는 컴퓨터 및/또는 컴퓨터 프로그램을 포함하며, 이는 사용자가 처리, 단리, 엔지니어링 및 제제화 단계의 다양한 측면을 프로그래밍, 제어, 결과 평가 및/또는 조정할 수 있도록 한다.

[0357] 일부 측면에서, 분리 및/또는 다른 단계는 예를 들어, 폐쇄 및 멸균 시스템에서 임상 규모 수준에서 세포의 자동 분리를 위하여 CliniMACS 시스템 (Miltenyi Biotec)을 사용하여 수행된다. 구성 요소에는 통합 마이크로 컴퓨터, 자기 분리 장치, 연동 펌프 및 다양한 핀치 밸브가 포함될 수 있다. 내장형 컴퓨터는 일부 측면에서 기기의 모든 구성 요소를 제어하고 시스템이 표준화된 순서로 반복되는 절차를 수행하도록 지시한다. 일부 측면에서 자성 분리 유닛은 이동 가능한 영구 자석 및 선택 컬럼을 위한 홀더를 포함한다. 연동 펌프는 튜브 세트 전체의 유량을 제어하고 핀치 밸브와 함께 시스템을 통한 완충액의 흐름과 셀의 지속적인 서스펜션을 보장한다.

[0358] 상기 CliniMACS 시스템은 일부 측면에서 멸균, 비-발열성 용액에 제공된 항체-결합성 자성 입자를 사용한다. 일부 실시예에서, 자성 입자로 세포를 표지 한 후, 세포를 세척하여 과량의 입자를 제거한다. 이어서, 세포 준비 배이 튜브 세트에 연결되고, 이어서 완충액을 함유하는 배 및 세포 수집 배에 연결된다. 튜브 세트는 사전 열 및 분리 컬럼을 포함하여 사전 조립된 멸균 튜브로 구성되며 일회용이다. 분리 프로그램이 시작된 후, 시스템은 세포 샘플을 분리 컬럼에 자동으로 적용한다. 표지된 세포는 컬럼 내에 유지되고, 표지되지 않은 세포는 일련의 세척 단계에 의해 제거된다. 일부 실시예에서, 본원에 기술된 방법과 함께 사용하기 위한 세포 집단은 표지가 없으며 컬럼에 유지되지 않는다. 일부 실시예에서, 본원에 기재된 방법과 함께 사용하기 위한 세포 집단은 표지되어 컬럼에 유지된다. 일부 실시예에서, 본원에 기술된 방법에 사용하기 위한 세포 집단은 자기장을 제거한 후 컬럼으로부터 용출되고, 세포 수집 배 내에서 수집된다.

[0359] 특정 실시 양태에서, 분리 및/또는 다른 단계는 CliniMACS Prodigy 시스템 (Miltenyi Biotec)을 사용하여 수행된다. 상기 CliniMACS Prodigy 시스템은 일부 측면에서 원심 분리에 의한 세포의 자동 세척 및 분류를 가능하게 하는 세포 처리 유닛이 장착된다. 상기 CliniMACS Prodigy 시스템은 또한 소스 셀 제품의 거시적인 레이어를 식별하여 최적의 셀 분류 엔드 포인트를 결정하는 온보드 카메라 및 이미지 인식 소프트웨어를 포함할 수 있다. 예를 들어, 말초 혈액은 적혈구, 백혈구 및 혈장 층으로 자동 분리 될 수 있다. CliniMACS Prodigy 시스템은 또한 세포 분화 및 확장, 항원 로딩, 및 장기 세포 배양과 같은 세포 배양 프로토콜을 달성하는 통합 된 세포 배양 챔버를 포함 할 수 있다. 입력 포트는 배지의 멸균 제거 및 보충을 가능하게하며 통합 현미경을 사용하여 세포를 모니터링 할 수 있다. 예를 들어, Klebanoff *et al.* (2012) J Immunother. 35(9): 651-660, Terakura *et al.* (2012) Blood.1:72-82, 및 Wang *et al.* (2012) J Immunother. 35(9):689-701 참조.

[0360] 일부 실시예에서, 본원에 기술된 세포 집단은 유동 세포 측정법을 통해 수집 및 농축(또는 걸쭉)되는데, 여기서 다중 세포 표면 마커에 대해 염색 된 세포는 유체 스트림으로 운반된다. 일부 실시예에서, 본원에 기술 된 세포 집단은 분취 규모 (FACS) 분류를 통해 수집 및 농축(또는 고갈)된다. 특정 실시 양태에서, 본원에 기재된 세포 집단은 FACS 기반 검출 시스템과 조합 된 MEMS 칩을 사용하여 수집 및 농축 (또는 고갈)된다 (예를 들어, WO 2010/033140, Cho *et al.* (2010) Lab Chip 10, 1567-1573; 및 Godin *et al.* (2008) J Biophoton. 1(5):355-376. 참고.) 두 경우 모두, 세포는 다수의 마커로 표지 될 수 있어서, 고순도로 잘 정제된 T 세포 서브 세트를 분리 할 수 있다.

[0361] 일부 실시예에서, 항체 또는 결합 파트너는 하나 이상의 검출 가능한 마커로 표지되어, 양성 및/또는 음성 선택을 위한 분리를 용이하게한다. 예를 들어, 분리는 형광 표지된 항체에 대한 결합에 기초할 수 있다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 세포 표면 마커에 특이적인 항체 또는 다른 결합 파트너의 결합에 기초한 세포의 분리는 예를 들어 분취 규모 (FACS)를 포함하는 형광-활성화 세포 분류 (FACS) 및/또는 예를 들어, 유동 세포 계측 검출 시스템과 조합된 MEMS (microelectromechanical systems) 칩에 의해 수행된다. 이러한 방법은 복수 마커 동시 기반의 긍정 및 부정 선택을 가능하게 한다.

[0362] 일부 실시예에서, 제조 방법은 단리 전, 배양 후 및/또는 공학적으로 세포를 동결, 예를 들어 냉동 보존하는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 동결 및 후속 해동 단계는 세포 집단에서 과립구 및 어느 정도의 단핵구를 제거한다. 일부 실시예에서, 세포는 예를 들어 세척 단계 후에 동결 용액에 현탁되어 혈장 및 혈소판을 제거한다.

일부 측면에서, 공지 된 다양한 동결 솔루션 및 파라미터 중 임의의 것이 사용될 수 있다. 일 예는 20 % DMSO 및 8 % 인간 혈청 알부민 (HSA) 또는 다른 적합한 세포 동결 배지를 함유하는 PBS를 사용하는 것을 포함한다. 이어서, 이를 DMSO 및 HSA의 최종 농도가 각각 10 % 및 4 %가 되도록 배지로 1:1로 희석시킨다. 이어서, 세포를 분당 1℃의 속도로 -80 ℃로 동결시키고 액체 질소 저장 탱크의 기상에 저장한다.

[0363] 일부 실시예에서, 제공된 방법은 컬티베이션, 인큐베이션, 배양(culture) 및/또는 유전적 조작 단계를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 고갈된 세포 집단 및 배양(culture)-개시 조성물을 배양 및/또는 조작하는 방법이 제공된다.

[0364] 따라서, 일부 실시예에서, 세포 집단은 배양(culture)-개시 조성물에서 인큐베이션된다. 인큐베이션 및/또는 엔지니어링은 배양(culture) 용기, 예컨대 유닛, 챔버, 웰, 컬럼, 튜브, 튜빙 세트, 벨브, 바이알, 배양 접시, 백 또는 배양 또는 배양 세포를위한 다른 용기에서 수행 될 수 있다.

[0365] 일부 실시예에서, 세포는 유전적 조작 이전 또는 유전적 조작과 관련하여 인큐베이션 및/또는 배양된다. 인큐베이션 단계는 걸쳐, 컬티베이션, 자극, 활성화 및/또는 증식을 포함 할 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 조성물 또는 세포는 자극 조건 또는 자극제 존재 하에 배양된다. 이러한 조건은 집단에서 세포의 증식, 확장, 활성화 및 / 또는 생존을 유도하고, 항원 노출을 모방하고, 및 / 또는 유전자 조작을 위해 세포를 프라임하도록 설계된 조건, 예를 들어 재조합 항원 수용체의 도입을 포함한다.

[0366] 조건은 하나 이상의 특정 매질, 온도, 산소 함량, 이산화탄소 함량, 시간, 작용제, 예를 들어 영양소, 아미노산, 항생제, 이온 및 / 또는 자극 인자, 예컨대 사이토 카인, 케모카인, 항원, 결합 파트너, 융합 단백질, 재조합 가용성 수용체 및 세포를 활성화 시키도록 설계된 임의의 다른 작용제를 포함할 수 있다.

[0367] 일부 실시예에서, 자극 조건 또는 작용제는 TCR 복합체의 세포 내 신호 전달 도메인을 활성화시킬 수 있는 하나 이상의 작용제, 예를 들어 리간드를 포함한다. 일부 측면에서, 작용제는 T 세포에서 TCR/CD3 세포 내 신호 전달 캐스케이드를 켜거나 개시한다. 이러한 작용제는 예를 들어 TCR에 특이적인 것, 항 -CD3와 같은 항체를 포함 할 수 있다. 일부 실시예에서, 자극 조건은 하나 이상의 작용제, 예를 들어 공 자극 수용체, 예를 들어 항-CD28을 자극 할 수 있는 리간드를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 이러한 작용제 및/ 또는 리간드는 비드 및/또는 하나 이상의 사이토 카인과 같은 고체 지지체에 결합 될 수 있다. 선택적으로, 확장 방법은 항-CD3 및/또는 항-CD28 항체를 배양 배지에 (예를 들어, 적어도 약 0.5 ng/mL의 농도로) 첨가하는 단계를 추가로 포함 할 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 자극제는 IL-2, IL-15 및/또는 IL-7을 포함한다. 일부 측면에서, 상기 IL-2 농도는 적어도 약 10 units/mL이다.

[0368] 일부 측면에서, 인큐베이션은 미국 특허번호 6,040,177; Riddell 등, Klebanoff 등(2012) J Immunother. 35(9): 651-660; Terakura *et al.* (2012) Blood.1:72-82; 및/또는 Wang 등.(2012) J Immunother. 35(9):689-701에 개시된 것과 같은 기술에 따라 수행된다.

[0369] 일부 실시예에서, 상기 T 세포는 비 분열 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)와 같은 배양 개시 조성물 공급 세포에 첨가되거나(예를 들어, 생성된 세포 집단이 초기 집단에서 각각의 T 림프구에 대해 약 5, 10, 20 또는 40 개 이상의 PBMC 피더 세포를 함유하여 팽창되도록); 상기 배양물을 배양함(예를 들어, T 세포의 수를 확장시키기에 충분한 시간 동안)에 의하여 확장된다. 일부 측면에서, 비분 할 피더 세포는 감마선 조사 된 PBMC 피더 세포를 포함 할 수 있다. 일부 실시예에서, PBMC는 약 3000 내지 3600 rad 범위의 감마선으로 조사되어 세포 분열을 방지한다. 일부 측면에서, 피더 세포는 T 세포 집단의 첨가 전에 배양 배지에 첨가된다.

[0370] 일부 실시예에서, 상기 자극 조건은 인간 T 림프구의 성장에 적합한 온도, 예를 들어, 적어도 약 25℃, 일반적으로 적어도 약 30 ℃, 및 일반적으로 37 ℃ 이거나 약 37℃인 온도를 포함한다. 임의로, 인큐베이션은 비-분할 EBV- 변형 림프 모세포 (LCL)를 피더 세포로서 첨가하는 것을 추가로 포함할 수 있다. LCL은 약 6000 내지 10,000 rad 범위의 감마선으로 조사될 수 있다. 일부 측면에서 상기 LCL 피더 세포는 적어도 약 10 : 1의 초기 T 림프구에 대한 LCL 피더 세포의 비와 같은 임의의 적합한 양으로 제공된다.

[0371] 실시예에서, 항원-특이 적 CD4+ 및 / 또는 CD8+ T 세포와 같은 항원-특이 적 T 세포는 비접촉 또는 항원 특이적 T 림프구를 항원으로 자극함으로써 획득된다. 예를 들어, 항원-특이적 T 세포주 또는 클론은 감염된 대상으로부터 T 세포를 분리하고 동일한 항원으로 시험 관내 세포를 자극함으로써 거대 세포 바이러스 항원에 생성 될 수 있다.

[0372] c. 다중 표적을 위한 조작된 세포, 벡터 및 조성물

- [0373] 다수의 항원에 결합 및/또는 표적화 할 수 있는 조작 된 세포와 같은 세포가 또한 제공된다. 일부 실시예에서, 다수의 항원을 표적으로하는 전략을 통해 개선 된 선택성 및 특이성이 달성된다. 이러한 전략은 일반적으로 별개의 유전자 조작 된 항원 수용체 상에 존재하고 별개의 항원에 특이 적으로 결합하는 다수의 항원-결합 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 세포는 하나 이상의 항원에 결합하는 능력을 가지도록 조작된다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 세포는 다중 특이 적 결합 분자를 발현하도록 조작된다. 일부 실시예에서, 세포는 다수의 결합 분자, 예를 들어 재조합 수용체, 각각은 하나의 항원 또는 다수의 항원, 예를 들어 BCMA를 표적화하는 하나의 수용체, 예를 들어 본원에 기재된 임의의 수용체, 및 또 다른 항원, 예를 들어 종양 항원을 표적화하는 다른 수용체를 표적으로 할 수 있다. 일부 측면에서, 다수의 유전자 조작 된 항원 수용체가 세포 내로 도입되고, 이는 상이한 항원에 특이 적으로 결합하며, 이는 각각 세포 또는 조직 또는 그의 세포로 표적화 될 질환 또는 상태에서 또는 질병에서 발현된다. 일부 측면에서 이러한 특징은 표적 외 효과의 가능성을 다루거나 감소시키거나 효능을 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 질환 또는 상태에서 발현 된 단일 항원이 또한 비-질환 또는 정상 세포에서 발현되는 경우, 이러한 다중-표적화 접근법은 세포를 활성화 시키거나 특정 이펙터 기증을 유도하기 위해 다수의 항원 수용체를 통한 결합을 요구함으로써 원하는 세포 유형에 대한 선택성을 제공 할 수 있다. 일부 실시예에서, 다수의 세포는 하나 이상의 상이한 결합 분자, 예를 들어 재조합 수용체를 발현하도록 조작 될 수 있으며, 이들 각각은 하나의 항원 또는 다수의 항원을 표적으로 할 수 있다.
- [0374] 항-BCMA 항체를 포함하는 세포 표면 단백질 및 추가적인 키메라 수용체와 같은 추가적인 세포 표면 단백질을 포함하는 세포와 같은, BCMA상의 상이한 항원 또는 상이한 에피토프에 결합하는 본원에 기재된 임의의 결합 분자를 함유하는 다중 특이적 세포가 또한 제공된다. 일부 실시예에서, 재조합 수용체를 발현하는 세포의 구성물이 제공되며, 여기서 하나 이상의 결합 분자, 다중특이적 결합 분자 및/또는 재조합 수용체는 BCMA에 결합하고/하거나 표적화된다. 하나 이상의 상이한 결합 분자, 예를 들어 하나 이상의 항원을 표적으로 할 수 있는 재조합 수용체를 발현하는 복수의 세포를 함유하는 세포의 구성물이 또한 제공된다. 일부 실시예에서, 다중 특이적 결합 분자 및/또는 재조합 수용체는 BCMA상의 하나 이상의 상이한 에피토프를 표적으로한다.
- [0375] 일부 실시예에서, 세포의 구성물이 제공되며, 여기서 각 유형의 세포는 하나 이상의 결합 분자, 예를 들어 재조합 수용체를 발현한다. 일부 실시예에서, 세포는 하나 이상의 항체 및/또는 이의 일부, 예를 들어 이의 항원-결합 단편을 포함하는 하나 이상의 아미노산 서열을 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터를 포함한다(예를 들어, 형질 전환 된 것이다). 일부 실시예에서, 하나 이상의 이러한 세포가 제공된다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 이러한 세포를 함유하는 구성물이 제공된다. 일부 실시예에서, 하나 또는 그 이상의 세포는 상이한 항체 또는 동일항 항체를 발현한다. 일부 실시예에서, 각각의 세포는 하나 이상의 항체와 같은 하나 또는 그 이상의 항체를 발현한다. 일부 실시예에서, 각각의 세포는 다중 특이적 결합 분자, 예를 들어 다중 특이 적 수용체, 예를 들어 CAR을 발현한다.
- [0376] 일부 실시예에서 세포는 BCMA 및 특정 질환 또는 상태와 관련된 제 2 또는 추가 항원을 표적으로하는 다중-표적화 전략을 포함한다. 일부 실시예에서, 제 2 또는 추가 항원은 다중 특이 적 결합 분자 및/또는 다중 결합 분자 및/또는 복수의 세포, 예를 들어 각각 하나 이상의 재조합 수용체를 발현하도록 조작된 하나 이상의 세포에 의해 표적화된다. 일부 실시예에서, 제 2 또는 추가 항원을 표적으로하는 재조합 수용체는 BCMA 결합 분자와 동일한 세포 또는 다른 세포에서 발현된다.
- [0377] 일부 실시예에서, 다중-표적화 전략을위한 제 2 또는 추가 항원 중 적어도 하나는 항원 중 하나 이상이 보편적 종양 항원, 또는 그의 패밀리 구성원을 포함한다. 일부 실시예에서, 제 2 또는 추가 항원은 종양에서 발현 된 항원이다. 일부 실시예에서, 본원에서 제공되는 BCMA-결합 분자는 제2 또는 추가 항원과 동일한 종양 유형의 항원을 표적으로한다. 일부 실시예에서, 제 2 또는 추가 항원은 또한 범용 종양 항원 일 수 있거나 종양 유형에 특이적인 종양 항원 일 수 있다. 일부 실시예에서, 세포는 치료될 질병 또는 상태에서 발현된 제 2 또는 추가 항원을 인식하고 자극성 또는 활성화 신호를 유도하는 추가의 유전자 조작 된 항원 수용체를 추가로 포함한다.
- [0378] 예시적인 항원은 CD4, CD5, CD8, CD14, CD15, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD25, CD33, CD37, CD38, CD40, CD40L, CD46, CD52, CD54, CD74, CD80, CD126, CD138, B7, MUC-1, Ia, HM1.24, HLA-DR, 테나신, 혈관 신생인자, VEGF, PlGF, ED-B 피브로넥틴, 종양유전자, 종양유전자 산물, CD66a-d, 괴사 항원, Ii, IL-2, T101, TAC, IL-6, R 또는 1, TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5), B 세포 성숙 항원(BCMA), tEGFR, Her2, L1-CAM, 메소텔린, CEA, B 형 간염 표적 항원, 항-엽산 수용체, CD24, CD30, CD44, EGFR, EGP-2, EGP-4, EPHA2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, erbB이량체, EGFR vIII, FBP, FCRL5, FCRH5, 태아 아세틸콜린 수용체, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-알파, IL-13R-알파2, kdr, 카파 경쇄, Lewis Y, L1-세포 접합 분자 (L1-CAM), 흑색 종 관련 항원 (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, 흑색종우선발현항원 (PRAME), 서바이빈, EGP2, EGP40, TAG72, B7-H6, IL-13 수용체 a2

(IL-13Ra2), CA9, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE A1, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, 엽산 수용체-a, CD44v6, CD44v7/8, avb6 인테그린, 8H9, NCAM, VEGF 수용체, 5T4, 태아AchR, NKG2D 리간드, 이중항체, 범용 태그와 연관된 항원, 암 환자 항원, MUC1, MUC16, NY-ESO-1, MART-1, gp100, 종양태아항원, VEGF-R2, 카르시노배아항원 (CEA), 전립선 특이항원, PSMA, Her2/neu, 에스트로겐수용체, 프로게스테론 수용체, ephrinB2, CD123, c-Met, GD-2, O-acetylated GD2 (OGD2), CE7, 빌름스 종양1 (WT-1), 사이클린, 사이클린 A2, CCL-1, hTERT, MDM2, CYP1B, WT1, 리빈, AFP, p53, 사이클린(D1), CS-1, BCMA, BAFF-R, TACI, CD56, TIM-3, CD123, L1-세포 접합 분자, MAGE-A1, MAGE A3, 사이클린A1 (CCNA1)과 같은 사이클린, 및/또는 병원체 특이적 항원, 비오틴화 분자, HIV, HCV, HBV 및/또는 다른 병원체에 의해 발현되는 분자, 및/또는 일부 측면에서, 신생 에피토프 또는 이의 신생 항원을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 항원은 범용 태그이거나 이와 연관된 것이다.

[0379] 일부 실시예에서, 다수의 항원, 예를 들어, 제 1 항원, 예를 들어 BCMA 및 제 2 또는 추가 항원은 암 세포와 같은 표적 세포, 조직 또는 질병 또는 상태에서 발현된다. 일부 측면에서, 세포, 조직, 질환 또는 병태는 다발성 골수종 또는 다발성 골수종 세포이다. 다수의 항원 중 하나 이상은 일반적으로 세포 요법, 예를 들어 정상 또는 병해되지 않은 세포 또는 조직 및/또는 조작된 세포 자체로 표적화하지 않는 세포에서 발현된다. 이러한 구체예에서, 세포의 반응을 달성하기 위해 다중 수용체의 결합을 요구함으로써, 특이성 및 /또는 효능이 달성된다.

[0380] 일부 측면에서, 상기 항원, 예를 들어 질환-특이적 항원 및/또는 관련 항원과 같은 제2 또는 추가 항원은 CD38 (사이클릭 ADP 리보스 가수 분해 효소), CD138 (신데칸-1, 신데칸, SYN-1), CS-1 (CS1, CD2 서브셋 1, CRACC, SLAMF7, CD319, 및 19A24), BAFF-R, TACI 및/또는 FcRH5와 같은 다발성 골수종 항원에서 발현된다. 다른 예시적 다발성 골수종 항원은 CD56, TIM-3, CD33, CD123, CD44, CD20, CD40, CD74, CD200, EGFR, β 2-Microglobulin, HM1.24, IGF-1R, IL-6R, TRAIL-R1, 및 액티빈 수용체 IIA형 (ActRIIA)을 포함한다. Benson 및 Byrd, J. Clin. Oncol. (2012) 30(16): 2013-15; Tao 및 Anderson, Bone Marrow Research (2011):924058; Chu 등, Leukemia (2013) 28(4):917-27; Garfall 등, Discov Med. (2014) 17(91):37-46 참조. 일부 실시예에서, 상기 항원은 림프종, 골수종, AIDS-관련 림프종 및 / 또는 이식 후 림프 증식, 예컨대 CD38에 존재하는 것들을 포함한다. 이러한 항원에 대한 항체 또는 항원 결합 단편은 공지되어 있으며, 예를 들어, 미국 특허번호 8,153,765; 8,603,477, 8,008,450; 미국 공개번호 US20120189622 또는 US20100260748; 및/또는 국제 PCT 공개번호 WO2006099875, WO2009080829 또는 WO2012092612 또는 WO2014210064에 개시되어 있다. 일부 실시예에서, 이러한 항체 또는 이의 항원-결합 단편 (예를 들어, scFv)은 다중 특이적 항체, 다중 특이적 CAR과 같은 다중 특이적 키메라 수용체 및/또는 다중 특이적 세포에 함유된다.

[0381] 일부 실시예에서, 세포 및 방법은 다중 표적화 전략, 예를 들어 각각 상이한 항원을 인식하고 전형적으로 상이한 세포 내 신호 전달 성분을 포함하는, 세포상의 둘 이상의 유전자 조작된 수용체의 발현을 포함한다. 이러한 다중 표적화 전략에 대하여, 예를 들어, 국제 특허 출원, 공개 번호: WO 2014055668 A1 (활성화 및 보조 자극 CAR의 조합, 예를 들어, 표적 외, 예를 들어 정상 세포 상에 개별적으로 존재하지만 치료 될 질환 또는 상태의 세포에만 함께 존재하는 2 개의 상이한 항원을 표적화하는 것을 기재함) 및 Fedorov 등., *Sci. Transl. Medicine*, 5(215) (December, 2013) (활성화 및 억제 CAR을 발현하는 세포, 예를 들어 활성화 CAR이 정상 또는 비-병화 세포 및 치료 될 질환 또는 상태의 세포 둘 다에서 발현된 하나의 항원에 결합하고, 억제 CAR이 다른 항원에 결합하는 것과 같은 치료를 원하지 않는 정상 세포 또는 세포에서만 발현됨을 기재함)에 개시되어 있다.

[0382] 일부 실시예에서, 각각 하나 이상의 재조합 수용체를 발현하도록 조작된 복수의 세포가 제공된다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 하나의 세포는 BCMA에 결합 및/또는 표적화하는 결합 분자를 발현하도록 조작되고, 다른 세포는 추가 또는 제 2 항원에 결합 및/또는 표적화하는 결합 분자를 발현하도록 조작된다. 일부 실시예에서 세포는 다중 특이적 결합 분자, 예를 들어 다중 특이적 재조합 수용체를 각각 발현할 수 있으며, 여기서 표적 항원 중 하나 이상은 BCMA이다. 이러한 구체예 중 일부에서, 복수의 세포는 함께 또는 별도로 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 복수의 세포 중 일부는 다른 세포와 동시에 또는 동시에, 예를 들어, 당일에 투여 및/또는 복수의 다른 조작된 세포와 임의의 순서로 순차적으로 또는 간헐적으로 투여된다. 예를 들어, 일부 실시예에서, BCMA-결합 분자, 예를 들어 CAR을 발현하는 조작된 세포는 BCMA상의 상이한 표적 항원 또는 상이한 에피토프에 결합하는 결합 분자를 발현하는 다른 조작된 세포를 임의의 순서로 동시에 또는 순차적으로 투여한다. 일부 실시예에서, 복수의 세포는 동일한 조성 또는 상이한 조성일 수 있다. 세포의 예시적인 조성물은 하기 섹션 II 에 기재된 조성물을 포함한다.

[0383] II. 약제학적 조성물

- [0384] BCMA- 결합 분자, 면역 접합체, 재조합 수용체, 및 약학 조성물 및 제제를 포함하는 조작된 세포를 포함하는 조성물이 또한 제공된다.
- [0385] BCMA-결합 분자(예를 들어, 항체), 면역 접합체, 재조합 수용체 (예를 들어, 키메라 항원 수용체), 상기 분자를 발현하는 조작된 세포 (예를 들어, 재조합 수용체), 상기 분자를 발현하는 복수의 조작된 세포(예를 들어, 재조합 수용체) 및/또는 병용 치료 또는 요법을 위한 추가적인 제제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 상기 약제학적 조성물 및 제형은 일반적으로 하나 또는 그 이상의 추가적인 약제학적으로 허용가능한 담체 및 부형제를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 조성물은 적어도 하나의 추가 치료 제를 포함한다.
- [0386] 상기 용어 안에 함유된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적이라도 하는 형태이고 제제가 투여될 대상에 허용할 수 없는 독성을 갖는 추가 성분을 함유하지 않는 제제를 의미한다.
- [0387] "약제 학적으로 허용되는 담체"는 활성 성분 이외의 약제 학적 제형의 성분을 나타내며, 이는 대상체에게 무독성이다. 약제 학적으로 허용되는 담체는 완충제, 부형제, 안정제 또는 보존제를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0388] 일부 측면에서, 담체의 선택은 특정 세포, 결합 분자 및/또는 항체, 및/또는 투여 방법에 의해 부분적으로 결정된다. 따라서, 다양한 적합한 제형이 존재한다. 예를 들어, 약제학적 조성물은 방부제를 함유할 수 있다. 적합한 보존제는 예를 들어 메틸파라벤, 프로필파라벤, 벤조산나트륨 및 염화벤잘코늄을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 둘 이상의 방부제의 혼합물이 사용된다. 보존제 또는 이들의 혼합물은 전형적으로 총 조성물의 중량을 기준으로 약 0.0001 % 내지 약 2 %의 양으로 존재한다. 상기 담체는 예를 들어 Remington 's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)에 개시되어 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 일반적으로 사용된 용량 및 농도에서 수용자에게 무독성이며, 이에 제한되지는 않으나: 인산염, 구연산염 및 기타 유기산과 같은 완충액; 아스코르브 산 및 메티오닌을 포함한 항산화 제; 보존제 (옥타데실디메틸벤질암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤잘코늄클로라이드; 벤제토늄클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 메틸 또는 프로필 파라벤과 같은 알킬 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로 헥사놀; 3- 펜탄올; 및 m-크레졸과 같은); 저분자량 (약10 잔기 이하) 폴리펩티드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역 글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 중합체; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신과 같은 아미노산; 단당류, 이당류, 및 글루코오스, 만노오스 또는 텍스트린을 포함하는 다른 탄수화물; EDTA 와 같은 킬레이팅제; 수크로오스, 만니톨, 트레할로스 또는 솔비톨과 같은 당; 나트륨과 같은 염 형성 반대 이온; 금속 착물 (e.g. Zn-단백질 복합체); 및/또는 폴리에틸렌글리콜(PEG)과 같은 비이온 계면활성제를 포함한다.
- [0389] 일부 측면에서 완충제가 상기 조성물에 포함된다. 적절한 완충제로서, 예를 들어 구연산, 구연산 나트륨, 인산, 인산 칼륨 및 기타 다양한 산 및 염이 포함된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 완충제의 혼합물이 사용된다. 완충제 또는 이의 혼합물은 전형적으로 총 조성물의 약 0.001 중량 % 내지 약 4 중량 %의 양으로 존재한다. 투여 가능한 약제학적 조성물의 제조 방법은 공지되어 있다. 예시적인 방법은 예를 들어, 레밍턴 : 약학의 과학 및 실습, Lippincott Williams & Wilkins; 21 편 (2005 년 5 월 1 일)에 개시되어 있다.
- [0390] 본원에 기재된 항체의 제형은 동결 건조된 제형 및 수용액을 포함 할 수있다.
- [0391] 상기 제제 또는 조성물은 또한 결합 분자 또는 세포, 바람직하게는 결합 분자 또는 세포에 상보적인 활성을 갖는 특정 표지, 질병 또는 상태에 유용한 하나 이상의 활성 성분을 함유 할 수 있으며, 여기서 각각의 활성 서로에게 부정적인 영향을 미치지 않는다. 이러한 활성 성분은 의도된 목적에 효과적인 양으로 조합하여 적합하게 존재한다. 그러므로, 일부 실시예에서, 약학 조성물은 화학 요법 제, 예를 들어 아스파라기나제, 부술판, 카보플라틴, 시스플라틴, 다우노루비신, 독소루비신, 플루오로우라실, 젠시타빈, 히드록시우레아, 메토트렉세이트, 파클리탁셀, 리톡시맵, 빈블라스틴 등의 다른 약제 학적 활성제 또는 약물을 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 세포 또는 항체는 염, 예를 들어 제약 상 허용되는 염의 형태로 투여된다. 적합한 제약 상 허용되는 산 부가 염은 염산, 브롬화 수소산, 인산, 메타 인산, 질산 및 황산과 같은 무기산, 및 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 말산, 락트산, 푸마르산, 벤조산, 글리콜 산, 글루 콘산, 숙신산 및 아릴 술폰산, 예를 들어, p-톨루엔 술폰산과 같은 유기산으로부터 유도된 것을 포함한다.
- [0392] 활성 성분은 콜로이드 약물 전달 시스템에서 마이크로 캡슐(예를 들어, 리포솜, 알부민 마이크로 스피어, 마이크로 에멀전, 나노 입자 및 나노 캡슐) 또는 거대 유체 내에 포획 될 수있다. 특정 실시 양태에서, 약제학적 조성물은 시클로 텍스트린 포함 복합체와 같은 포함 복합체 또는 리포솜으로서 제제화된다. 리포솜은 숙주 세포 (예를 들어, T-세포 또는 NK 세포)를 특정 조직으로 표적화하는 역할을 할 수있다. 리포솜을 제조하기위한 많은

방법이 Szoka 등., Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9: 467 (1980), 및 미국 특허 4,235,871, 4,501,728, 4,837,028, 및 5,019,369에 기재되어 있다.

- [0393] 상기 약제학적 조성물은 일부 측면에서 조성물의 전달이 치료될 부위의 감각 이전, 및 이를 유발시키기에 충분한 시간을 갖도록 시간 방출, 지연 방출 및 지속 방출 전달 시스템을 사용할 수 있다. 많은 유형의 방출 전달 시스템이 사용 가능하고 공지되어 있다. 이러한 시스템은 조성물의 반복 투여를 피할 수 있어, 대상 및 의사의 편의성을 증가시킨다.
- [0394] 일부 실시예에서 상기 약제학적 조성물은 치료적 또는 예방적 유효량과 같은 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하는데 효과적인 양으로 결합 분자 및/또는 세포를 함유한다. 치료 적 또는 예방 적 효능은 일부 실시예에서 치료 대상의 주기적 평가에 의해 모니터링된다. 수일 또는 그 이상에 걸친 반복 투여의 경우, 상태에 따라, 원하는 질환 증상의 억제가 발생할 때까지 치료가 반복된다. 그러나, 다른 투여 요법이 유용할 수 있고, 결정될 수 있다. 바람직한 투여량은 조성물의 단일 일시 투여, 조성물의 다중 일시 투여 또는 조성물의 연속 주입 투여에 의해 전달될 수 있다.
- [0395] 특정 실시 양태에서, 결합 분자를 함유하는 유전자 조작된 세포와 관련하여, 대상체에게 약 백만 내지 약 1000 억 개의 세포의 범위, 예를 들어 1 백만에서 약 500억 개 (예를 들어, 약 500 만 세포, 약 2500 만 세포, 약 5 억 세포, 약 10 억 세포, 약 50 억 세포, 약 200 억 세포, 약 300 억 세포, 약 400 억 세포, 또는 전술한 것 중 임의의 2 개에 의해 정의된 범위), such as 약 1천만 내지 1천억 개의 세포(예를 들어, 약 2 천만 세포, 약 3 천만 세포, 약 4 천만 세포, 약 6 천만 세포, 약 7 천만 세포, 약 8 천만 세포, 약 9 천만 세포, 약 100 억 세포, 약 250 억 세포, 약 500 억 세포, 약 750 억 개의 세포, 약 940 억 개의 세포, 또는 전술한 값 중 임의의 2 개에 의해 정의된 범위), 어떤 경우에는 약 1 억 개의 세포에서 약 500 억 개의 세포로 (예를 들어, 약 1 억 2 천만 세포, 약 2 억 5 천만 세포, 약 3 억 5 천만 세포, 약 4 억 5 천만 세포, 약 6 억 5 천만 세포, 약 8 억 세포, 약 9 억 세포, 약 30 억 세포, 약 300 억 세포, 약 450 억 세포) 또는 이들 범위 사이의 임의의 값, 및/또는 대상체의 체중 킬로그램 당 이러한 다수의 세포가 투여된다.
- [0396] 표준 투여 기술, 제제 및/또는 장치를 사용하여 투여 될 수 있다. 조성물의 저장 및 투여를 위한 주사기 및 바이알과 같은 제형 및 장치가 제공된다. 세포의 투여는 자가 또는 이종일 수 있다. 예를 들어, 면역 반응성 세포 또는 전구체는 하나의 대상체로부터 수득 될 수 있고, 동일한 대상체 또는 상이한 양립 가능한 대상체에게 투여 될 수 있다. 말초 혈액 유래 면역 반응성 세포 또는 그의 자손 (예를 들어, 생체 내, 생체 외 또는 시험 관내 유래 된)은 카테터 투여, 전신 주사, 국소 주사, 정맥 주사 또는 비경 구 투여를 비롯한 국소 주사를 통해 투여 될 수 있다. 치료 학적 조성물 (예를 들어, 유전자 변형 된 면역 반응성 세포를 함유하는 약제 학적 조성물)을 투여 할 때, 이는 일반적으로 주사 가능한 단위 투여량 형태 (용액, 현탁액, 에멀전)로 제형화 될 것이다.
- [0397] 제형은 경구, 정맥 내, 복강 내, 피하, 폐, 경피, 근육 내, 비강 내, 협측, 설하 또는 좌약 투여용 제형을 포함한다. 일부 실시예에서, 세포 집단은 비경 구로 투여된다. 본원에 사용 된 용어 "비경구"는 정맥 내, 근육 내, 피하, 직장, 질, 두개 내, 흉강 내 및 복강 내 투여를 포함한다. 일부 실시예에서, 세포 집단은 정맥 내, 복강 내 또는 피하 주사에 의한 말초 전신 전달을 사용하여 대상체에게 투여된다.
- [0398] 일부 실시예에서 조성물은 일부 실시 양태에서 선택된 pH로 완충 될 수 있는 멸균 액체 제제, 예를 들어 등장성 수용액, 현탁액, 에멀전, 분산액 또는 점성 조성물로서 제공된다. 액체 제제는 일반적으로 겔, 다른 점성 조성물 및 고체 조성물보다 제조하기가 더 쉽다. 또한, 액체 조성물은 특히 주사에 의해 투여하는 것이 다소 더 편리하다. 한편, 점성 조성물은 특정 조직과 더 긴 접촉 기간을 제공하기 위해 적절한 점도 범위 내에서 제형화 될 수 있다. 액체 또는 점성 조성물은 예를 들어, 물, 식염수, 인산염 완충 식염수, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜) 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질 일 수 있는 담체를 포함 할 수 있다
- [0399] 멸균 주사용 용액은 적합한 담체, 희석제 또는 부형제, 예컨대 멸균 수, 생리 식염수, 포도당, 포도당 등과의 혼합물과 같은 용매에 결합 분자를 혼입시킴으로써 제조될 수 있다. 조성물은 또한 동결 건조될 수 있다. 조성물은 투여 경로 및 원하는 제조 경로에 따라 습윤제, 분산제 또는 유화제 (예를 들어, 메틸 셀룰로오스), pH 완충제, 겔화 또는 점도 향상 첨가제, 보존제, 향미 제, 색상 등과 같은 보조 물질을 함유할 수 있다. 일부 측면에서, 적절한 제조를 위하여 표준 텍스트를 참조할 수 있다.
- [0400] 항균 보존제, 항산화제, 킬레이트제 및 완충제를 포함하여 조성물의 안정성 및 무균성을 향상시키는 다양한 첨가제가 첨가될 수 있다. 미생물의 작용의 예방은 다양한 항균 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로 부탄올,

페놀, 소르브산 등에 의해 보장될 수 있다. 주사용 약제학적 제형의 장시간 흡수는 흡수지연제, 예를 들어, 알루미늄 모노 스테아레이트 및 젤라틴을 사용함으로써 야기될 수 있다.

[0401] 서방성 제제가 제조될 수 있다. 서방성 제제의 적합한 예는 항체를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함하고, 이 매트릭스는 성형품, 예를 들어 필름 또는 마이크로 캡슐의 형태이다..

[0402] 생체 내 투여에 사용되는 제제는 일반적으로 멸균 성이다. 멸균은 예를 들어 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성 될 수 있다.

[0403] 또한, 병용 요법을 위한 약제학적 조성물이 제공된다. 본원에 기재된 병용 요법을위한 임의의 추가 제제, 예컨대 III. B 항에 기재된 제제는 하나 이상의 약제학적 조성물로서 BCMA-결합 분자 (예를 들어, 항체), 면역 접합체, 재조합 수용체 (예를 들어, 키메라 항원 수용체) 및/또는 본원에 기재된 상기 분자 (예를 들어, 재조합 수용체)를 발현하는 조작 된 세포와 함께 제조 및 투여 될 수 있다. 병용 요법은 하나 이상의 약제학적 조성물, 예를 들어 결합 분자, 재조합 수용체 및/또는 세포가 추가적 제제로써 동일한 약제 학적 조성물 또는 별도의 약제학적 조성물로 투여될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 추가 제제는 추가의 조작된 세포, 예를 들어 BCMA상의 상이한 항원 또는 상이한 에피토프를 표적으로하는 상이한 재조합 수용체를 발현하도록 조작된 세포이며, 동일한 조성물 또는 별도의 조성물로 투여된다. 일부 실시예에서, 각각의 약제 학적 조성물은 특정 결합 분자, 재조합 수용체, 세포, 예를 들어 조작 된 세포 및/또는 추가 제제, 및 특정한 투여 요법 및/또는 전달 방법에 따라 적합한 제형으로 제제화된다.

[0404] III. 방법 및 용도

[0405] 또한 BCMA- 결합 분자, 면역 접합체, 재조합 수용체, 조작된 세포, 및 그의 약학적 조성물 및 제제를 이용한 용도, 치료방법이 제공되며, 예컨대 BCMA가 발현되는 질병, 상태 및 장애의 치료에서의 검출, 진단 및 예후 방법이 제공된다. 병용 요법 및/또는 치료 방법이 또한 제공된다.

[0406] BCMA-결합 분자, 항-BCMA 항체, 예를 들어, 재조합 수용체 (예를 들어, CAR)와 같은 것을 포함하는 항체 단편 및 단백질, 재조합 수용체를 발현하는 조작된 세포 (예를 들어, CAR), 수용체를 발현하는 복수의 조작된 세포 및/또는 이를 포함하는 조성물의 치료 및 예방 용도와 같은 투여 및 사용 방법이 제공된다. 이러한 방법 및 용도는, 치료 방법 및 용도, 예를 들어 분자 (예를 들어, BCMA- 결합 분자, 재조합 수용체), 세포 (예를 들어, 조작된 세포) 또는 이를 포함하는 조성물을, BCMA 발현 및/또는 세포 또는 조직이 발현, 예를 들어 BCMA를 구체적으로 발현하는 것과 관련된 질병, 상태 또는 장애와 같은 BCMA와 관련된 질병, 상태 또는 장애를 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 분자, 세포 및/또는 조성물은 질병 또는 장애의 치료에 영향을 주기위해 유효량으로 투여된다. 이러한 치료 방법을 수행하기 위해 이러한 방법 및 치료, 및 약제의 제조에서 결합 분자 (예를 들어, 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편), 재조합 수용체 (예를 들어, CAR) 및 세포 (예를 들어, 조작된 세포)의 용도가 본원에 제공된다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 질병 또는 상태를 앓고 있거나, 갖고 있거나 의심되는 대상체에게 결합 분자 또는 세포 또는 이를 포함하는 조성물을 투여함으로써 수행된다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 대상체에서 질병 또는 상태 또는 장애를 치료한다. BCMA와 관련된 질병 또는 장애, 예를 들어 다발성 골수종(multiple myeloma)의 치료를 위한 본원에 제공된 약학적 조성물과 같은 임의의 조성물의 용도도 본원에 제공된다.

[0407] 본원에 사용된 "치료" (및 "치료"또는 "치치"와 같은 문법적 변형)는 질병 또는 상태 또는 장애 감소, 또는 증상, 부작용 또는 결과, 또는 이와 관련된 표현형의 완전한 또는 부분적 개선 또는 감소를 의미한다. 바람직한 치료 효과는 질병의 발생 또는 재발 예방, 증상 완화, 질병의 직간접적 병리학적 결과의 감소, 전이 예방, 질병 진행률 감소, 질병 상태의 개선 또는 완화, 완화 또는 개선된 예후를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 상기 용어는 질병의 완전한 치료 또는 모든 증상이나 결과에 대한 증상이나 영향의 완전한 제거를 의미하지는 않는다.

[0408] 본원에 사용된 "질병의 발달 지연"은 질병(암과 같은)의 발달을 지연, 방해, 둔화, 지체, 안정화, 억제 및/또는 연기하는 것을 의미한다. 상기 지연은 질병의 이력 및/또는 치료되는 대상에 따라 다양한 시간이 될 수 있다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 대상체가 질병을 발병하지 않는다는 점에서 충분한 또는 유의한 지연이 사실상 예방을 포함할 수 있다. 예를 들어, 전이 발달과 같은 말기 암이 지연될 수 있다.

[0409] 본원에 사용된 "예방"은 질병에 걸리기 쉽지만 아직 질병으로 진단되지 않은 대상에서 질병의 발생 또는 재발에 대한 예방을 제공하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 제공된 분자 및 조성물은 질병의 발달을 지연시키거나 질병의 진행을 늦추기 위해 사용된다.

- [0410] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 기능 또는 활동을 "억제"하는 것은 다른 조건과 비교하여, 관심있는 조건 또는 파라미터를 제외하고는 동일한 조건과 비교될 때 기능 또는 활동을 감소시키는 것이다. 예를 들어, 종양 성장을 억제하는 항체 또는 조성물 또는 세포는, 항체 또는 조성물 또는 세포의 부재 하에서의 종양의 성장 속도와 비교하여 종양의 성장 속도를 감소시킨다.
- [0411] 투여와 관련하여 작용제, 예를 들어 약학적 제제, 결합 분자, 항체, 세포 또는 조성물의 "유효량"은 치료 또는 예방 결과와 같은 원하는 결과를 달성하기 위해 필요한 시간 동안 투여량/양에서 유효량을 의미한다.
- [0412] 작용제, 예를 들어 약학적 제제, 결합 분자, 항체, 세포 또는 조성물의 "치료적 유효량"은, 예를 들어, 질병, 상태 또는 장애의 치료, 및/또는 치료의 약동학적 또는 약력학적 효과와 같이, 원하는 치료 결과를 달성하기 위해 필요한 용량 및 시간 동안 효과적인 양을 의미한다. 치료적 유효량은 대상체의 질병 상태, 연령, 성별 및 체중, 및 투여된 세포의 집단과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시예에서, 제공된 방법은 분자, 항체, 세포 및/또는 조성물을 유효량, 예를 들어 치료 유효량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0413] "예방적 유효량"은 원하는 예방 결과를 달성하기 위해 필요한 투여량 및 시간 동안 효과적인 양을 의미한다. 전형적으로, 필수적인 것은 아니지만, 예방 용량이 질병의 이전 또는 초기 단계의 대상체에서 사용되기 때문에, 예방적 유효량은 치료적 유효량보다 적을 것이다.
- [0414] 본원에 사용된 "대상체"또는 "개체"는 포유 동물이다. 일부 실시예에서, "포유 동물"은 인간, 비-인간 영장류, 가축 및 농장 동물, 및 동물원, 스포츠 또는 애완 동물, 예컨대 개, 말, 토끼, 소, 돼지, 햄스터, 모래쥐, 마우스, 페렛, 쥐, 고양이, 원숭이 등을 포함한다. 일부 실시예에서, 대상체는 인간이다.
- [0415] 치료될 질병 중에는 BCMA와 관련된 임의의 질병 또는 장애 또는 BCMA가 구체적으로 발현되고 /되거나 BCMA가 치료를 위한 타겟이 되는 임의의 질병 또는 장애(본 명세서에서 교체적으로 "BCMA-관련 질병 또는 장애"로 언급됨)가 있다. BCMA 발현과 관련된 암은 다발성 골수종, 발덴스트롬 마크로 글로불린 혈증(Waldenstrom macroglobulinemia)뿐만 아니라 호지킨(Hodgkin's) 및 비-호지킨(non-Hodgkin's) 림프종과 같은 혈액암(hematologic malignancies)을 포함한다. BCMA에 대한 검토는 See Coquery et al., Crit Rev Immunol., 2012, 32(4):287-305를 참조한다. BCMA는 종양 세포 생존을 매개하는 데 연루되어 있기 때문에 암 치료의 잠재적 목표이다. BCMA-발현 다발성 골수종 세포의 항체-의존적 세포-매개 세포 독성을 촉진하는 억제성 항-BCMA 항체 SG1과 같은 항-BCMA 항체가 이미 기술되어 있다. See Ryan et al., Mol Cancer Ther., 2007, 6(11):3009-3018 및 International PCT Pub. WO2010/104949를 참조한다. 마우스 항-인간 BCMA 항체를 포함하는 키메라 항원 수용체 및 이러한 키메라 수용체를 발현하는 세포 또한 이전에 기술되었다. Carpenter et al., Clin Cancer Res., 2013, 19(8):2048-2060를 참조한다.
- [0416] 일부 실시예에서, BCMA와 관련된 질병 또는 장애는 B 세포-관련 장애이다. 일부 실시예에서, BCMA와 관련된 질병 또는 장애는 교모세포종, 림프종모양 육아종증(lymphomatoid granulomatosis), 이식후 림프세포증식질환(post-transplant lymphoproliferative disorder), 면역 조절 장애, 중쇄 질병(heavy-chain disease), 일차 또는 면역 세포 관련 아밀로이드증, 또는 의미불명(undetermined significance)의 단세포군감마글로불린병증(monoclonal gammopathy)으로부터의 하나 이상의 질병 또는 상태이다.
- [0417] 일부 실시예에서, BCMA와 관련된 질병 또는 장애는 자가면역질환 또는 장애이다. 이러한 자가 면역 질환 또는 장애는 전신 홍반 루푸스(SLE), 루푸스 콩팥염(lupus nephritis), 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease), 류마티스 관절염 (예를 들어, 청소년 류마티스 관절염), ANCA 관련 혈관염, 특발성 혈소판 감소증 자반증(ITP), 혈전성 혈소판 감소증 자반증(TTP), 자가 면역 저혈소판증(autoimmune thrombocytopenia), 샤가스 병(Chagas' disease), 그레이브스병(Grave's disease), 베게너 육아 종증, 결절성 다발성 동맥염(polyarteritis nodosa), 쇼그렌 증후군, 심상성천포창(pemphigus vulgaris), 피부경화증(scleroderma), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 건선(psoriasis), IgA 신병증(IgA nephropathy), IgM 다발 신경 병증(IgM polyneuropathies), 혈관염, 당뇨병(diabetes mellitus), 레이노 증후군(Reynaud's syndrome), 항 인지질 증후군(anti-phospholipid syndrome), 굿패스처 질병(Goodpasture's disease), 가와사키병(Kawasaki disease), 자가면역성용혈성빈혈(autoimmune hemolytic anemia), 중증 근무력증(myasthenia gravis) 또는 진행성 사구체 신염(progressive glomerulonephritis)을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0418] 특정 질병 및 상태에서, BCMA는 악성 세포 및 암에서 발현된다. 일부 실시예에서, 상기 암(예를 들어, BCMA-발현 암)은 B 세포 악성 종양(B cell malignancy)이다. 일부 실시예에서, 상기 암 (예를 들어, BCMA-발현 암)은 백혈병 (예를 들어, B 세포 백혈병), 림프종 (예를 들어, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종 등) 또는 골수종,

예를 들어, 다발성 골수종 (MM), 형장 세포 악성 종양(예를 들어, 형질 세포종)이다. 본원에서 고려되는 림프종은, 버킷 림프종 (예 : 풍토성 버킷 림프종 또는 산발성 버킷 림프종), 비-호지킨 림프종 (NHL), 호지킨 림프종, 발텐스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstrom macroglobulinemia), 소포림프종(follicular lymphoma), 작은 비-절단 세포 림프종(small non-cleaved cell lymphoma), 점막-관련 림프 조직 림프종(mucosa-associated lymphatic tissue lymphoma), 변연부 림프종(marginal zone lymphoma), 비장 림프종(splenic lymphoma), 결절 단핵구 B 세포 림프종(nodal monocytoid B cell lymphoma), 면역 아세포 림프종(immunoblastic lymphoma), 대 세포 림프종, 확산 혼합 세포 림프종(diffuse mixed cell lymphoma), 폐 B 세포 혈관 중심 림프종(pulmonary B cell angiocentric lymphoma), 소림프구 림프종, 원발성 종격동 B 세포 림프종(primary mediastinal B cell lymphoma), 림프형질세포성림프종(LPL) 또는 외투세포림프종(MCL)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 명세서에서 고려되는 백혈병에는 만성 림프구성 백혈병(CLL), 형질 세포 백혈병 또는 급성 림프구성 백혈병 (ALL)이 포함 되나, 이에 제한되지는 않는다. 또한 골수종, 예를 들어 다발성 골수종 (MM, 예를 들어 비-분비 다발성 골수종, 무증상 다발성 골수종(moldering multiple myeloma))이 고려된다. 혈장 세포종(plasmacytoma)을 포함하나 이에 제한되지 않는 혈장 세포 악성 종양이 본원에서 또한 고려된다. 치료 될 수 있는 BCMA(예를 들어, BCMA-발현 암)와 관련된 질병, 장애 또는 상태는, 신경 모세포종(neuroblastoma), 신장 세포 암종(renal cell carcinoma), 대장암(colon cancer), 결장암(col 또는 ectal cancer), 유방암, 편평상피세포암(epithelial squamous cell cancer), 흑색종(melanoma), 골수종(예를 들어, 다발성 골수종), 위암, 뇌암, 폐암, 췌장암, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 전립선암, 고환암, 갑상선암, 자궁암, 부신암 및 두경부암(head 및 neck cancer)을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0419] 일부 실시예에서, 상기 방법은 BCMA-관련 질병 또는 장애가 있거나, 의심되는, 또는 발병할 위험이 있는 대상체를 식별할 수 있다. 따라서, 상승된 BCMA 발현과 관련된 질병 또는 장애를 갖는 대상체를 식별하고, 임의의 항-BCMA 항체, 예를 들어 재조합 수용체 (예를 들어, CAR) 및/또는 재조합 수용체를 발현하는 조작된 세포와 같은, 항체 단편 및 이를 포함하는 단백질을 포함하는 제공된 BCMA-결합 분자로 치료하기 위해 이들을 선택하는 방법이 제공된다.

[0420] 예를 들어, 대상체는, BCMA-발현 암과 같은 상승된 BCMA 발현과 관련된 질병 또는 장애의 존재에 대해 스크리닝 될 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 예를 들어 종양과 같은 BCMA-관련 질병의 존재에 대한 스크리닝 또는 검출을 포함한다. 따라서, 일부 측면에서, 상승된 BCMA 발현과 관련된 질병 또는 장애를 갖는 것으로 의심되며, BCMA의 발현 수준에 대해 분석된 환자로부터 샘플을 얻을 수 있다. 일부 측면에서, BCMA-관련 질병 또는 장애에 대해 양성을 테스트하는 대상체는 본 방법에 의해 치료를 위해 선택될 수 있고, 치료학적 유효량의 BCMA-결합 분자(예를 들어, 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 단편), BCMA-결합 분자를 포함하는 재조합 수용체 (예를 들어, CAR), 본원에 기술된 재조합 수용체 또는 이의 약학적 조성물을 함유하는 세포가 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 예를 들어 상기 방법에 의한 치료 전, 동안 또는 후에 시간 경과에 따른 BCMA-발현 조직, 예를 들어 종양의 크기 또는 밀도를 모니터링하는데 사용할 수 있다.

[0421] 일부 실시예에서, 대상체는, 예를 들어 화학 요법, 방사선 및/또는 조혈 줄기 세포 이식(HSCT), 예를 들어 동종 이형 HSCT(allogenic HSCT)을 포함하는 BCMA-표적 키메라 수용체를 발현하는 다른 BCMA-특이적 항체 및/또는 세포, 및/또는 다른 요법으로의 치료 후 지속성 또는 재발성 질병을 앓는다. 일부 실시예에서, 상기 투여는 대상체가 다른 BCMA-표적화된 요법에 내성이 되었음에도 불구하고 대상체를 효과적으로 치료한다. 일부 실시예에서, 대상체는 재발하지 않았지만, 재발의 위험이 높은 것과 같이 재발의 위험이 있는 것으로 결정되고, 따라서 화합물 또는 조성물은 예를 들어 재발의 가능성을 감소 시키거나 예방하기 위해 예방적으로 투여된다.

[0422] 일부 실시예에서, 치료는 요법에 대한 대상체에 의한 면역 반응을 유도하지 않거나 및/또는 질병 또는 상태의 효과적인 치료를 방해하는 정도로 그러한 반응을 유도하지 않는다. 일부 측면에서, 면역 원성 및/또는 이식편 (graft) 대 숙주 반응의 정도는 상이하지만 비교 가능한 치료로 관찰된 것보다 적다. 예를 들어, 제공된 항-BCMA 항체를 포함하는 CAR을 발현하는 세포를 사용하는 입양 세포 요법의 경우, 일부 실시 양태에서 면역 원성의 정도는, 예를 들어 중첩 에피토프 및/또는 마우스 또는 원숭이 또는 토끼 또는 인간화된 항체와 같이 제공된 항체와 BCMA에 결합하기 위해 경쟁하는 것과 같이 유사한 것에 결합하는 상이한 항체를 포함하는 CAR에 비해 감소된다.

[0423] 일부 실시예에서, 방법은 입양 세포 요법을 포함하고, 이에 의해 BCMA-결합 분자(예를 들어, 항-BCMA 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR)를 포함하는 제공된 재조합 수용체를 발현하는 유전자 조작된 세포가 대상체에 투여된다. 이러한 투여는 BCMA-표적화된 방식으로 세포의 활성화(예를 들어, T 세포 활성화)를 촉진하여

질병 또는 장애의 세포가 파괴의 표적이 된다.

- [0424] 따라서, 제공된 방법 및 용도는 입양 세포 요법을 위한 방법 및 용도를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 세포, 세포를 포함하는 복수의 세포 조성물 또는 복수의 세포를, 예컨대 질병, 상태 또는 장애를 앓고 있거나, 위험이 있거나, 의심되는, 대상체, 조직 또는 세포로 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 세포, 집단 및 조성물은 예를 들어, 입양 T 세포 요법과 같은 입양 세포 요법을 통해 치료될 특정 질병 또는 상태를 갖는 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 세포 또는 조성물은 대상체, 예컨대 질병 또는 상태를 갖거나, 가질 위험이 있는 대상체에게 투여된다. 일부 측면에서, 상기 방법은 예를 들어, BCMA-발현 암에서 종양 부담을 감소 시킴으로써, 질병 또는 상태의 하나 이상의 증상을 치료, 예를 들어 개선한다.
- [0425] 입양 세포 요법을 위한 세포의 투여 방법은 공지되어 있으며 제공된 방법 및 조성물과 관련하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 입양 T 세포 요법 방법은 예를 들어 US Patent Application Publication No. 2003/0170238 to Gruenberg et al; US Patent No. 4,690,915 to Rosenberg; Rosenberg(2011) Nat Rev Clin Oncol. 8(10):577-85)에 설명되어 있다. 예를 들어, Themeli et al. (2013) Nat Biotechnol. 31(10): 928-933; Tsukahara et al. (2013) Biochem Biophys Res Commun 438(1): 84-9; Davila et al. (2013) PLoS ONE 8(4): e61338를 참조한다.
- [0426] 일부 실시예에서, 세포 요법, 예를 들어, 입양 세포 요법, 예를 들어, 입양 T 세포 요법은, 자가 전달에 의해 수행되며, 여기서 세포는 단리되고/거나 그렇지 않으면 세포 요법을 수용할 대상체로부터 또는 이러한 대상체로부터 유래된 샘플로부터 제조된다. 따라서, 일부 측면에서, 세포는, 치료를 필요로 하는 대상체, 예를 들어 환자로부터 유래되고, 단리 및 처리 후 세포는 동일한 대상체에게 투여된다.
- [0427] 일부 실시예에서, 세포 요법, 예를 들어, 입양 세포 요법, 예를 들어, 입양 T 세포 요법은 동종 이계 전이 (allogeneic transfer)에 의해 수행되며, 여기서 세포는 단리되고/되거나 그렇지 않으면 대상체 이외의, 예를 들어, 제 1 대상체와 같은 세포 요법을 받거나 궁극적으로받는 대상체로부터 제조된다. 이러한 실시예에서, 상기 세포는 이어서 동일한 종의 다른 대상체, 예를 들어 제 2 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 제 1 및 제 2 대상체는 유전적으로 동일하다. 일부 실시예에서, 제 1 및 제 2 대상체는 유전적으로 유사하다. 일부 실시예에서, 제 2 대상체는 제 1 대상과 동일한 HLA 클래스(HLA class) 또는 상위타입(supertype)을 발현한다.
- [0428] 일부 실시예에서, 세포, 세포 집단 또는 조성물이 투여되는 대상체는 인간과 같은 영장류이다. 일부 실시예에서, 세포, 세포 집단 또는 조성물이 투여되는 대상체는 비인간 영장류이다. 일부 구체 예에서, 비인간 영장류는 원숭이 (예를 들어, 시노몰구스 원숭이) 또는 유인원(ape)이다. 상기 대상체는 수컷 또는 암컷일 수 있으며, 유아, 소아, 청소년, 성인 및 노인 대상체를 포함한 임의의 적합한 연령일 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 대상체는 설치류 (예를 들어, 마우스, 랫트 등)와 같은 비영장류 포유 동물이다. 일부 예에서, 환자 또는 대상체는 질병, 입양 세포 요법 및/또는 사이토카인 방출 증후군 (CRS)과 같은 독성 결과의 평가를 위한 검증된 동물 모델이다.
- [0429] BCMA-결합 분자, 예컨대 항체, 항체를 포함하는 재조합 수용체 (예를 들어, CARs) 및 이를 발현하는 세포는, 임의의 적합한 수단, 예를 들어 주사, 예를 들어 정맥 내 또는 피하 주사, 안내 주사, 눈 주위 주사, 망막하 주사, 유리체내 주사, 사이막경유의(trans-septal) 주사, 공막밑(subscleral) 주사, 맥락막내(intrachoidal) 주사, 카전안방내의(intracameral) 주사, 결막하 주사, 결막하 주사, 서브테논 주사(sub-Tenon's injection), 안구 후부의 주사(retrobulbar injection), 안구주위 주사(peribulbar injection) 또는 후경수 전달(posterio 또는 juxtasccleral delivery)에 의해 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 이들은 비경구, 폐내 및 비강 내, 및 국소 치료를 위해 필요한 경우 병변 내 투여에 의해 투여된다. 비경구 주입에는 근육 내, 정맥 내, 동맥 내, 복막 내, 두개 내(intracranial), 흉강 내(intrath 또는 acic) 또는 피하 투여가 포함된다. 복용 및 투여는 부분적으로 투여가 일시적인지(brief) 또는 만성적인지에 의존할 수 있다. 다양한 투여 스케줄은 다양한 시점에 걸친 단일 또는 다중 투여, 일시 투여(bolus administration) 및 펄스 주입(pulse infusion)을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0430] 질병의 예방 또는 치료를 위한 결합 분자, 재조합 수용체 또는 세포의 적절한 투여량은, 치료될 질병의 유형, 결합 분자 또는 재조합 수용체의 유형, 질병의 중증도 및 경과, 결합 분자 또는 재조합 수용체가 예방 또는 치료 목적으로 투여되는지 여부, 이전 요법, 환자의 임상 이력 및 결합 분자에 대한 반응, 재조합 수용체 또는 세포, 및 주치의의 재량에 따라 달라질 수 있다. 조성물 및 분자 및 세포는 일부 실시예에서, 한 번에 또는 일련의 치료에 걸쳐 환자에게 적합하게 투여된다.

- [0431] 질병의 유형 및 중증도에 따라, 결합 분자 (예를 들어, 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 단편) 또는 재조합 수용체의 용량은 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 15 mg/kg (예를 들어, 0.1 mg/kg ~10 mg/kg), 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 100 mg/kg , 약 0.05 mg/kg 내지 약 10 mg/kg , 약 0.5 mg/kg , 약 2.0 mg/kg , 약 4.0 mg/kg 또는 약 10 mg/kg 을 포함할 수 있다. 다중 용량은 간헐적으로, 예를 들어 매주 또는 3 주마다 투여될 수 있다. 초기에 더 높은 부하량 (loading dose)에 이어 하나 이상의 더 낮은 용량이 투여될 수 있다.
- [0432] 특정 실시예에서, 결합 분자 또는 재조합 수용체를 포함하는 유전자 조작된 세포와 관련하여, 대상체에게 체중 킬로그램 당 약 100만 내지 약 1000억 개의 세포 범위 및/또는 그 양의 세포, 예를 들어, 약 100만 내지 약 500억 개의 세포 (예를 들어, 약 500만 개의 세포, 약 2500만 개의 세포, 약 5억 개의 세포, 약 10억 개의 세포, 약 50억 개의 세포, 약 200억 개의 세포, 약 300억 개의 세포, 약 400억 개의 세포 또는 상기 값 중 임의의 2개에 의해 정의된 범위) 약 1 천만 내지 1천억 개의 세포 (예를 들어, 약 2 천만 개의 세포, 약 3 천만 개의 세포, 약 4천만 개의 세포, 약 6천만 개의 세포, 약 7천만 개의 세포, 약 8천만 개의 세포, 약 9천만 세포, 약 100억개의 세포, 250억개의 세포, 500억개의 세포, 약 750억개의 세포, 약 900억개의 세포 또는 상기 값 중 임의의 2개에 의해 정의된 범위) 및 약 1억 내지 약 500억 개의 세포 (예를 들어, 약 1억 2천만 개의 세포, 약 2억 5천만 개의 세포, 약 3억 5천만 개의 세포, 약 4억 5천만 개의 세포, 약 6억 5천만 개의 세포, 약 8억 개의 세포, 약 9억 개의 세포, 약 30억 개의 세포, 약 300억 개의 세포, 약 450억 개의 세포) 또는 이들 범위 사이 및/또는 체중 킬로그램 당 임의의 값으로 투여된다. 또한, 투여량은 질병 또는 장애 및/또는 환자 및/또는 다른 치료에 특정한 속성에 따라 달라질 수 있다.
- [0433] 일부 실시예에서, 예를 들어 대상체가 인간인 경우, 용량은 약 1×10^8 미만의 총 재조합 수용체 (예를 들어, CAR)-발현 세포, T 세포 또는 말초 혈액 단핵 세포(PBMCs)를 포함하고, 예를 들어, 약 1×10^6 내지 1×10^8 범위의 이러한 세포, 예컨대 2×10^6 , 5×10^6 , 1×10^7 , 5×10^7 , 또는 1×10^8 또는 전체 이러한 세포, 또는 전술한 값 중 임의의 두 값 사이의 범위이다.
- [0434] 일부 측면에서, 용량의 크기는 하나 이상의 기준, 예를 들어 이전 치료에 대한 대상체의 반응, 예를 들어 화학 요법, 대상체에서의 질병 부담, 예를 들어 종양 부하, 부피, 크기, 또는 정도, 범위, 유형, 전이의 유형, 단계 및/또는 가능성, 독성 결과를 발생시키는 대상체의 발생률, 예를 들어 CRS, 대식세포 활성화 증후군, 종양 용해 증후군, 신경 독성 및/또는 세포에 대한 숙주 면역 반응 및/또는 투여되는 재조합수용체에 따라 결정된다.
- [0435] 일부 측면에서, 용량의 크기는 질병의 부담 또는 대상체의 상태에 의해 결정된다. 예를 들어, 일부 측면에서, 용량으로 투여된 세포의 수는 세포 용량의 개시 투여 직전에 대상체에 존재하는 종양 부담에 기초하여 결정된다. 일부 실시예에서, 제 1 및/또는 후속 용량의 크기는 질병 부담과 반비례한다. 일부 측면에서, 큰 질병 부담과 관련하여, 대상체에게 적은 수의 세포가 투여된다. 다른 실시예에서, 더 낮은 질병 부담과 관련하여, 대상체에게 더 많은 수의 세포가 투여된다.
- [0436] 일부 실시예에서, 세포, 결합 분자 또는 재조합 수용체는, 다른 치료제, 예컨대 다른 항체 또는 조작된 세포 또는 수용체 또는 섹션 I.C 또는 III.B.에 기재된 것과 같은 세포 독성제 또는 치료제와 같은 작용제와 같은 또 다른 치료의 개입과 동시에 또는 순차적으로, 임의의 순서로 조합 치료의 일부로서 투여된다.
- [0437] 일부 실시예에서 세포, 결합 분자 및/또는 재조합 수용체는 하나 이상의 추가 치료제와 함께 또는 다른 치료적 개입과 관련하여 동시에 또는 어떤 순서로든 순차적으로 투여된다. 일부 실시예에서, 세포는 세포 집단이 하나 이상의 추가 치료제의 효과를 향상시키도록 충분히 근접한 시간에 다른 요법과 공동 투여되며, 또는 그 반대의 경우도 마찬가지이다. 일부 실시예에서, 세포, 결합 분자 및/또는 재조합 수용체는 하나 이상의 추가 치료제 전에 투여된다. 일부 실시예에서, 세포, 결합 분자 및/또는 재조합 수용체는 하나 이상의 추가 치료제 이후에 투여된다.
- [0438] 세포가 포유 동물(예를 들어, 인간)에게 투여되면, 일부 측면에서 조작된 세포 집단 및/또는 항체의 생물학적 활성은 다수의 공지된 방법 중 어느 하나에 의해 측정된다. 평가를 위한 파라미터는, 생체 내, 예를 들어 영상화, 또는 생체 외, 예를 들어 ELISA 또는 유세포 분석(flow cytometry)에 의해 조작된 또는 천연 T 세포 또는 다른 면역 세포의 항원에 대한 특이적 결합을 포함한다. 특정 실시예에서, 조작된 세포가 표적 세포를 파괴하는 능력은 예를 들어 Kochenderfer et al., J. Immunotherapy, 32(7): 689-702 (2009), 및 Herman et al. J. Immunological Methods, 285(1): 25-40 (2004)에 기재된 세포 독성 분석과 같은 당 업계에 공지된 임의의 적합한 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 특정 실시예에서, 세포의 생물학적 활성은 또한, CD 107a, IFN γ IL-2 및 TNF와 같은 특정 사이토 카인의 발현 및/또는 분비를 분석함으로써 측정될 수 있다. 일부 측면에서, 생물학

적 활성은 종양 부담 또는 부하 감소와 같은 임상 결과를 평가함으로써 측정된다.

[0439] 특정 실시예에서, 조작된 세포는 여러가지 방식으로 변형되어, 그의 치료적 또는 예방적 효능이 증가된다. 예를 들어, 일부 실시예에서 집단에 의해 발현된, 조작된 CAR 또는 TCR은, 링커를 통해 표적 부분에 직접 또는 간접적으로 접합된다. 표적 부분에 대한 접합 화합물, 예를 들어 CAR 또는 TCR의 실시는 당 업계에 공지되어있다. 예를 들어, Wadwa et al., J. Drug Targeting, 3(2):111 (1995), 및 미국 특허 5,087,616을 참조한다.

[0440] B. 조합 요법

[0441] 또한, 항-BCMA 항체, 예를 들어, 항체 단편, 재조합 수용체 (예를 들어, CARs)와 같은 것을 포함하는 단백질, 재조합 수용체를 발현하는 조작된 세포(예를 들어, CARs), 수용체를 발현하는 복수의 조작된 세포 및/또는 이와 동일한 것으로 구성된 조성물을 포함하는 BCMA-결합 분자의 치료 및 예방적 용도와 같은 투여 및 용도를 포함하는 병용 요법의 방법이 제공된다.

[0442] 일부 실시예에서, 본원에 기재된 BCMA-결합 분자 (예를 들어, 항체), 면역 접합체, 재조합 수용체 (예를 들어, 키메라 항원 수용체) 및/또는 상기 분자를 발현하는 조작된 세포(예를 들어, 재조합 수용체)는 임의의 순서로, 하나 이상의 추가 치료 개입과 동시에, 순차적으로 또는 간헐적으로와 같이 조합 치료의 부분 또는 조합 요법으로 투여된다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 추가의 치료적 개입은, 예를 들어 항체, 조작된 세포, 수용체 및/또는 작용제, 예컨대 재조합 수용체를 발현하는 세포 및/또는 세포 독성 또는 치료 작용제, 예를 들어, 화학요법제를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 조합 요법은 하나 이상의 추가 작용제, 요법 및/또는 치료제, 예를 들어 본원에 기재된 임의의 추가 작용제, 요법 및/또는 치료제의 투여를 포함한다. 일부 실시예에서, 조합 요법은 면역 조절제, 면역 체크포인트 억제제, 아데노신 경로 또는 아데노신 수용체 길항제(antagonist) 또는 작용제(agonist) 및 키나아제 억제제와 같은 치료 또는 요법을 위한 하나 이상의 추가 작용제의 투여를 포함한다. 일부 실시예에서, 병용 치료 또는 병용 요법은 외과 치료, 이식 및/또는 방사선 치료와 같은 추가 치료를 포함한다. 또한 결합 분자 (예를 들어, BCMA-결합 분자), 재조합 수용체, 본원에 기재된 세포 및/또는 조성물의 투여 및 하나 이상의 추가 치료적 개입을 포함하는 조합 치료 또는 조합 요법의 방법이 제공된다.

[0443] 일부 실시예에서, 병용 치료 또는 병용 요법을 위한 추가의 작용제는 결합 분자, 재조합 수용체, 세포 및/또는 조성물의 치료 효과의 효능 및/또는 안전성을 향상, 증진 및/또는 촉진시킨다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 투여된 세포, 예를 들어 결합 분자 또는 재조합 수용체를 발현하는 세포의 효능, 생존 또는 지속성을 향상시키거나 개선시킨다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 단백질 포스파타제 억제제(protein phosphatase inhibitor), 키나제 억제제, 사이토카인, 면역조절제(immunomodulator) 또는 조절성 T(Treg) 세포의 수준 또는 활성을 감소시키는 작용제 중에서 선택된다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 투여된 결합 분자, 재조합 수용체, 세포 및/또는 조성물의 부작용을 감소시키거나 개선시킴으로써 안전성을 향상시킨다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 동일한 질병, 병태 또는 동반 질병(comorbidity)을 치료할 수 있다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 결합 분자, 재조합 수용체, 세포 및/또는 조성물, 예를 들어 CAR-발현 세포의 투여와 관련된 하나 이상의 독성, 악영향 또는 부작용을 개선, 감소 또는 제거할 수 있다.

[0444] 일부 실시예에서, 추가 요법, 치료 또는 작용제는 화학 요법, 방사선 요법, 수술, 이식, 입양 세포 요법, 항체, 세포 독성제, 화학요법제, 사이토카인, 성장 억제제, 항-호르몬제, 키나아제 억제제, 항-혈관 형성제(anti-angiogenic agents), 심장 보호제(cardioprotectants), 면역 자극제, 면역 억제제, 면역 체크포인트 억제제, 항생제, 혈관 신생 억제제, 대사 조절제 또는 다른 치료제 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 단백질, 펩티드, 핵산, 소분자 작용제, 세포, 독소, 지질, 탄수화물 또는 이들의 조합, 또는 임의의 다른 유형의 치료제, 예를 들어 방사능이다. 일부 실시 양태에서, 추가 요법, 작용제 또는 치료는 CAR, 키나제 억제제, 면역 체크 포인트 억제제, mTOR 경로 억제제, 면역 억제제, 면역 조절제, 항체, 면역 제거제(immunoablative agents), 항체 및/또는 그의 항원 결합 단편과 같은 재조합 수용체를 발현하는 세포의 수술, 화학 요법, 방사선 요법, 이식, 투여, 항체 접합체, 기타 항체 요법, 세포 독소, 스테로이드, 사이토카인, 펩타이드 백신, 호르몬 요법, 항대사제, 대사 조절제, 칼슘 의존성 포스파타제 칼시뉴린 또는 p70S6 키나아제 FK506)를 억제하는 약물 또는 p70S6 키나아제, 알킬화제(alkylating agents), 안트라 사이클린(anthracyclines), 빈카 알칼로이드(vinca alkaloids), 프로 테아좀 억제제, G1TR 작용제, 단백질 티로신 포스파타제 억제제, 단백질 키나아제 억제제, 온콜리틱 바이러스(oncolytic virus) 및/또는 다른 유형의 면역 요법을 포함한다. 일부 실시예에서, 추가 작용제 또는 치료는 골수 이식, 화학요법제 예컨대 플루다라빈(fludarabine), 외부-빔 방사선 요법(XRT), 시클로포스파미드(cyclophosphamide)를 사용한 T 세포 절제 요법 및/또는 항체 요법이다.

[0445] 일부 실시예에서, 세포, 결합 분자 (예를 들어, BCMA-결합 분자), 재조합 수용체 및/또는 조성물, 예를 들어

CAR-발현 세포는 다른 조작된 세포, 예를 들어 다른 CAR-발현 세포와 조합하여 투여된다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 키나아제 억제제, 예를 들어 브루톤 티로신 키나제 (Btk)의 억제제, 예를 들어 이브루티닙 (ibrutinib)이다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 아데노신 경로 또는 아데노신 수용체 길항제 또는 작용제이다. 일부 구체 예에서, 추가 작용제는 탈리도마이드(thalidomide) 또는 탈리도마이드 유도체 (예를 들어, 레날리도마이드(lenalidomide))와 같은 면역 조절제이다. 일부 실시예에서, 추가 요법, 작용제 또는 치료제는 세포 독성 또는 화학요법제, 생물학적 요법 (예를 들어, 항체, 예를 들어, 단일클론성항체 또는 세포 요법), 또는 억제제(예를 들어, 키나아제 억제제)이다.

[0446] 일부 실시예에서, 화학요법제(경우에 따라서 세포독성제로 지칭됨)가 병변을 방해하기 위해 대상체에게 투여된다. 특정 실시 양태에서, 병변은 종양이다. 특정 실시 양태에서, 병변은 암성이다. 특정 실시예에서, 화학요법제는 암과 같은 과증식성(hyperproliferative) 장애의 치료, 예방 또는 개선에 효과적인 것으로 당업자에게 공지된 임의의 작용제이다. 화학요법제는 소분자, 합성 약물, 펩티드, 폴리펩티드, 단백질, 핵산(예를 들어, 생물학적 활성 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드를 암호화하는 안티센스 뉴클레오티드 서열, 삼중 나선 및 뉴클레오티드 서열을 포함하나 이에 제한되지 않는 DNA 및 RNA 폴리뉴클레오티드), 항체, 합성 또는 천연 무기 분자, 모방 작용제 및 합성 또는 천연 유기 분자를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 실시예에서, 화학요법제는 알킬화제, 안트라사이클린(anthracyclines), 세포 골격 파괴제(cytoskeletal disrupt 또는 s)(타산), 에포틸론(epothilones), 히스톤탈아세틸화효소 억제제(histone deacetylase inhibit 또는 s), 국소이성질화효소 억제제(topoisomerase inhibitors), 국소이성질화효소 II 억제제(topoisomerase II inhibitors), 키나아제 억제제, 뉴클레오티드 유사체 및 전구체 유사체, 펩티드 항생제, 백금계 작용제(platinum-based agents) 및 빈카 알칼로이드(vinca alkaloids) 및 유도체를 포함한다.

[0447] 특정 실시예에서, 병변은 생체 내 유전자 조작된 세포를 조절하기 위해 화학요법제를 투여함으로써 파괴된다. 화학요법제는 아바렐릭스, 알데스류킨(aldeisleukin), 알렘투주맙(alemtuzumab), 알리트레티노인(alitretinoin), 알로 푸리놀(allopurinol), 알트레타민, 아미포스틴(amifostine), 아나스트로졸(anastrozole), 삼산화비소(arsenic trioxide), 아스파라기나제(asparaginase), BCG 라이브(BCG live), 베바시주맙(bevacizumab), 벅사로텐(bexarotene), 블레오마이신, 보르테조밐(b 또는 tezomib), 부설판(busulfan), 칼루스테론(calusterone), 캄프토테신(camptothecin), 카페시타빈(capecitabine), 카보플라틴(carboplatin), 카무스틴(carmustine), 셀레코시브(celecoxib), 세툽시맙(cetuximab), 클로람부실(chl 또는 ambucil), 시나칼세트(cinacalcet), 시스플라틴(cisplatin), 클라드리빈(ladribine), 시클로포스파 미드(cyclophosphamide), 시타라빈(cytarabine), 다카바진(dacarbazine), 닥티노마이신(dactinomycin), 다베포에틴 알파(darbepoetin alfa), 다우노루비신(daun 또는 ubicin), 데닐류킨 디티톡스(denileukin diftitox), 텍스라족산(dexrazoxane), 도세탁셀(docetaxel), 독소루비신(dox 또는 ubicin), 드로모스타놀론(dromostanolone), 엘리엇 B 용액(Elliott's B solution), 에피루비신(epirubicin), 에포에틴 알파(epoetin alfa), 에스트라무스틴(estramustine), 에토포시드(etoposide), 엑 세메스탄(exemestane), 필그라스티ם(filgrastim), 플록스우리딘(floxuridine), 플루다라빈(fludarabine), 플루오로우라실(fluorouracil), 플베스트란트(fulvestrant), 겐시타빈(gemcitabine), 겐투주맙 오조가마이신(gemtuzumab ozogamicin), 게피티닙(gefitinib), 고세렐린(goserelin), 하이드록시우레아(hydroxyurea), 이브리투모맙티우세탄(ibritumomab tiuxetan), 아이다루비신(idarubicin), 이포스파마드(ifosfamide), 이매티닙(imatinib), 인터페론 알파-2a(interferon alfa-2a), 인터페론 알파-2b(interferon alfa-2b), 이리노테칸(irinotecan), 레트로졸(letrozole), 류코보린(leucovorin), 레바미졸(levamisole), 로무스틴(lomustine), 메클로레타 민(meclorothamine), 메게스테롤(megestrol), 멜팔란(melphalan), 메르캅토프린(mercaptapurine), 메스나(mesna), 메토크렉세이트(methotrexate), 메톡살렌(methoxsalen), 메틸프레드니솔론(methylprednisolone), 미토마이신 C(mitomycin C), 미토탄(mitotane), 미토산트론(mitoxantrone), 난드롤론(n 및 rolone), 노페투모맙(nofetumomab), 오블리머센(oblimersen), 오프렐베킨(oprelvekin), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 파클리탁셀(paclitaxel), 파미드로네이트(pamidronate), 페가데마제(pegademase), 페그아스파라기나제(pegaspargase), 페그필그라스티ם(pegfilgrastim), 페메트렉시드(pemetrexed), 펜토스타틴(pentostatin), 피포브로만(pipobroman), 플리카마이신(plicamycin), 폴리페프로산(polifeprosan), 포피머(porfimer), 프로카바진(procarbazine), 퀴나크린(quinacrine), 라스부리카제(rasburicase), 리툽시맙(rituximab), 살그라모스티ם(sargramostim), 스트렙토조신(streptozocin), 활석(talc), 타목시펜(tamoxifen), 타세바(tarceva), 테모졸로마이드(temozolomide), 테니포시드(teniposide), 테스토락톤(testolactone), 티오구아닌(thioguanine), 티오테파(thiotepa), 토포테칸(topotecan), 토레미펜(t 또는 emifene), 토시투모맙(tositumomab), 트라스투주맙(trastuzumab), 트레티노인(tretinoin), 우라실 머스타드(uracil mustard), 발루비신(valrubicin), 빈블라스틴(vinblastine), 빈크리스틴(vincristine), 비노렐빈(vinorelbine), 줄레드로네이

트(zoledronate)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0448] 일부 구체 예에서, 예시적인 화학요법제는 안트라사이클린 (예를 들어, 리포솜 독소루비신과 같은 독소루비신); 빈카알카로이드(예를 들어, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈); 알킬화제 (예를 들어, 시클로포스파미드, 데카르바진, 펠팔란, 이포스파미드, 테모졸로마이드); 면역세포항체 (예를 들어, 알렘투주맵, 켄투주맵, 리톡시맵, 토시투모맵); 항대사제 (예컨대, 엽산 길항제, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 플루타라빈과 같은 아데노신 데아미나제 억제제 포함); TNFR 글루코코르티코이드 유도 TNFR 관련 단백질 (GITR) 작용제; 프로테아좀 억제제 (예를 들어, 아클라시노마이신 A, 글리오독신 또는 보르테조밋); 탈리도마이드 또는 탈리도마이드 유도체 (예를 들어, 레날리도마이드)와 같은 면역 조절을 포함한다.

[0449] 일부 실시예에서, 추가 요법 또는 치료는 세포 요법, 예를 들어, 입양 세포 요법이다. 일부 실시예에서, 추가 요법은 조작된 세포, 예를 들어 추가 CAR-발현 세포의 투여를 포함한다. 일부 실시예에서, 추가의 조작된 세포는 본원에 제공된 조작된 세포, 예를 들어 항-BCMA CAR- 발현 세포와 동일하거나 상이한 재조합 수용체를 발현하는 CAR-발현 세포이다. 일부 실시예에서, 추가의 조작된 세포상에서 발현된 재조합 수용체, 예를 들어 CAR은 상이한 항원 및/또는 에피토프를 인식한다. 일부 실시예에서, 추가 조작된 세포상에서 발현된 재조합 수용체, 예를 들어 CAR은 본원에 기재된 재조합 수용체, 예를 들어 BCMA와 동일한 항원의 상이한 에피토프를 인식한다. 일부 실시예에서, 추가의 조작된 세포상에서 발현된 재조합 수용체, 예를 들어 CAR은 상이한 항원, 예를 들어 상이한 종양 항원 또는 항원의 조합을 인식한다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 추가 조작된 세포상에서 발현된 재조합 수용체, 예를 들어 CAR은 초기 계통 마커(early lineage markers), 예를 들어 암 줄기 세포를 발현하는 암 세포를 표적화하고, 다른 CAR-발현 세포는 이후 계통 마커(later lineage markers)를 발현하는 암 세포를 표적화한다. 이러한 실시예에서, 추가의 조작된 세포는 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 투여(예를 들어, 주입) 전, 동시에 또는 후에 투여된다. 일부 실시예에서, 추가의 조작된 세포는 동종 이형 CAR(allogeneic CAR)을 발현한다.

[0450] 일부 실시예에서, 하나 이상의 CAR 분자의 구성은 1 차 세포 내 신호 전달 도메인(signaling domains) 및 2 개 이상, 예를 들어 2, 3, 4 또는 5 개 또는 이상의 공동 자극 신호 전달 도메인(signaling domains)을 포함한다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 CAR 분자는 동일하거나 상이한 1 차 세포 내 신호 전달 도메인, 동일하거나 상이한 공동 자극 신호 전달 도메인, 또는 동일한 수 또는 상이한 수의 공동 자극 신호 전달 도메인을 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 CAR 분자는 스플릿 CAR(split CAR)로서 구성 될 수 있고, 여기서 CAR 분자 중 하나는 항원 결합 도메인 및 공동자극 도메인 (예를 들어, 4-1BB)을 포함하고, 다른 CAR 분자는 항원 결합 도메인 및 1 차 세포 내 신호 전달 도메인 (예를 들어, CD3 zeta)을 포함한다.

[0451] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 임의의 다중특이적 결합분자 및/또는 본원에 기재된 하나 이상의 결합 분자를 발현하도록 조작된 세포 및/또는 추가의 결합 분자, 예를 들어 재조합 수용체 예를 들어, 다른 항원을 표적으로 하는 CAR을 발현하도록 조작된 세포이다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 본원, 예를 들어 I.C. 섹션에 기재된 임의의 세포 또는 복수의 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 상이한 에피토프 및/또는 항원, 예를 들어 질병 또는 상태와 관련된 상이한 항원을 표적으로하는 재조합 수용체, 예를 들어 CAR을 발현하도록 조작된 세포이다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는, 다발성 골수종, 예를 들어 CD38, CD138, CS-1, BAFF-R, TACI 및/또는 FcRH5에서 발현된 제 2 또는 추가 항원을 표적으로하는 재조합 수용체, 예를 들어 CAR을 발현하도록 조작된 세포이다.

[0452] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 면역 조절제이다. 일부 실시예에서, 조합 요법은, 예를 들어 면역 억제 신호를 억제하거나 면역 자극 신호를 강화함으로써, 투여된 조작된 세포로부터의 항-종양 면역 반응과 같은 항-종양 면역 반응을 자극, 증폭 및/또는 향상시킬 수 있는 면역조절제를 포함한다. 일부 실시예에서, 면역 조절제는 펩티드, 단백질이거나 소분자이다. 일부 실시예에서, 단백질은 융합 단백질 또는 재조합 단백질 일 수 있다. 일부 실시예에서, 면역 조절제는 면역 세포, 예컨대 T 세포, B 세포 또는 항원-제시 세포에서 발현된 세포 표면 수용체와 같은 면역학적 표적에 결합한다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 면역 조절제는 항체 또는 항원-결합 항체 단편, 융합 단백질, 소분자 또는 폴리펩티드이다. 일부 실시예에서, 결합 분자, 재조합 수용체, 세포 및/또는 조성물은 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 예컨대 단일 클론 항체인 추가 작용제와 조합하여 투여된다.

[0453] 일부 실시예에서, 면역 조절제는 면역 체크 포인트 경로의 성분을 차단, 억제 또는 대응한다. 면역계는 자기-내성을 유지하고 면역 반응을 조절하는데 관여하는 다수의 억제 경로를 갖는다. 종양은 특정 면역 체크 포인트 경로를, 특히 종양 항원에 특이적인 T 세포(Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12:252-264), 예를 들어 CAR-발현 세포와 같은 조작된 세포에 대한 면역 저항의 주요 메커니즘으로 사용할 수 있다. 많은 이러한 면역 체크

포인트는 리간드-수용체 상호 작용에 의해 개시되기 때문에, 리간드 및 / 또는 이들의 수용체에 대한 항체에 의해 쉽게 차단될 수 있다.

[0454] 따라서, 소분자, 핵산 억제제 (예를 들어, RNAi) 또는 항체 분자와 같은 면역 체크 포인트 경로를 차단하는 길항 분자(antagonistic molecules)에 의한 요법은 암 및 다른 질병에 대한 면역 요법의 유망한 수단이 되고 있다. 대다수의 항암제와 대조적으로, 체크 포인트 억제제는 면역계의 내인성 항종양 활성을 향상시키기 위해, 반드시 종양 세포를 직접 표적화하는 것이 아니라 림프구 수용체 또는 그의 리간드를 표적화한다.

[0455] 본원에 사용된 용어 "면역 체크 포인트 억제제"는 하나 이상의 체크 포인트 단백질을 전체적으로 또는 부분적으로 감소, 억제, 방해 또는 조절하는 분자를 지칭한다. 체크 포인트 단백질은 T-세포 활성화 또는 기능을 조절한다. 이들 단백질은 T-세포 반응의 공동 자극 또는 억제 상호작용을 담당한다. 면역 체크 포인트 단백질은 자기 내성과 생리적 면역 반응의 지속 시간 및 진폭을 조절하고 유지한다. 일부 실시예에서, 대상체는 본원에 기재된 임의의 것과 같은 질병 또는 상태, 예를 들어 암에 대해, 면역 반응, 예를 들어 본원에 제공된 결합 분자(예를 들어, BCMA-결합 분자), 재조합 수용체, 세포 및/또는 조성물에 의해 영향을 받는 면역 반응을 향상시키거나 증진시킬 수 있는 추가 작용제를 투여받을 수 있다.

[0456] 면역 체크 포인트 억제제는 면역계의 억제 경로를 통계적으로 유의한 방식으로 차단 또는 억제하는 임의의 작용제를 포함한다. 이러한 억제제는 면역 체크 포인트 수용체, 리간드 및/또는 수용체-리간드 상호 작용에 결합하고 차단하거나 억제하는 소분자 억제제를 포함하거나 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 특정 수용체의 조절, 향상 및/또는 자극은 면역 체크 포인트 경로 성분을 극복할 수 있다. 차단, 억제, 조절, 향상 및 / 또는 자극을 표적으로 할 수 있는 예시적인 면역 체크 포인트 분자는 PD-1 (CD279), PD-L1 (CD274, B7-H1), PDL2 (CD273, B7-DC), CTLA-4, LAG-3 (CD223), TIM-3, 4-1BB (CD137), 4-1BBL (CD137L), GITR (TNFRSF18, AITR), CD40, OX40 (CD134, TNFRSF4), CXCR2, 종양 관련 항원 (TAA), B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, B7H3, B7H4, VISTA, KIR, 2B4 (CD2 패밀리의 분자에 속하고 모든 NK, γ δ 및 메모리 CD8+ (α β T 세포에서 발현됨), CD160 (BY55라고도 함), CGEN-15049, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 또는 CD270), KIR, A2aR, MHC class I, MHC class II, GAL9, 아테노신, 및 변형 성장 인자 수용체 (TGFR; 예를 들어, TGFR beta)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 면역 체크 포인트 억제제는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 임의의 상기 분자 중 하나 이상의 활성화에 결합하고 이를 차단하거나 억제 및/또는 향상시키거나 자극하는 다른 결합 단백질을 포함한다.

[0457] 예시적인 면역 체크 포인트 억제제는 트레멜리무맙(CTLA-4 차단 항체, 티시리무맙(ticilimumab)으로도 알려짐, CP-675,206), 항-OX40, PD-L1 단일클론 항체(Anti-B7-H1; MEDI4736), MK-3475 (PD -1 차단제), 니볼루맙 (항-PD-1 항체), CT-011 (항-PD-1 항체), BY55 단일클론 항체, AMP224(항-PD-L1 항체), BMS-936559(항-PD-L1 항체), MPLDL3280A(항-PD-L1 항체), MSB0010718C (항-PD-L1 항체) 및 이필리무맙 (항-CTLA-4 항체, 일명 Yervoy® MDX-010 및 MDX-101)를 포함한다. 면역 조절 항체의 예로는 다클리주맙(Zenapax), 베바시주맙(Avastin® 바실리시맙(Basiliximab), 이필리무맙(Ipilimumab), 니볼루맙(Nivolumab), 펌브로리주맙(pembrolizumab), MPDL3280A, 피딜리주맙(CT-011), MK-3475, BMS-936559, MPDL3280A(Atezolizumab), 트레멜리무맙(tremelimumab), IMP321, BMS-986016, LAG525, 우레루맙(urelumab), PF-05082566, TRX518, MK-4166, 다세투주맙(SGN-40), 루카투무맙(HCD122), SEA-CD40, CP-870, CP-893, MEDI6469, MEDI6383, MOXR0916, AMP-224, MSB0010718C(Avelumab), MEDI4736, PDR001, rHlgM12B7, 울로쿠플루맙(Ulocuplumab), BKT140, 발리루맙(CDX-1127), ARGX-110, MGA271, 텔리루맙(BMS-986015, IPH2101), IPH2201, ARGX-115, Emactuzumab, CC-90002 및 MNRP1685A 또는 이의 항체-결합 단편이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 다른 예시적인 면역조절제는, 예를 들어, 아푸투주맙 (Roche®에서 이용 가능); 페그필그라스티뮌(Neulasta® 레날리도마이드 (CC-5013, Revlimid® 탈리도마이드 (Thalomid®) 액티미드(CC4047); 및 IRX-2 (인터루킨 1, 인터루킨 2, 및 인터페론 감마, CAS 951209-71-5를 포함하는 인간 사이토카인의 혼합물, IRX Therapeutics에서 이용 가능)이 포함된다.

[0458] 프로그램된 세포 사멸 1(PD-1)은 B 세포, NK 세포 및 T 세포에서 발현되는 면역 체크 포인트 단백질이다 (Shinohara et al., 1995, Genomics 23:704-6; Blank et al., 2007, Cancer Immunol Immunother 56:739-45; Finger et al., 1997, Gene 197:177-87; Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12:252-264). PD-1의 주요 역할은 감염에 대한 반응으로 염증 동안 말초 조직에서 T 세포의 활성을 제한할뿐만 아니라 자가 면역을 제한하는 것이다. PD-1 발현은 활성화된 T 세포에서 유도되고, 내인성 리간드 중 하나에 PD-1의 결합은 자극성 키나아제를 억제함으로써 T-세포 활성화를 억제하는 작용을 한다. PD-1은 또한 TCR "정지 신호"를 억제하는 작용을 한다. PD-1은 Treg 세포상에서 고도로 발현되고 리간드의 존재 하에서 그들의 증식을 증가시킬 수 있다 (Pardoll

(2012) Nature Reviews Cancer 12:252-264). 항-PD 1 항체는 흑색종, 비-소-세포 폐암, 방광암, 전립선암, 결장 직장암, 두경부암, 삼중-음성 유방암, 백혈병, 림프종 및 신장세포암의 치료에 사용되어왔다(Topalian et al., 2012, N Engl J Med 366:2443-54; Lipson et al., 2013, Clin Cancer Res 19:462-8; Berger et al., 2008, Clin Cancer Res 14:3044-51; Gildener-Leapman et al., 2013, oral Oncol 49:1089-96; Menzies & Long, 2013, Ther Adv Med Oncol 5:278-85). 예시적인 항-PD-1 항체는 니볼루맵(Opdivo by BMS), 캄브로리주맵(Keytruda by Merck), 피딜리주맵(CT-011 by Cure Tech), 램브롤리주맵(MK-3475 by Merck)를 포함하고, AMP-224(Merck), 니볼루맵 (Opdivo, BMS-936558 또는 MDX1106라고도함; Bristol-Myers Squibb)은 PD-1을 특이적으로 차단하는 완전한 인간 IgG4 단일클론성 항체이다. PD-1에 특이적으로 결합하는 니볼루맵(클론 5C4) 및 다른 인간 단일클론 항체는 US 8,008,449 및 WO2006/121168에 기재되어있다. 피딜리주맵 (CT-011; Cure Tech)은 PD-1에 결합하는 인간화된 IgG1k 단일클론성 항체이다. 피딜리주맵(Pidilizumab) 및 다른 인간화된 항-PD-1 단일클론 항체는 WO2009/101611에 기재되어있다. 캄브로리주맵(이전의 램브롤리주맵(lambrolizumab)으로도 알려져 있으며, 키트루다(Keytruda), MK03475; Merck로도 지칭 됨)은 PD-1에 결합하는 인간화된 IgG4 단일클론 항체이다. 캄브로리주맵(Pembrolizumab) 및 다른 인간화된 항-PD-1 항체는 US 8,354,509 및 WO2009/114335에 기재되어있다. 다른 항-PD-1 항체는, 특히 AMP 514 (Amplimmune), 예를 들어 US 8,609,089, US 2010028330, US 20120114649 및/또는 US 20150210769에 기재된 항-PD-1 항체를 포함한다. AMP-224 (B7-DCIg; Amplimmune; 예를 들어, WO2010/027827 및 WO2011/066342에 기술 됨)은 PD-1과 B7-H1 사이의 상호 작용을 차단하는 PD-L2 Fc 융합 가용성 수용체이다.

[0459] PD-L1 (CD274 및 B7-H1로도 알려져 있음) 및 PD-L2 (CD273 및 B7-DC로도 알려져 있음)는 활성화된 T 세포, B 세포, 골수성 세포, 대식세포 및 일부 유형의 종양 세포에서 발견되는 PD-1에 대한 리간드이다. 항 종양 요법은 항-PD-L1 항체에 중점을 두었다. PD-1 및 PD-L1의 복합체는 CD8+ T 세포의 증식을 억제하고 면역 반응을 감소시킨다 (Topalian et al., 2012, N Engl J Med 366:2443-54; Brahmer et al., 2012, N Eng J Med 366:2455-65). 항-PD-L1 항체는 비-소 세포 폐암, 흑색종, 대장암(col 또는 ectal cancer), 신장세포암, 췌장암, 위암, 난소암, 유방암 및 혈액암의 치료에 사용되어왔다 (Brahmer et al., 2012, N Eng J Med 366:2455-65; Ott et al., 2013, Clin Cancer Res 19:5300-9; Radvanyi et al., 2013, Clin Cancer Res 19:5541; Menzies & Long, 2013, Ther Adv Med Oncol 5:278-85; Berger et al., 2008, Clin Cancer Res 14:13044-51). 예시적인 항-PD-L1 항체는 MDX-1105(Medarex), MEDI4736(Medimmune) MPDL3280A (Genentech), BMS-935559(Bristol-Myers Squibb) 및 MSB0010718C를 포함한다. MEDI4736(Medimmune)은 PD-L1에 결합하고 PD-1과 리간드의 상호 작용을 억제하는 인간 단일클론 항체이다. MDPL3280A(Genentech/Roche)는 PD-L1에 결합하는 인간 Fc 최적화 IgG1 단일클론 항체이다. PD-L1에 대한 MDPL3280A 및 다른 인간 단일클론 항체는 미국 특허 번호 7,943,743 및 미국 공개 번호 20120039906에 기재되어있다. 다른 항-PD-L1 결합제는 YW243.55.S70 (WO2010/077634 참조) 및 MDX-1105 (또한 BMS-936559, 및 예를 들어 WO2007/005874에 기재된 항-PD-L1 결합제로도 지칭됨)을 포함한다.

[0460] CD152로도 알려진 세포 독성 T-림프구-관련 항원(CTLA-4)은 T-세포 활성화를 조절하는 기능을 하는 공동-억제 분자이다. CTLA-4는 T-세포에서만 발현되는 면역글로불린 상과(superfamily)의 일원이다. CTLA-4는 T-세포 활성화를 억제하는 역할을 하며, 헬퍼 T-세포 활성을 억제하고 조절 T-세포 면역 억제 활성을 향상시키는 것으로 보고되어있다. CTLA-4의 정확한 작용 기전은 여전히 연구 중이지만, CD80 및 CD86에 결합하여 CD28을 증가하고 T 세포에 억제제 신호를 능동적으로 전달함으로써 T 세포 활성화를 억제하는 것으로 제안되었다 (Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12:252-264). 항-CTLA-4 항체는 흑색종, 전립선암, 소 세포 폐암, 비-소 세포 폐암의 치료를 위한 임상 시험에서 사용되어왔다 (Robert & Ghiringhelli, 2009, Oncologist 14:848-61; Ott et al., 2013, Clin Cancer Res 19:5300; Weber, 2007, Oncologist 12:864-72; Wada et al., 2013, J Transl Med 11:89). 항-CTLA-4의 중요한 특징은 항-종양 효과의 동역학으로, 생리적 반응에 필요한 초기 치료 후 최대 6 개월의 지연 기간이 있다. 어떤 경우에는, 치료 시작 후, 종양이 감소가 나타나기 전에 실제로 크기가 커질 수 있다 (Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12:252-264). 예시적인 항-CTLA-4 항체는 이필리무맵(Bristol-Myers Squibb) 및 트레멜리무맵 (Pfizer)을 포함한다. 이필리무맵은 최근 전이성 흑색종 치료에 대한 FDA 승인을 받았다 (Wada et al., 2013, J Transl Med 11:89).

[0461] CD223으로도 알려진 림프구 활성화 유전자-3 (LAG-3)은 또 다른 면역 체크 포인트 단백질이다. LAG-3은 림프구 활성의 억제 및 경우에 따라 림프구 면역성 결여(anergy)의 유도과 관련이 있다. LAG-3은 B 세포, NK 세포 및 수지상 세포(dendritic cells)를 포함한 면역계의 다양한 세포에서 발현된다. LAG-3은 MHC 클래스 II 수용체에 대한 천연 리간드이며, 이는 강력한 면역-억제 활성이 부여된 세포를 포함하여 흑색종-침윤성 T 세포에서 실질적으로 발현된다. 예시적인 항-LAG-3 항체는 LAG-3을 표적으로하는 단일클론 항체인 BMS-986016(Bristol-Myers Squibb)을 포함한다. IMP701(Immutep)은 길항제 LAG-3 항체이고 IMP731(Immutep 및 GlaxoSmithKline)은 고갈된

LAG-3 항체이다. 다른 LAG-3 억제제는 MHC 클래스 II 분자에 결합하고 항원 제시 세포(APC)를 활성화시키는 LAG-3 및 Ig의 가용성 부분의 재조합 융합 단백질인 IMP321(Immutep)을 포함한다. 다른 항체는 예를 들어 WO2010/019570 및 US2015/0259420에 기재되어있다.

[0462] 활성화된 Th1 세포에서 초기에 확인된 T-세포 면역 글로불린 도메인(T-cell immunoglobulin domain) 및 뮤신 도메인-3(TIM-3)은 면역 반응의 음성 조절 인자인 것으로 밝혀졌다. TIM-3의 봉쇄는 T-세포 매개된 항-종양 면역력을 촉진하고 다양한 마우스 종양 모델에서 항-종양 활성을 갖는다. TIM-3 봉쇄와 다른 면역 치료제, 예컨대 TSR-042, 항-CD137 항체 및 기타의 조합은 항-종양 효과를 증가시키는 데 부가적이거나 상승적일 수 있다. TIM-3 발현은 흑색종, NSCLC 및 신장암을 포함하는 다수의 상이한 종양 유형과 관련이 있으며, 또한 종양 내 TIM-3의 발현은 NSCLC, 자궁 경부암, 및 위암을 포함하는 다양한 종양 유형에 걸친 나쁜 예후와 상관 관계가 있는 것으로 나타났다. TIM-3의 봉쇄는 또한, 다수의 만성 바이러스성 질병에 대한 면역 증가를 촉진시키는 데 관심이 있다. TIM-3은 또한 갈렉틴-9(galectin-9), 포스파티딜세린(phosphatidylserine) 및 HMGB1을 포함하는 다수의 리간드와 상호 작용하는 것으로 나타났지만, 이들 중 어느 것이라도 항 종양 반응의 조절과 관련이 있는지는 현재 명확하지 않다. 일부 실시예에서, TIM-3을 표적화하는 항체, 항체 단편, 소분자 또는 펩티드 억제제는 그의 리간드와의 상호 작용을 억제하기 위해 TIM-3의 IgV 도메인에 결합 할 수 있다. TIM-3을 억제하는 예시적인 항체 및 펩티드는 US 2015/0218274, WO2013/006490 및 US 2010/0247521에 기재되어있다. 다른 항-TIM-3 항체는 인간화된 버전의 RMT3-23 (Ngiow et al., 2011, Cancer Res, 71:3540-3551) 및 클론 8B.2C12 (Monney et al., 2002, Nature, 415:536-541)를 포함한다. TIM-3 및 PD-1을 억제하는 이중-특이적 항체는 US 2013/0156774에 기재되어있다.

[0463] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 CEACAM 억제제 (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5 억제제)이다. 일부 실시예에서, CEACAM의 억제제는 항-CEACAM 항체 분자이다. 예시적인 항-CEACAM-1 항체는 WO 2010/125571, WO 2013/082366 WO 2014/059251 및 WO 2014/022332에 기재되어있으며, 예를 들어 단일클론 항체 34B1, 26H7 및 5F4; 또는 예를 들어 US 2004/0047858, US 7,132,255 및 WO 99/052552에 기재된 바와 같은 이들의 재조합 형태이다. 일부 실시예에서, 항-CEACAM 항체는, 예를 들어 Zheng et al. PLoS One. (2011) 6(6): e21146)에 기재된 것과 같은 CEACAM-5와 반응하거나, 예를 들어, WO 2013/054331 및 US 2014/0271618에 기재된 바와 같이 CEACAM-1 및 CEACAM-5와 교차 반응한다.

[0464] CD137로도 알려진 4-1BB는 TNFR 상과(superfamily)에 속하는 막관통 당단백질이다. 4-1BB 수용체는 활성화된 T 세포 및 B 세포 및 단핵구 상에 존재한다. 예시적인 항-4-1BB 항체는 잠재적 면역자극 및 항종양 활성을 갖는 우레루맵(BMS-663513)이다.

[0465] OX40 및 CD134로도 알려진 종양 괴사 인자 수용체 상과(superfamily), 멤버 4 (TNFRSF4)는 TNFR 상과(superfamily)의 다른 구성원이다. OX40은 휴지기 나이브 T 세포(naive T cell)에서 구성적으로 발현되지 않으며, 2 차 공동 자극 면역 체크 포인트 분자로서 작용한다. 예시적인 항-OX40 항체는 MEDI6469 및 MOXR0916(RG7888, Genentech)이다.

[0466] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 조절 T 세포(Treg) 집단을 감소시키는 분자를 포함한다. Treg 세포의 수를 감소시키는 방법(예를 들어 고갈된)은 당 업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 CD25 고갈, 시클로포스파미드 투여 및 글루코코르티코이드-유도 TNFR 패밀리에 관련 유전자(GITR) 기능의 조절을 포함한다. GITR은 면역계를 강화시키는 활성화된 T 세포에서 상향 조절되는 TNFR 상과(superfamily)의 구성원이다. 성분 채집 전 또는 조작된 세포, 예를 들어 CAR-발현 세포의 투여 전에, 대상체에서 Treg 세포의 수를 감소시키는 것은, 종양 미세 환경에서 원치 않는 면역 세포(예를 들어, Tregs)의 수를 감소시키고, 대상체의 재발 위험을 감소시킬 수 있다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는, GITR 작용제 및/또는 조절 T 세포 (Treg)를 고갈시키는 GITR 항체와 같은, GITR을 표적화하는 및/또는 GITR 기능을 조절하는 분자를 포함한다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 시클로포스파미드(cyclophosphamide)를 포함한다. 일부 실시예에서, GITR 결합 분자 및/또는 GITR 기능 조절 분자(예를 들어, GITR 작용제 및/또는 Treg 고갈 GITR 항체)는 조작된 세포, 예를 들어 CAR-발현 세포 전에 투여된다. 예를 들어, 일부 실시예에서, GITR 작용제는 세포의 성분 수집 전에 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 시클로포스파미드(cyclophosphamide)는 조작된 세포, 예를 들어 CAR-발현 세포의 투여(예를 들어, 주입 또는 재 주입) 전 또는 세포의 성분 수집 전에 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 시클로포스파미드 및 항-GITR 항체는 조작된 세포, 예를 들어 CAR-발현 세포의 투여 전(예를 들어, 주입 또는 재 주입) 전에 또는 세포의 성분 수집 전에 대상체에게 투여된다.

[0467] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 GITR 작용제이다. 예시적인 GITR 작용제는 예를 들어, GITR 융합 단백질 및 항

-GITR 항체 (예를 들어, 2가 항-GITR 항체), 예를 들어 미국특허 번호 6,111,090, 유럽 특허번호 090505B 1, 미국특허 번호 8,586,023, PCT 공개번호: WO 2010/003118 및 2011/090754에 기재된 GITR 융합 단백질 또는 예를 들어, 미국 특허 번호 7,025,962, 유럽특허 번호 1947183B 1, 미국 특허 번호 7,812,135, 미국특허 번호 8,388,967, 미국특허 번호 8,591,886, 유럽특허 번호 EP1866339, PCT 공개번호 WO 2011/028683, PCT 공개번호 WO 2013/039954, PCT 공개번호 WO2005/007190, PCT 공개번호 WO 2007/133822, PCT 공개번호 WO2005/055808, PCT 공개번호 WO 99/40196, PCT 공개번호 WO 2001/03720, PCT 공개번호 WO99/20758, PCT 공개번호 WO2006/083289, PCT 공개번호 WO 2005/115451, 미국특허 번호 7,618,632, 및 PCT 공개번호 WO 2011/051726에 기재된 항-GITR 항체를 포함한다. 예시적인 항-GITR 항체는 TRX518이다.

[0468] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 투여된 세포, 예를 들어 CAR-발현 세포의 종양 침윤 또는 투과 (transmigration)를 향상시킨다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 추가 작용제는 CD40, 예컨대 CD40L, 예를 들어 재조합 인간 CD40L을 자극한다. 분화 클러스터 40(CD40)은 또한 TNFR 상과(superfamily)의 구성원이다. CD40은 항원-제시 세포에서 발견되는 공동 자극 단백질이며 광범위한 면역 및 염증 반응을 매개한다. CD40은 또한 일부 악성 종양에서 발현되어 증식을 촉진한다. 예시적인 항-CD40 항체는 다세투주맙(SGN-40), 루카투무맙(Novartis, 길항제), SEA-CD40 (Seattle Genetics) 및 CP-870,893이다. 일부 실시예에서, 종양 침윤을 향상시키는 추가 작용제는 티로신 키나제 억제제, 수니티닙(sunitinib), 헤파라나제(heparanase) 및/또는 케모카인 수용체, 예컨대 CCR2, CCR4 및 CCR7을 포함한다.

[0469] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 탈리도마이드의 구조적 또는 기능적 유사체 또는 유도체 및/또는 E3 유비퀴틴 리가아제의 억제제이다. 일부 실시예에서, 면역 조절제는 세레브론(CRBN)에 결합한다. 일부 실시예에서, 면역 조절제는 CRBN E3 유비퀴틴-리가아제 복합체에 결합한다. 일부 실시예에서, 면역 조절제는 CRBN 및 CRBN E3 유비퀴틴-리가아제 복합체에 결합한다. 일부 실시 양태에서, 면역 조절제는 CRBN의 단백질 또는 유전자 발현을 상향 조절한다. 일부 측면에서, CRBN은 CRL4CRBN E3 유비퀴틴 리가아제에 대한 기질 어댑터이며, 효소의 특이성을 조절한다. 일부 실시예에서, CRB 또는 CRBN E3 유비퀴틴 리가아제 복합체에 대한 결합은 E3 유비퀴틴 리가아제 활성을 억제한다. 일부 실시예에서, 면역 조절제는 IKZF1(Ikaros) 및 IKZF3(Aiolos)의 유비퀴틴화를 유도하고/하거나 IKZF1(Ikaros) 및 IKZF3(Aiolos)의 분해를 유도한다. 일부 실시예에서, 면역 조절제는 CRL4CRBN E3 유비퀴틴 리가아제에 의한 카제인 키나아제 1A1 (CK1 α)의 유비퀴틴화를 유도한다. 일부 실시예에서, CK1 α 의 유비퀴틴화는 CK1 α 분해를 초래한다.

[0470] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 이카로스(IKZF1) 전사 인자의 억제제이다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 이카로스(Ikaros)의 유비퀴틴화를 향상시킨다. 일부 구체 예에서, 추가 작용제는 이카로스(Ikaros)의 분해를 향상시킨다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 이카로스(Ikaros)의 단백질 또는 유전자 발현을 하향 조절한다. 일부 실시예에서, 추가 작용제의 투여는 이카로스 단백질 수준의 감소를 야기한다.

[0471] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 아이올로스(IKZF3) 전사 인자의 억제제이다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 아이올로스(Aiolos)의 유비퀴틴화를 향상시킨다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 아이올로스의 분해를 향상시킨다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 아이올로스(Aiolos)의 단백질 또는 유전자 발현을 하향 조절한다. 일부 실시예에서, 추가 작용제의 투여는 아이올로스(Aiolos) 단백질 수준의 감소를 야기한다.

[0472] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 이카로스 (IKZF1) 및 아이올로스 (IKZF3) 전사 인자 둘 모두의 억제제이다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 이카로스(Ikaros) 및 아이올로스(Aiolos) 둘 다의 유비퀴틴화를 향상시킨다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 이카로스 및 아이올로스 둘 다의 분해를 향상시킨다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 이카로스 및 아이올로스 둘 다의 유비퀴틴화 및 분해를 향상시킨다. 일부 실시예에서, 추가 작용제의 투여는 아이올로스 단백질 수준 및 이카로스 단백질 수준 둘 모두를 감소시킨다.

[0473] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 선택적 사이토카인 억제 약물(Se1CID)이다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 포스포디에스테라제-4(PDE4)의 활성을 억제한다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 CDC25 포스파타제(phosphatases)의 효소 활성을 억제한다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 CDC25 포스파타제(phosphatases)의 세포 내 수송(trafficking)을 변경시킨다.

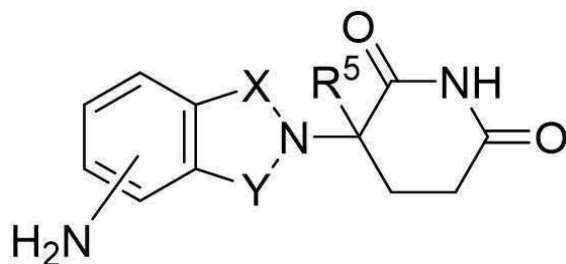
[0474] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 탈리도마이드(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온)[thalidomide (2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione)] 또는 탈리도마이드의 유사체 또는 유도체이다. 특정 실시예에서, 탈리도마이드(thalidomide) 유도체는 유사한 생물학적 활성을 갖는 탈리도마이드(thalidomide)의 구조적 변이체를 포함한다. 예시적인 탈리도마이드(thalidomide) 유도체는, 레날리도마이드 (REVLIMMUNOMODULAT 또는 Y COMPOUND™ Celgene C 또는 p 또는 ation), 포말리도마이드 (ACTIMMUNOMODULAT 또는 Y

COMPOUND™ 또는 POMALYST™(Celgene C또는p또는ation)로 알려짐), CC-1088, CDC-501 및 CDC-801 및 미국 Pat. Nos. 5,712,291; 7,320,991; 및 8,716,315; 미국 Appl. No. 2016/0313300; 및 PCT Pub. Nos. WO 2002/068414 및 WO 2008/154252에 기재된 화합물을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0475] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 본원에 참조로 통합되는 미국 특허 제 5,635,517호에 기재된 바와 같이, 벤조고리에서 아미노로 치환된 1-옥소-[1-oxo-] 및 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)[1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)] 이소인돌린이다.

[0476] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 다음 화학식의 화합물이다:

화학식 1



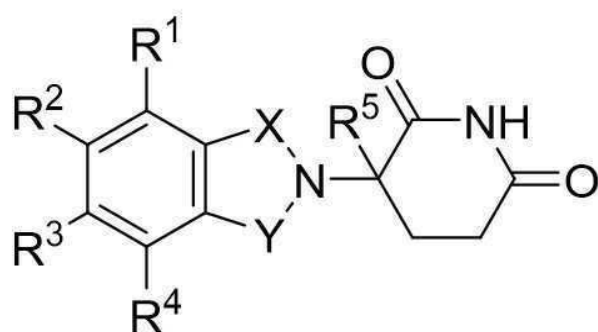
[0477]

[0478] 여기서, X 및 Y 중 하나는 -C(O)-이고, X 및 Y 중 다른 하나는 -C(O)- 또는 -CH2-이고, R5는 수소 또는 저급 알킬 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시예에서, X는 -C(O)-이고 Y는 -CH2-이다. 일부 실시예에서, X 및 Y는 모두 -C(O)-이다. 일부 실시예에서, R5는 수소이다. 다른 실시예에서, R5는 메틸이다.

[0479] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)프탈레이트 번역조절 화합물의 클래스 및 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌에 속하는 화합물이며, 예컨대 이는 미국 특허 번호 6,281,230; 6,316,471; 6,335,349; 및 6,476,052, 및 국제 특허 출원번호. PCT/US97/13375 (국제 공개 번호. WO 98/03502)에 기재되어 있고, 이들 각각은 본원에 참고로 포함된다.

[0480] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 다음 화학식의 화합물이다:

화학식 2



[0481]

[0482] 여기서,

[0483] X 및 Y 중 하나는 -C(O)-이고 X 및 Y 중 다른 하나는 -C(O)-또는 -CH2-이며;

[0484] (1) 각각의 R1, R2, R3 및 R4는 독립적으로 할로, 탄소수 1 내지 4 개의 알킬, 또는 알콕시 또는 1 내지 4 개의 탄소 원자이거나, 또는

[0485] (2) R1, R3, R4 및 R5 중 하나는 -NHRa이고, R1, R2, R3, 및 R4 의 나머지는 수소이고, 여기서 Ra 는 수소 또는 탄소수 1 내지 8의 알킬이고;

- [0486] R5는 수소 또는 탄소수 1 내지 8의 알킬, 벤질 또는 할로이코;
- [0487] 단, X 및 Y가 -C(O)-이고 (i) R1, R2, R3, 및 R4 가 각각 플루오로인 경우 R5가 수소 이외의 것이며; 또는 (ii) R1, R2, R3, 및 R4 중 하나가 아미노이고;
- [0488] 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0489] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 미국 특허 번호 7,091,353, 미국 특허 공개 번호 2003/0045552, 및 국제 출원 번호 PCT/US01/50401 (국제 공개 번호 W002/059106)에 개시된 이소 인돌 면역 조절 화합물의 부류에 속하는 화합물이며, 각각 본원에 참조로 포함된다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 추가 작용제는 [2-(2,6-디옥소-피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일메틸]-아미드; (2-(2,6- 디옥소-피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일메틸)-카르복산 tert-부틸에스테르; 4-(아미노메틸)-2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-이소인돌린-1,3-디온; N-(2-(2,6-디옥소-피페리딘-3- 일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일메틸)-아세트아미드; N-((2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸)시클로프로필-카르복사미드; 2-클로로-N-((2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸)아세트아미드; N-(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-3-피리딜카르복사미드; 3-{1-옥소-4-(벤질아미노)이소인돌린-2-일}피페리딘-2,6-디온; 2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-4-(벤질아미노)이소인돌린-1,3-디온; N-((2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸)프로판아미드; N-((2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸)-3-피리딜카르복사미드; N-((2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸)헵탄아미드; N-((2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸)-2-푸릴카르복사미드; {N-(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일) 카르바모일}메틸 아세테이트; N-(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)헵탄아미드; N-(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-2-티에닐카르복사미드; N-([2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일]메틸)(부틸아미노)카르복사미드; N-([2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일]메틸)(옥틸아미노) 카르복사미드; 또는 N-([2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일]메틸)(벤질아미노)카르복사미드이다.
- [0490] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 미국 특허 출원 공개 번호 2002/0045643, 국제 공개 번호 WO 98/54170 및 미국 특허 번호 6,395,754에 개시된 이소인돌 면역조절 화합물 부류에 속하는 화합물이며, 이들 각각은 본원에 참조로 포함된다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 미국 특허 5,798,368에 기재된 테트라 치환된 2-(2,6-디옥 소피 페르딘-3-일)-1-옥소이소인돌린[tetra substituted 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolines]이며, 이는 본원에 참조로 포함된다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 미국 특허 번호 6,403,613에 개시된 1-옥소[1-oxo] 및 1,3-디옥소-2-(2,6- 디옥소피페리딘-3-일) 이소인돌린[1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl) isoindolines]이며, 이는 본원에 참고로 포함된다. 일부 실시예에서, 추가의 작용제는 미국 특허 번호 6,380,239 및 미국 특허 번호 7,244,759에 기재된 바와 같이 인돌린 고리의 4- 또는 5-위치에서 치환된 1-옥소 또는 1,3-디옥소이소인돌린이며, 이들 둘 모두는 본원에 참조로 포함된다.
- [0491] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 2-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-4-카르바모일-부티르산[2-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-4-carbamoyl-butyric acid] 또는 4-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-4-카르바모일-부티르산[4-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-4-carbamoyl-butyric acid]이다. 일부 실시예에서, 면역 조절 화합물은 4-카르바모일 4-{4-[(푸란-2-일-메틸)-아미노]-1,3-디옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일}-부티르산 [4-carbamoyl-4-{4-[(furan-2-yl-methyl)-amino]-1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric acid], 4-카르바모일-2-{4-[(푸란-2-일-메틸)-아미노]-1,3-디옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일}-부티르산 [4-carbamoyl-2-{4-[(furan-2-yl-methyl)-amino]-1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-butyric acid], 2-{4-[(푸란-2-일-메틸)-아미노]-1,3-디옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일}-4-페닐카르바모일-부티르산 [2-{4-[(furan-2-yl-methyl)-amino]-1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-4-phenylcarbamoyl-butyric acid], 또는 2-{4-[(푸란-2-일-메틸)-아미노]-1,3-디옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일}-펜탄디온산 [2-{4-[(furan-2-yl-methyl)-amino]-1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl}-pentanedioic acid] 이다.
- [0492] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 본 명세서에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 6,458,810에 기재된 바와 같이 2,6-디옥소-3-히드 록시피페리딘-5-일[2,6-dioxo-3-hydroxypiperidin-5-yl]로 2-위치에 치환된 이소인돌린-1-온(isoindoline-1-one) 또는 이소인돌린-1,3-디온(isoindoline-1,3-dione)이다. 일부 실시 양태에서, 면역 조절 화합물은 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-피페리딘-2,6-디온 [3-(5-amino-2-methyl-4-oxo-

4H-quinazolin-3-yl)-piperidine-2,6-dione], 또는 에난티오머(enantiomer] 또는 이의 에난티오머의 혼합물이 고; 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라트레이트(clathrate) 또는 다형체이다. 일부 실시예에서, 면역 조절 화합물은 3-[4-(4-모르폴린-4-일메틸-벤질옥시)-1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일]-피페리딘-2,6-디온 [3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-benzyloxy)-1-oxo-1,3-dihydro-isindol-2-yl]-piperidine-2,6-dione]이다.

[0493] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 Oshima, K. et al., Nihon Rinsho., 72(6):1130-5 (2014); Millrine, D. et al., Trends Mol Med., 23(4):348-364 (2017); 및 Collins, et al., Biochem J., 474(7):1127-1147 (2017)에 기재되어 있다.

[0494] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 레날리도마이드(lenalidomide), 포말리도마이드(pomalidomide), 아바도마이드(avadomide), 레날리도마이드, 포말리도마이드, 아바도마이드의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라트레이트 또는 다형체이다. 일부 실시예에서, 면역 조절 화합물은 레날리도마이드, 레날리도마이드의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 클라트레이트 또는 다형체이다. 일부 실시예에서, 면역 조절 화합물은 레날리도마이드 또는 ((RS)-3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온)[((RS)-3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isindol-2-yl)piperidine-2,6-dione)]이다.

[0495] 특정 실시예에서, 탈리도마이드 유도체 레날리도마이드, ((RS)-3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로 -2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온)[((RS)-3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isindol-2-yl)piperidine-2,6-dione)]을 대상체에 투여함으로써 병변이 파괴된다. 레날리도마이드(Lenalidomide)는 다발성 골수종(multiple myeloma), 결실 5q와 관련된 골수형성이상 증후군, 및 가장 최근에는 재발성/불응성 맨틀 세포 림프종(MCL)의 치료에 대해 FDA 승인을 받았다. 레날리도마이드(Lenalidomide)는 일반적으로 탈리도마이드의 합성 유도체이며, 현재 T 세포와 항원 제시 세포(APCs) 사이에 면역 시냅스 형성의 시행을 포함하여 다중 면역 조절 효과를 갖는 것으로 이해된다. 예를 들어, 일부 경우에, 레날리도마이드는 T 세포 반응을 조절하고 CD4+ 및 CD8+ T 세포에서 인터루킨(IL)-2 생성을 증가시키고, Th 헬퍼(Th) 반응의 Th2에서 Th1으로의 이동을 유도하고, T 세포(Tregs)의 조절 서브 세트의 확장을 억제하고, 여포성 림프종 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)에서의 면역학적 시냅스의 기능을 향상시킨다(Otahal et al., Oncoimmunology (2016) 5(4):e1115940). 레날리도마이드는 또한 다발성 골수종(MM) 환자에서 직접적인 종양 살상 활성을 가지며, 림프 조직의 미세 환경에서 발견되는 간호사-유사 세포(nurse-like cells)와 같은 지지 세포에 영향을 미침으로써 CLL 종양 세포의 생존을 직접 및 간접적으로 조절한다. 레날리도마이드는 또한, CD3 라이게이션 또는 수지상 세포-매개 활성화를 통한 T 세포의 활성화에 반응하여, T-세포 증식 및 인터페론- γ 생산을 향상시킬 수 있다. 또한, 레날리도마이드는 TNF- α , IL-1, IL-6 및 IL-12를 포함하는 전-염증성 사이토카인의 증식을 감소시키고, 증가된 NK 세포 활성화를 통해 항체-의존성 세포 독성(ADCC)을 향상시키는 것으로 생각된다. 레날리도마이드는 또한, 악성 B 세포가 CD80, CD86, HLA-DR, CD95 및 CD40과 같은 더 높은 수준의 면역 자극 분자를 발현하도록 유도 할 수 있다(Fecteau et al., Blood (2014) 124(10):1637-1644). E3 유비퀴틴 리가아제(E3 ubiquitin ligase)인 세레브론(Cereblon)은 탈리도마이드-유도 기형발생의 주요 표적으로 확인되었다(Ito et al., T., (2010) Science 327: 1345-1350). 레날리도마이드는 또한 세레브론을 표적으로하며, 이는 c-Myc 및 IRF4 발현을 감소시키면서 p21의 발현을 증가시키는 한편 G1 세포 주기 정지를 초래하는 것으로 밝혀졌다(Lopez-Girona et al., (2012) Leukemia 26: 2326-2335).

[0496] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 탈리도마이드 약물 또는 이의 유사체 및/또는 이의 유도체, 예컨대 레날리도마이드, 포말리도마이드(pomalidomide) 또는 아프레밀라스트(apremilast)를 포함한다. 예를 들어, Bertilaccio et al., Blood (2013) 122:4171, Otahal et al., Oncoimmunology (2016) 5(4):e1115940; Fecteau et al., Blood (2014) 124(10):1637-1644 및 Kuramitsu et al., Cancer Gene Therapy (2015) 22:487-495)를 참조한다. 레날리도마이드 ((RS)-3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온; Revlimid라고도 함)는 탈리도마이드의 합성 유도체이고, T 세포와 항원 제시 세포(APCs) 사이의 면역 시냅스 형성의 시행을 포함하여 다수의 면역 조절 효과를 갖는다. 예를 들어, 일부 경우에, 레날리도마이드는 T 세포 반응을 조절하고, CD4 + 및 CD8 + T 세포에서 인터루킨(IL)-2 생성을 증가시키고, Th 헬퍼(Th) 반응의 Th2에서 Th1으로의 이동을 유도하고, T 세포(Tregs)의 조절 서브 세트의 확장을 억제하고, 여포성 림프종 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)에서 면역학적 시냅스의 기능을 향상시킨다(Otahal et al., Oncoimmunology (2016) 5(4):e1115940). 레날리도마이드는 또한, 다발성 골수종(MM) 환자에서 직접적인 종양 살상 활성을 가지며, 림프 조직의 미세 환경에서 발견되는 간호사-유사 세포(nurse-like cells)와 같은 지지 세포에 영향을 미침으로써 CLL 종양 세포의 생존을 직접 및 간접적으로 조절한다. 레날리도마이드는 또한 CD3 라이게이션 또는 수지상 세

포-매개 활성화를 통한 T 세포의 활성화에 반응하여 T-세포 증식 및 인터페론- γ 생산을 향상시킬 수 있다. 레날리도마이드는 또한, 악성 B 세포가 CD80, CD86, HLA-DR, CD95 및 CD40과 같은 더 높은 수준의 면역 자극 분자를 발현하도록 유도 할 수 있다 (Fecteau et al., Blood (2014) 124(10):1637-1644).

[0497] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 B-세포 억제제이다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, CD79a, CD79b, CD179b, FLT-3 또는 R또는1의 억제제 또는 이들의 조합 중에서 선택된 하나 이상의 B-세포 억제제이다. 일부 실시예에서, B-세포 억제제는 항체 (예를 들어, 단일- 또는 이중 특이적 항체) 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 B-세포 표적, 예를 들어 CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, CD79a, CD79b, CD179b, FLT-3 또는 R또는1을 표적으로 하는 재조합 수용체를 발현하는 조작된 세포이다.

[0498] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 CD20 억제제, 예를 들어 항-CD20 항체 (예를 들어, 항-CD20 단일- 또는 이중-특이적 항체) 또는 이의 단편이다. 예시적인 항-CD20 항체는 리툭시맵(rituximab), 오파투무맵(ofatumumab), 옥렐리주맵(ocrelizumab) (GA101 또는 R05072759로도 알려져 있음), 벨투주맵(veltuzumab), 오비누투주맵(obinutuzumab), TRU-015 (Trubion Pharmaceuticals), 옥카라투주맵(ocaratuzumab) (AME-133v 또는 ocaratuzumab으로도 알려져 있음) 및 Pro131921(Genentech)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, Lim et al. Haematologica. (2010) 95(1):135-43를 참조한다. 일부 실시예에서, 항-CD20 항체는 리툭시맵(rituximab)을 포함한다. 리툭시맵(rituximab)은 CD20에 결합하고 CD20 발현 세포의 세포 분해를 유발하는 키메라 마우스/인간 단일클론 항체 IgG1 카파이다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 리툭시맵을 포함한다. 일부 실시예에서, CD20 억제제는 소분자이다.

[0499] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 CD22 억제제, 예를 들어 항-CD22 항체 (예를 들어, 항-CD22 단일- 또는 이중-특이적 항체) 또는 이의 단편이다. 예시적인 항-CD22 항체는 에프라투주맵(epratuzumab) 및 RFB4를 포함한다. 일부 실시예에서, CD22 억제제는 소분자이다. 일부 실시예에서, 항체는, 선택적으로 화학요법제와 같은 제 2 작용제에 결합된 단일 특이적 항체이다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 항체는 항-CD22 단일 클론 항체-MMAE 접합체 (예를 들어, DCDT2980S)이다. 일부 실시예에서, 항체는 항-CD22 항체의 scFv, 예를 들어 항체 RFB4의 scFv이다. 일부 실시예에서, scFv는 슈도모나스 외독소-A(Pseudomonas exotoxin-A) (예를 들어, BL22)의 전부 또는 단편에 융합된다. 일부 실시예에서, scFv는 슈도모나스 외독소-A(예를 들어, 목세투모맵 파수도톡스(moxetumomab pasudotox))의 전부 또는 그의 단편 (예를 들어, 38 kDa 단편)에 융합된다. 일부 실시예에서, 항-CD22 항체는 선택적으로 독소에 결합된, 항-CD19/CD22 이중특이적 항체이다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 항-CD22 항체는, 디프테리아 독소(DT)의 전부 또는 일부에 임의로 연결된 항-CD19/CD22 이중특이적 부분 (예를 들어, 인간 CD19 및 CD22를 인식하는 2 개의 scFv 리간드), 예를 들어, 디프테리아 독소 (DT)의 첫 번째 389 아미노산이며, DT 390, 예를 들어 리간드-지향 독소(ligand-directed toxin), 예컨대 DT2219ARL를 포함한다. 일부 실시예에서, 이중특이적 부분(예를 들어, 항-CD 19/항-CD22)은 독소, 예를 들어 탈당화된 리신 A 체인(예를 들어, 콤포톡스)에 연결된다.

[0500] 일부 실시예에서, 면역 조절제는 사이토카인이다. 일부 실시예에서, 면역 조절제는 사이토카인이거나 종양 미세 환경에서 사이토카인의 증가된 발현을 유도하는 작용제이다. 사이토 카인은 T 세포 팽창, 분화, 생존 및 항상성과 관련된 중요한 기능을 갖는다. 본원에 제공된 결합 분자 (예를 들어, BCMA-결합 분자), 재조합 수용체, 세포 및/또는 구성물을 받는 대상체에게 투여될 수 있는 사이토카인은 하나 이상의 IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-18 및 IL-21을 포함한다. 일부 실시예에서, 투여된 사이토카인은 IL-7, IL-15 또는 IL-21 또는 이들의 조합이다. 일부 실시예에서, 조작된 세포, 예를 들어 CAR-발현 세포의 투여에 대해 차선택 반응을 갖는 대상체에 사이토카인의 투여는 투여된 세포, 예를 들어 CAR-발현 세포의 효능 및/또는 항-종양 활성을 개선시킨다.

[0501] "사이토카인"은 세포 간 매개체로서 다른 세포에 작용하는 하나의 세포 집단에 의해 방출된 단백질에 대한 일반적인 용어를 의미한다. 이러한 사이토카인의 예는 림포카인, 모노카인 및 전통적인 폴리펩티드 호르몬이다. 사이토 카인 중에는 인간 성장 호르몬과 같은 성장 호르몬, N-메티오닐 인간 성장 호르몬, 및 소 성장 호르몬 (bovine growth hormone); 부갑상선 호르몬(parathyroid hormone); 티록신(thyroxine); 인슐린; 프로 인슐린(proinsulin); 릴 렉신; 프롤락신(prorelaxin); 당 단백질 호르몬(glycoprotein hormones), 예컨대 여포 자극 호르몬 (FSH), 갑상선 자극 호르몬 (TSH) 및 황체 형성 호르몬 (LH); 간장 성장 인자(hepatic growth factor); 섬유 아세포 성장 인자(fibroblast growth factor); 프로락틴(prolactin); 태반 락토겐(placental lactogen); 종양 괴사 인자-알파 및-베타(tumor necrosis factor-alpha 및 -beta); 뮐러리아 억제 물질(mullerian-inhibiting substance); 마우스 성선 자극 호르몬 관련 펩티드(mouse gonadotropin-associated peptide); 인히빈(inhibin); 액티빈; 혈관 내피 성장 인자; 인테그린; 트롬 보포이에틴(TPO); 신경 성장 인자, 예컨대 NGF-베

타; 혈소판 성장 인자; TGF-알파 및 TGF-베타와 같은 형질 전환 성장 인자 (TGF); 인슐린 유사 성장 인자 -I 및 -II; 에리스로포이에틴 (EPO); 골 유도 인자(osteoinductive factor 또는 s); 인터페론-알파, 베타 및 -감마와 같은 인터페론; 대식세포-CSF (M-CSF)와 같은 콜로니 자극 인자(CSF); 과립구-대식세포-CSF (GM-CSF); 과립구-CSF (G-CSF); 인터루킨(IL), 예컨대 IL-1, IL-1 알파, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12; TNF- 알파 또는 TNF- 베타와 같은 중앙 피사 인자 인 IL-15; 및 LIF 및 키트 리간드(KL)를 포함하는 다른 폴리펩티드 인자가 있다. 본원에 사용된 용어 사이토카인은 천연 공급원 또는 재조합 세포 배양물로부터의 단백질, 및 천연(native) 서열 사이토카인의 생물학적 활성 등가물을 포함한다. 예를 들어, 면역 조절제는 사이토카인이고 사이토카인은 IL-4, TNF- α , GM-CSF 또는 IL-2이다.

[0502] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 인터루킨-15(IL-15) 폴리펩티드, 인터루킨-15 수용체 알파(IL-15R α) 폴리펩티드 또는 이들의 조합, 예를 들어 hetIL-15 (Admune Therapeutics, LLC)를 포함한다. hetIL-15는 IL-15 및 IL-15R α 의 헤테로다имер(heterodimeric) 비-공유 복합체이다. hetIL-15는 예를 들어 미국 8,124,084, 미국 2012/0177598, 미국 2009/0082299, 미국 2012/0141413, 및 미국 2011/0081311에 기술되어있다. 일부 실시예에서, 면역 조절제는 하나 이상의 사이토카인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 인터루킨은 천연 사이토카인의 조합인 백혈구 인터루킨 주사(Multikine)를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 면역 조절제는 톨-유사 수용체(Toll-like receptor)(TLR) 작용제, 보조제 또는 사이토카인이다.

[0503] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 세포 요법과 관련된 하나 이상의 독성 또는 부작용을 개선 또는 중화시키는 작용제이다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 스테로이드(예를 들어, 코르티코스테로이드), TNF α 의 억제제 및 IL-6의 억제제 중에서 선택된다. TNF α 억제제의 예는 항-TNF α 항체 분자, 예를 들어 인플릭시맙(infliximab), 아달리무맙(adalimumab), 세로톨리주맙 페골(certolizumab pegol) 및 골리무맙(golimumab)이다. TNF α 억제제의 다른 예는 엔타네르셉트(entanercept)와 같은 융합 단백질이다. TNF α 의 소분자 억제제는 크산틴(xanthine) 유도체(예를 들어, 펜톥시필린) 및 부프로피온(bupropion)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. IL-6 억제제의 예는 항-IL-6 항체 분자, 예컨대 토실리주맙, 사틸루맙, 엘실리모맙, CNTO 328, ALD518/BMS-945429, CNTO 136, CPSI-2364, CDP6038, VX30, ARGX-109, FE301, 및 FM101이다. 일부 실시예에서, 항-IL-6 항체 분자는 토실리주맙(tocilizumab)이다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 아나킨라(anakinra)와 같은 IL-1R 억제제이다.

[0504] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 아데노신 수준 및/또는 아데노신 경로 성분의 조절제이다. 아데노신은 신체에서 면역 조절제로서 기능 할 수 있다. 예를 들어, 아데노신 수용체 아형(subtypes)을 비 선택적으로 활성화시키는 아데노신 및 일부 아데노신 유사체는, 염증성 산화 생성물의 호중구 생성을 감소시킨다(Cronstein et al., Ann. N.Y. Acad. Sci. 451:291, 1985; Roberts et al., Biochem. J., 227:669, 1985; Schrier et al., J. Immunol. 137:3284, 1986; Cronstein et al., Clinical Immunol. Immunopath. 42:76, 1987). 일부 경우에, 세포 외 아데노신 또는 아데노신 유사체의 농도는 특정 환경, 예를 들어, 중앙 미세 환경(TME)에서 증가할 수 있다. 일부 경우에, 아데노신 또는 아데노신 아날로그 신호는 저산소증(hypoxia) 또는 저산소증과 관련된 인자 또는 그의 조절, 예를 들어 저산소증 유발 인자(HIF)에 의존한다. 일부 실시예에서, 아데노신 신호 전달의 증가는 세포 내 cAMP 및 cAMP-의존성 단백질 키나아제에서 증가하여, 전-염증성 사이토카인 생성을 억제할 수 있고, 면역 억제 분자의 합성 및 Tregs의 발달로 이어질 수 있다(Sitkovsky et al., Cancer Immunol Res (2014) 2(7):598-605). 일부 실시예에서, 추가 작용제는 아데노신, 아데노신 유사체 및/또는 아데노신 신호 전달의 면역 억제 효과를 감소시키거나 역전시킬 수 있다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 저산소증-구동된 A2-아데노신성 T세포(hypoxia-driven A2-adenosinergic T cell) 면역 억제를 감소시키거나 역전시킬 수 있다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 아데노신 수용체의 길항제, 세포 외 아데노신-분해제, CD39/CD73 엑토엔자임에 의한 아데노신 생성 억제제 및 저산소증-HIF-1 α 신호 전달 억제제 중에서 선택된다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 아데노신 수용체 길항제 또는 작용제이다.

[0505] 세포 외 아데노신의 억제제(예를 들어, 세포 외 아데노신의 형성을 방지, 분해, 불활성화 및/또는 감소시키는 작용제) 및/또는 아데노신 수용체 억제제(아데노신 수용체 길항제 등)에 의한 세포 외 아데노신 또는 아데노신 수용체의 억제 또는 감소는 대식세포, 호중구, 과립구, 수지상 세포, T- 및/또는 B 세포-매개 반응과 같은 면역 반응을 향상시킬 수 있다. 또한, Gs 단백질 매개된 cAMP 의존적 세포 내 경로의 억제제 및 아데노신 수용체-촉발된 Gi 단백질 매개된 세포 내 경로의 억제제는, 또한 급성 및 만성 염증을 증가시킬 수 있다.

[0506] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 아데노신 수용체 길항제 또는 작용제, 예를 들어 하나 이상의 아데노신 수용체 A2a, A2b, A1 및 A3의 길항제 또는 작용제이다. A1 및 A3은 억제하고, A2a 및 A2b는 각각 아데닐레이트 시클라제(adenylate cyclase) 활성을 자극한다. A2a, A2b 및 A3과 같은 특정 아데노신 수용체는 염증 동안 면역 반응을 억제하거나 감소시킬 수 있다. 따라서, 길항성 면역억제 아데노신 수용체는 면역 반응, 예를 들어, 투여된

세포, 예를 들어 CAR- 발현 T 세포로부터의 면역 반응을 증강, 증진 또는 향상시킬 수 있다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 아데노신 수용체를 통한 세포 외 아데노신 및 아데노신-촉발된 신호의 생성을 억제한다. 예를 들어, 아데노신 생성 국소 조직 저산소증을 억제 또는 감소시킴으로써; 축적된 세포 외 아데노신을 분해(또는 불활성화)함으로써; 면역 세포에서 아데노신 수용체의 발현을 예방하거나 감소시킴으로써; 및/또는 아데노신 수용체를 통한 아데노신 리간드에 의한 신호 전달을 억제/길항함으로써 면역 반응의 강화, 국소 조직 염증 및 표적화된 조직 파괴가 향상될 수 있다.

[0507] 길항제는 생물학적 반응을 유발하지 않으면서 세포 수용체에 결합하는 작용제로서 다른 작용을 무효화하는 경향이 있는 임의의 물질이다. 일부 실시예에서, 길항제는 아데노신 수용체, 예컨대 A2a, A2b 또는 A3 수용체에 대한 길항제인 화학적 화합물이다. 일부 실시예에서, 길항제는 아데노신 수용체에 결합하지만 Gi 단백질 의존적 세포 내 경로를 유발하지 않는 펩티드 또는 펩티도미메틱(peptidomimetic)이다. 예시적인 길항제는 미국 특허 번호. 5,565,566; 5,545, 627, 5,981,524; 5,861,405; 6,066,642; 6,326,390; 5,670,501; 6,117,998; 6,232,297; 5,786,360; 5,424,297; 6,313,131, 5,504,090; 및 6,322,771에 기재되어있다.

[0508] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 A2a 길항제와 같은 A2 수용체 (A2R) 길항제이다. 예시적인 A2R 길항제는 KW6002 (istradefyline), SCH58261, 카페인(caffeine), 파라잔틴(paraxanthine), 3,7-디메틸-1-프로파르길산틴(DMPX), 8-(m-클로로스티릴) 카페인(CSC), MSX-2, MSX-3, MSX-4, CGS-15943, ZM-241385, SCH-442416, 프렐라데난트(preladenant), 비파데넌트(BII014), V2006, ST-1535, SYN-115, PSB-1115, ZM241365, FSPTP 및 A2R 발현을 표적으로하는 억제성 핵산, 예를 들어, siRNA 또는 shRNA, 또는 A2R을 표적으로하는 임의의 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함한다. 일부 실시예에서, 추가의 작용제는 예를 들어 Ohta et al., Proc Natl Acad Sci U S A (2006) 103:13132-13137; Jin et al., Cancer Res. (2010) 70(6):2245-2255; Leone et al., Computational 및 Structural Biotechnology Journal (2015) 13:265-272; Beavis et al., Proc Natl Acad Sci U S A (2013) 110:14711-14716; 및 Pinna, A., Expert Opin Investig Drugs (2009) 18:1619-1631; Sitkovsky et al., Cancer Immunol Res (2014) 2(7):598-605; US 8,080,554; US 8,716,301; US 20140056922; WO2008/147482; US 8,883,500; US 20140377240; WO02/055083; US 7,141,575; US 7,405,219; US 8,883,500; US 8,450,329 및 US 8,987,279)에 기재된 A2R 길항제이다.

[0509] 일부 실시예에서, 길항제는, 아데노신 수용체를 암호화하는 mRNA에 특이적으로 결합하는 안티센스 분자, 억제 핵산 분자 (예를 들어, 소형 억제 RNA (siRNA)) 또는 촉매 핵산 분자(예를 들어 리보자임)이다. 일부 실시예에서, 안티센스 분자, 억제 핵산 분자 또는 촉매 핵산 분자는 A2a, A2b 또는 A3를 암호화하는 핵산에 결합한다. 일부 실시예에서, 안티센스 분자, 억제 핵산 분자 또는 촉매 핵산은 아데노신 수용체의 하류에서 생화학적 경로를 표적으로한다. 예를 들어, 안티센스 분자 또는 촉매 핵산은 Gs 단백질-또는 Gi 단백질-의존적 세포 내 경로에 관여하는 효소를 억제할 수 있다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 우세한 음성 돌연변이 형태의 아데노신 수용체, 예컨대 A2a, A2b 또는 A3를 포함한다.

[0510] 일부 실시예에서, 세포 외 아데노신을 억제하는 추가의 작용제는 세포 외 아데노신을 기능하지 못하게 하는 (또는 그러한 기능을 감소시키는) 작용제, 예를 들어, 아데노신의 구조를 변형시켜 아데노신이 아데노신 수용체를 통해 신호하는 능력을 억제하는 물질을 포함한다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 세포 외 아데노신 생성 또는 아데노신 분해 효소, 이의 변형된 형태 또는 이의 조절제이다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 추가 작용제는, 아데노신을 선택적으로 결합 및 파괴하여, 내생적으로 형성된 아데노신이 아데노신 수용체를 통해 신호하고 염증을 종결시키는 능력을 폐지 또는 현저히 감소시키는 효소(예를 들어, 아데노신 데아미나아제) 또는 다른 촉매 분자이다.

[0511] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 아데노신 데아미나아제 (ADA) 또는 그의 변형된 형태, 예를 들어 재조합 ADA 및/또는 폴리에틸렌 글리콜-변형 ADA (ADA-PEG)이며, 이는 세포 외 아데노신의 국소 조직 축적을 억제할 수 있다. ADA-PEG는 ADA SCID 환자의 치료에 사용되었다 (Hershfield (1995) Hum Mutat. 5:107). 일부 실시예에서, 세포 외 아데노신을 억제하는 작용제는, 세포 외 아데노신의 형성을 방지 또는 감소시키고/시키거나 세포 외 아데노신의 축적을 방지 또는 감소시켜 아데노신의 면역 억제 효과를 없애거나 실질적으로 감소시키는 작용제를 포함한다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는, 핵 전사 인자의 조절제를 포함하는 전-염증성 분자의 합성 및/또는 분비 조절에 관여하는 효소 및 단백질을 특이적으로 억제한다. 아데노신 수용체 발현의 억제 또는 Gs 단백질 - 또는 Gi 단백질-의존적 세포 내 경로, 또는 cAMP- 의존적 세포 내 경로의 발현은 면역 반응의 증가/향상을 초래할 수 있다.

[0512] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 세포 외 아데노신을 생성 또는 생산하는 엑토엔자임(ectoenzymes)을 표적으로

할 수 있다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 세포 외 아데노신을 생성하기 위해 기능하는 CD39 및 CD73 엑토엔자임을 표적으로 한다. CD39 (엑토뉴클레오사이드 트리포스페이트 디포스포하이드롤라제라고도 함)는 세포 외 ATP (또는 ADP)를 5'AMP로 전환시킨다. 이어서, CD73 (5' 뉴클레오티다아제라고도 함)은 5'AMP를 아데노신으로 전환시킨다. CD39의 활성은 NDP 키나아제 및 아데닐레이트 키나아제의 작용에 의해 가역적이지만, CD73의 활성은 비가역적이다. CD39 및 CD73은 내피 세포 및 Tregs를 포함하는 종양 간질 세포(tum 또는 stromal cells) 및 다수의 암 세포에서 발현된다. 예를 들어, 내피 세포에서의 CD39 및 CD73의 발현은 종양 미세 환경의 저산소 조건 하에서 증가된다. 종양 저산소증은 불충분한 혈액 공급 및 조직화되지 않은 종양 혈관 구조로 인한 산소 전달의 방해로부터 발생할 수 있다(Carroll 및 Ashcroft (2005), Expert. Rev. Mol. Med. 7(6):1-16). 저산소증은 또한, 아데노신을 AMP로 전환시키는 아데닐산 키나아제 (AK)를 억제하여 세포 외 아데노신 농도를 높인다. 따라서, 아데노신은 저산소증에 반응하여 고농도로 방출되며, 이는 고형 종양에서 또는 주위에서 종양 미세 환경(TME)이 빈번하게 발생하는 상태이다. 일부 실시 양태에서, 추가 작용제는 하나 이상의 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 항-CD73 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 예를 들어 MEDI9447 또는 TY/23, α - β 메틸렌-아데노신 디포스페이트(ADP), ARL 67156, POM-3, IPH52 이다(예를 들어, Allard et al. Clin Cancer Res (2013) 19(20):5626-5635; Hausler et al., Am J Transl Res (2014) 6(2):129-139; Zhang, B., Cancer Res. (2010) 70(16):6407-6411를 참조한다).

[0513] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 저산소증 유도성 인자 1 알파 (HIF-1 α) 신호 전달의 억제제이다. HIF-1 α 의 예시적인 억제제는 디곡신(digoxin), 아크리플라빈(acriflavine), 시르투인-7(sirtuin-7) 및 가네테스피브(ganetespib)를 포함한다.

[0514] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 단백질 티로신 포스파타제 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 단백질 티로신 포스파타제 억제제를 포함한다. 일부 실시예에서, 단백질 티로신 포스파타제 억제제는 SHP-1 억제제, 예를 들어, 본원에 기재된 SHP-1 억제제, 예컨대 나트륨 스티보 글루코네이트(sodium stibogluconate)이다. 일부 실시예에서, 단백질 티로신 포스파타제 억제제는 SHP-2 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 SHP-2 억제제이다.

[0515] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 키나아제 억제제이다. CDK4 키나아제 억제제, BTK 키나아제 억제제, MNK 키나아제 억제제, 또는 DGK 키나아제 억제제와 같은 키나아제 억제제는 종양 세포에 존재하는 구성적인 활성 생존 경로를 조절하고/하거나 면역 세포의 기능을 조절할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 키나아제 억제제는 브루톤(Bruton's) 티로신 키나아제 (BTK) 억제제, 예를 들어 이브루티닙(ibrutinib)이다. 일부 실시예에서, 키나아제 억제제는 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나아제(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase) (PI3K) 억제제이다. 일부 실시예에서, 키나아제 억제제는 CDK4 억제제, 예를 들어 CDK4/6 억제제이다. 일부 실시예에서, 키나아제 억제제는 mT또는 억제제, 예컨대, 라파마이신, 라파마이신 유사체, OSI-027이다. mT 또는 억제제는 예를 들어 mT또는C1 억제제 및/또는 mT또는C2 억제제, 예를 들어 mT또는C1 억제제 및/또는 mT또는C2 억제제일 수 있다. 일부 실시예에서, 키나아제 억제제는 MNK 억제제 또는 이중 PI3K/mT또는 억제제이다. 일부 실시예에서, 다른 예시적인 키나아제 억제제는 AKT 억제제 페리포신(perifosine), mT또는 억제제 템시로리무스, Src 키나아제 억제제 다사티닙(dasatinib) 및 포스타마티닙(fostamatinib), JAK2 억제제 파크리티닙(pacritinib) 및 룩소리티닙(ruxolitinib), PKC β 억제제 엔자스타우린(enzaustaurin) 및 브리오스타틴(bryostatin), 및 AAK 억제제 알리세르티브(alisertib)를 포함한다.

[0516] 일부 실시예에서, 키나아제 억제제는 이브루티닙(ibrutinib)(PCI- 32765); GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; 및 LFM-A13으로부터 선택된 BTK억제제이다. 일부 실시예에서, BTK 억제제는 인터루킨-2-유도성 키나아제 (ITK)의 키나아제 활성을 감소시키거나 억제하지 않으며, GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; 및 LFM-A13으로부터 선택된다.

[0517] 일부 실시예에서, 키나아제 억제제는 BTK 억제제, 예를 들어 PCI-32765로도 알려져있는, 이브루티닙 (1-[(3R)-3-[4-아미노-3- (4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온; 이다. 일부 실시예에서, 키나제 억제제는 BTK 억제제, 예를 들어 이브루티닙 (PCI-32765)이다. 일부 실시예에서, 이브루티닙의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 이상의 주기가 투여된다. 일부 실시예에서, BTK 억제제는 국제 출원 WO 2015/079417에 기재된 BTK 억제제이다.

[0518] 일부 실시예에서, 키나아제 억제제는 PI3K 억제제이다. PI3K는 세포주기 조절 및 림프종 생존과 관련된 PI3K/Akt/mT또는 경로의 중심이다. 예시적인 PI3K 억제제는 이델라리십(idelalisib)(PI3K δ 억제제)을 포함한다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 이델라리십(idelalisib) 및 리투시맙(rituximab)이다.

[0519] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 라파마이신(mT또는)의 포유류 표적의 억제제이다. 일부 실시예에서, 키나아제

억제제는 템시롤리무스(temsirolimus); 리다포롤리무스(AP23573 및 MK8669로도 알려져 있음); 에버롤리무스(RAD001); 라파마이신(AY22989); 시마피모드(simapimod); AZD8055; PF04691502; SF1126; 및 XL765로부터 선택된 mTOR 억제제이다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 베무라페닙(vemurafenib), 다브라페닙(dabrafenib) 및 트라메티닙(trametinib)과 같은 미토겐-활성화 단백질 키나아제(MAPK)의 억제제이다.

[0520] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 전- 또는 항-세포사멸적(apoptotic) 단백질을 조절하는 작용제이다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 B-세포 림프종2(BCL-2) 억제제 (예를 들어, 베네토클락스(venetoclax), ABT-199 또는 GDC-0199로도 지칭됨; 또는 ABT-737)을 포함한다. 베네토클락스(Venetoclax)는 항-세포사멸적(apoptotic) 단백질인 BCL-2를 억제하는, 소분자 (4-(4-([2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸-1-사이클로헥센-1-일]메틸) -1-피페라지닐)-N-(3-니트로-4-[(테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)아미노]페닐}설펜-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일옥시)벤즈아미드)이다. 전- 또는 항-세포사멸적(apoptotic) 단백질을 조절하는 다른 작용제는 BCL-2 억제제 ABT-737, 나비토클락스(ABT-263); 최대 효능을 위한 Mcl-1 siRNA 또는 Mcl-1 억제제 레티노이드 N-(4-히드 록시페닐) 레티나미드(4-HPR)를 포함한다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 재조합 종양 괴사 인자-관련 아포토시스-유도 리간드 (TRAIL)와 같은, 전-세포사멸적(apoptotic) 자극을 제공하며, 이는 종양 세포 표면의 TRAIL 사멸 수용체 DR-4 및 DR-5 또는 TRAIL-R2 작용제 항체에 결합함으로써 아포토시스 경로를 활성화시킬 수 있다.

[0521] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 인돌아민 2,3-디옥시게나제 (IDO) 억제제를 포함한다. IDO는 아미노산, L-트립토판의 키누레닌(kynurenine)으로의 분해를 촉매하는 효소이다. 예를 들어, 전립선 암, 대장암, 췌장암, 자궁경부암, 위암, 난소 암, 머리 암 및 폐암과 같은 많은 암은 IDO를 과발현한다. 플라즈마키토이드(Plasmacytoid) 수지상 세포(pDC), 대식세포 및 수지상 세포(DC)는 IDO를 발현할 수 있다. 일부 측면에서, L-트립토판의 감소 (예를 들어, IDO에 의해 촉매됨)는 T-세포 알레르기 및 아포토시스를 유도함으로써 면역 억제 환경을 초래한다. 따라서, 일부 측면에서, IDO 억제제는, 본원에 기재된 결합 분자 (예를 들어, BCMA-결합 분자), 재조합 수용체, 세포 및/또는 조성물의 효능을 예를 들어, 투여된 CAR-발현 세포의 억제 또는 사멸을 감소시킴으로써 향상시킬 수 있다. IDO의 예시적인 억제제는 1-메틸-트립토판, 인독시모드(indoximod) 및 INCB024360 (에파카도스타트)을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0522] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 세포독성제, 예를 들어 CPX-351 (Celat또는 Pharmaceuticals), 시타 라빈(cytarabine), 다우노루비신(daun또는ubicin), 보스룩신(Sunesis Pharmaceuticals), 사파시타빈 (Cyclacel Pharmaceuticals), 아이다루비신 또는 미톡산트론을 포함한다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 저메틸화제(hypomethylating agent), 예를 들어 DNA 메틸트랜스퍼라제(DNA methyltransferase) 억제제, 예를 들어 아자시티딘(azacytidine) 또는 데시타빈(decitabine)을 포함한다.

[0523] 다른 실시예에서, 추가 요법은 이식, 예를 들어 동종이계(allogeneic) 줄기 세포 이식이다.

[0524] 일부 실시예에서, 추가 요법은 림프절제 요법(lymphodepleting therapy)이다. 일부 실시예에서, 림프구 제거는 대상체, 예를 들어 조작된 세포, 예를 들어 CAR-발현 세포를 투여하기 전에 수행된다. 일부 실시예에서, 림프구 제거(lymphodepletion)는 멜팔란(melphalan), 사이톡산(Cytoxan), 시클로포스파미드(cyclophosphamide) 및 플루다라빈(fludarabine) 중 하나 이상을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 림프절제 화학 요법은 조작된 세포, 예를 들어 CAR- 발현 세포의 투여(예를 들어, 주입) 전, 동시 또는 후에 대상체에게 투여된다. 일 예에서, 림프절제 화학 요법은 조작된 세포, 예를 들어 CAR-발현 세포의 투여 전에 대상체에게 투여된다.

[0525] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 온콜리틱(oncolytic) 바이러스이다. 일부 실시예에서, 온콜리틱(oncolytic) 바이러스는 선택적으로 복제되고, 암 세포의 사멸을 유발하거나 암 세포의 성장을 늦출 수 있다. 일부 경우에, 온콜리틱(oncolytic) 바이러스는 비-암 세포에 영향을 미치지 않거나 최소한의 영향을 미친다. 온콜리틱(oncolytic) 바이러스는 온콜리틱(oncolytic) 아데노 바이러스, 온콜리틱(oncolytic) 단순 바이러스, 온콜리틱(oncolytic) 레트로 바이러스, 온콜리틱(oncolytic) 파르보바이러스, 온콜리틱(oncolytic) 백시니아바이러스, 온콜리틱(oncolytic) 신비스 바이러스, 온콜리틱(oncolytic) 인플루엔자 바이러스 또는 온콜리틱(oncolytic) RNA 바이러스 (예를 들어, 온콜리틱(oncolytic) 레오바이러스, 온콜리틱(oncolytic) 뉴캐슬병 바이러스) (NDV), 온콜리틱(oncolytic) 홍역 바이러스 또는 온콜리틱(oncolytic) 수포성 구내염 바이러스 (VSV))를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0526] 다른 예시적인 병용요법, 치료 및/또는 작용제는 항-알레르기제, 항-취토제, 진통제 및 보조 요법을 포함한다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 세포보호제, 예를 들어 신경 보호제, 자유-라디칼 스캐빈저(scavengers), 심장 보호제, 안트라사이클린 혈관외 중화제(anthracycline extravasation neutralizers) 및 영양소를 포함한다.

- [0527] 일부 실시예에서, 추가의 작용제로 사용되는 항체는, 치료제, 예를 들어 본원에 기재된 화학요법제 (예를 들어, 사이토신, 플루다라빈, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 탈 메틸화제, 펩티드 백신, 항-종양 항생제, 티로신 키나제 억제제, 알킬화제, 항-미세관 또는 항-유사분열제(anti-mitotic agent)), 항-알레르기제, 항-메스꺼움제 (또는 항구토제), 진통제 또는 세포보호제에 접합되거나 달리 결합된다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 항체-약물 접합체이다.
- [0528] 일부 실시예에서, 추가의 작용제는 본원에 제공된 결합 분자(예를 들어, BCMA-결합 분자), 재조합 수용체, 세포 및/또는 조성물의 효능을 높이거나 향상시키기 위해 DNA, RNA 또는 단백질 수준에서 특정 인자를 조절, 억제 또는 자극할 수 있다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 투여된 세포, 예를 들어 재조합 수용체, 예를 들어 CAR을 발현하도록 조작된 세포 내 핵산 수준, 예를 들어 DNA 또는 RNA에서 인자를 조절할 수 있다. 일부 실시예에서, 억제 핵산, 예를 들어 억제 핵산, 예를 들어 dsRNA, 예를 들어 siRNA 또는 shRNA, 또는 주기적으로 간격을 두고 군집을 이루는 짧은 회문 반복(clustered regularly interspaced sh또는 t palindromic repeats)(CRISPR), 전사-활성화제 유사 효과기 뉴클레아제(transcription-activator 또는 like effect 또는 nuclease)(TALEN), 또는 징크 핑거 엔도뉴클레아제(zinc finger endonuclease)(ZFN)는 조작된 세포, 예를 들어 CAR-발현 세포에서 억제 분자의 발현을 억제하는데 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 억제제는 shRNA이다. 일부 실시예에서, 억제 분자는 조작된 세포, 예를 들어 CAR-발현 세포 내에서 억제된다. 일부 실시예에서, 예를 들어 T-세포 기능이 프로모터, 예를 들어, 억제 분자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자와 같은 HI- 또는 U6-유래 프로모터에 작동 가능하게 연결되어 억제, 조절 또는 규제하는 분자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 암호화하는 핵산 분자는 조작된 세포, 예를 들어 CAR-발현 세포 내에서 발현된다. 예를 들어, Brummelkamp TR, et al. (2002) Science 296: 550- 553; Miyagishi M, et al. (2002) Nat. Biotechnol. 19: 497-500를 참조한다.
- [0529] 일부 실시예에서, 추가 작용제는 본원에 기술된 임의의 면역 체크 포인트 억제제와 같은 억제 분자를 암호화하는 유전자를 파괴할 수 있다. 일부 실시예에서, 파괴는 조기 정지 코돈이 유전자 내로 통합되도록하여, 억제분자는 발현되지 않거나, 세포 표면상에서 발현 될 수 있고/있거나 세포 신호 전달을 매개 할 수 있는 형태로 발현되지 않는다. 파괴는 일반적으로 DNA 수준에서 수행된다. 파괴는 일반적으로 영구적이거나 비가역적이거나 일시적이지 않다.
- [0530] 일부 측면에서, 파괴는 유전자 편집, 예컨대 DNA 결합 단백질 또는 DNA-결합 핵산을 사용하여 수행되며, 이는 파괴를 목표로하는 영역에서 유전자에 특이적으로 결합하거나 혼합(hybridizes)된다. 일부 측면에서, 단백질 또는 핵산은, 키메라 또는 융합 단백질에서와 같이, 뉴클레아제에 커플링되거나 이와 복합체를 형성한다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 파괴는 DNA-표적화 단백질 및 뉴클레아제, 예를 들어, 파괴되는 유전자에 특이적인, 징크 핑거 뉴클레아제(ZFN) 또는 TAL-효과기 뉴클레아제(TALEN)또는 CRISPR-Cas9 시스템과 같은 규칙적으로 산재된 짧은 회문 핵산(clustered regularly interspersed sh또는 t palindromic nucleic acid)(CRISPR)-Cas 시스템과 같은 RNA-유도 뉴클레아제(RNA-guided nuclease)를 포함하는 융합을 사용하여 수행된다. 일부 실시예에서, 유전자 조작된 세포, 예를 들어 CAR-발현 세포를 생성 또는 생산하는 방법은 억제 분자에 특이적인 DNA-표적화 단백질 및 ZFN 또는 TALEN과 같은 뉴클레아제, 또는 CRISPR-Cas9 시스템과 같은 RNA-유도된 뉴클레아제의 융합과 같이 유전자 조작된 항원 수용체 (예를 들어 CAR)를 암호화하는 핵산 분자 및 억제 분자를 표적으로하는 작용제를 암호화하는 핵산 분자를 세포 집단에 도입하는 것을 포함한다.
- [0531] 본원에 기재된 임의의 추가 작용제는, BCMA-결합 분자 (예를 들어, 항체), 면역 접합체, 재조합 수용체(예를 들어, 키메라 항원 수용체) 및/또는 분자를 발현하는 조작된 세포, 예를 들어 본원에 기재된 임의의 조합 방법의 하나 이상의 작용제 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물에서와 같이 본원에 기재된 분자(예를 들어 재조합 수용체)를 발현하는 조작된 세포의 조합 방법으로 준비되거나 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, BCMA- 결합 분자 (예를 들어, 항체), 면역 접합체, 재조합 수용체 (예를 들어, 키메라 항원 수용체), 상기 분자를 발현하는 조작된 세포 (예를 들어, 재조합 수용체), 상기 분자를 발현하는 복수의 조작된 세포 (예를 들어, 재조합 수용체)는 추가의 작용제, 방법 또는 치료와 함께 임의의 순서로 동시에, 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있으며, 이러한 투여는 대상체의 신체에서 각각의 작용제를 치료적으로 효과적인 수준으로 제공한다. 상기 작용제는 예를 들어, 동일한 약학 조성물의 일부로서 또는 동일한 전달 방법을 사용하여, 본원에 기재된 결합 분자(예를 들어, BCMA-결합 분자), 재조합 수용체, 세포 및/또는 조성물과 함께 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 추가 작용제는 세포의 투여 전에 조작된 세포, 예를 들어 CAR-발현 세포와 함께 배양된다.
- [0532] 일부 예에서, 하나 이상의 추가 작용제는 본원에 기재된 결합 분자(예를 들어, BCMA-결합 분자), 재조합 수용체, 세포 및/또는 조성물의 투여 후 또는 투여 전에 선택한 기간으로 분리되어 투여된다. 일부 예에서, 상기 기간은 1 일, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 1 주, 2 주, 3 주, 1 개월, 2 개월 또는 3 개월이다. 일부 예

에서, 하나 이상의 추가 작용제는 여러 번 투여되고/되거나 본원에 기재된 결합 분자(예를 들어, BCMA-결합 분자), 제조합 수용체, 세포 및/또는 조성물은 여러 번 투여된다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 추가의 작용제는, 본원에 기재된 결합 분자(예를 들어, BCMA-결합 분자), 제조합 수용체, 세포 및/또는 조성물의 투여 전, 예를 들어 2 주, 12 일, 10 일, 8 일, 1 주, 6 일, 5 일, 4 일, 3 일, 2 일 또는 1 일 전에 투여된다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 추가 작용제는, 본원에 기재된 결합 분자(예를 들어, BCMA-결합 분자), 제조합 수용체, 세포 및/또는 조성물의 투여 후, 예를 들어 2 주, 12 일, 10 일, 8 일, 1 주일, 6 일, 5 일, 4 일, 3 일, 2 일 또는 1 일 후에 투여된다.

[0533] 추가 작용제의 용량은 임의의 치료적 유효량, 예를 들어 본원에 기술된 임의의 용량일 수 있고, 추가 작용제의 적절한 용량은 치료될 질병의 유형, 상기 유형, 용량 및/또는 결합 분자, 제조합 수용체, 세포 및/또는 조성물의 투여 빈도, 질병의 중증도 및 과정, 결합 분자, 제조합 수용체, 세포 및 / 또는 조성물이 예방 또는 치료 목적으로 투여되는지, 이전 요법, 환자의 임상 이력 및 결합 분자, 제조합 수용체, 세포 및/또는 조성물에 대한 반응 및 주치의의 재량에 따라 달라질 수 있다. 결합 분자, 제조합 수용체, 세포 및/또는 조성물 및/또는 추가 작용제 및/또는 요법은 한 번에 환자에게 투여 될 수 있고, 일련의 치료에 걸쳐 반복되거나 투여 될 수 있다.

[0534] C.진단 및 탐지 방법

[0535] BCMA의 검출, 예를 들어 BCMA-발현 질병 또는 상태와 관련된 진단 및/또는 예후 방법에서 제공된 결합 분자, 예를 들어 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 사용을 포함하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시예에서 상기 방법은 생물학적 샘플을 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 배양하고/하거나 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상 체에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시예에서, 생물학적 샘플은 세포 또는 조직, 예컨대 종양 또는 암 조직을 포함한다. 특정 실시예에서, 접촉은 항-BCMA 항체의 BCMA에 대한 결합이 허용되는 조건 하에 있고, 항-BCMA 항체와 BCMA 사이에 복합체가 형성되는지 여부를 검출하는 것이다. 이러한 방법은 시험 관내 또는 생체 내 방법일 수 있다. 하나의 실시예에서, 항-BCMA 항체(예를 들어, 항원 결합 단편)는 항-BCMA 항체(예를 들어, 항원 결합 단편) 또는 제조합 수용체로 치료할 수 있는 대상체를 선택하는데 사용되며, 예를 들어 여기서 BCMA는 환자 선택을 위한 바이오 마커이다.

[0536] 일부 실시예에서, 세포, 조직 샘플, 용해물, 조성물 또는 이로부터 유래된 다른 샘플과 같은 샘플은 항-BCMA 항체 (예를 들어, 항원-결합 단편)와 접촉하고 항체와 상기 샘플(예를 들어, 샘플에서 BCMA) 사이의 복합체의 결합 또는 형성이 결정되거나 검출된다. 시험 샘플에서의 결합이 동일한 조직 유형의 기준 세포와 비교하여 입증되거나 검출될 때, 관련 질병 또는 상태의 존재를 나타낼 수 있다. 일부 구체 예에서, 상기 샘플은 인간 조직으로부터의 것이다.

[0537] 특정 항체-항원 결합을 검출하기 위해 당 업계에 공지된 다양한 방법이 사용될 수 있다. 예시적인 면역 분석은 형광 편광 면역분석(FPIA), 형광 면역분석(FIA), 효소 면역분석(EIA), 혼탁 억제 면역분석(NIA), 효소결합면역흡착분석(ELISA) 및 방사선 면역분석(RIA)을 포함한다. 지표 부분(indicator 또는 moiety) 또는 라벨 그룹(label group)은 본 발명의 항체에 부착될 수 있고, 종종 분석 장비의 이용 가능성 및 호환되는 면역분석 절차에 의해 지시되는 방법의 다양한 용도의 요구를 충족시키도록 선택된다. 예시적인 표지는 방사성 핵종(예를 들어 ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S , ^3H , 또는 ^{32}P), 효소(예를 들어, 알칼리포스파타제, 겨자무과산화수소(horse radish peroxidase), 루시페라제 또는 β 갈락토시다제), 형광 부분 또는 단백질(예: 플루오레세인, 로다민, 피코에리트린, GFP 또는 BFP), 또는 발광 부분(예를 들어, QdotTM nanoparticles supplied by the Quantum Dot C 또는 p 또는 ation, Palo Alto, Calif.)를 포함한다. 상기 언급된 다양한 면역분석을 수행하는데 사용되는 일반적인 기술은 당업자에게 공지되어있다.

[0538] 진단의 목적으로, 항체(예를 들어, 항원-결합 단편)는 방사성 동위 원소, 형광 표지, 및 당 업계에 공지된 다양한 효소-기재(enzyme-substrate) 표지를 포함하지만 이에 제한되지 않는 검출 가능한 부분(moiety)으로 표지될 수 있다. 표지를 항체에 접합시키는 방법은 당 업계에 공지되어있다.

[0539] 일부 실시예에서, 항체(예를 들어, 항원-결합 단편)는 표지 될 필요가 없으며, 이의 존재는 상기 항체에 결합하는 표지된 항체를 사용하여 검출될 수 있다.

[0540] 일부 실시예에서 제공된 항체(예를 들어, 항원-결합 단편)는 임의의 공지된 분석방법, 예컨대 경쟁적 결합 분석, 직간접 샌드위치 분석 및 면역침강분석에 사용될 수 있다. Zola, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, pp. 147-158 (CRC Press, Inc. 1987).

[0541] 항체(예를 들어, 항원-결합 단편) 및 폴리펩티드는 또한 생체 내 영상화와 같은 생체 내 진단 분석에 사용될

수 있다. 일반적으로, 항체는 방사성 핵종(예를 들어, ^{111}In , ^{99}Tc , ^{14}C , ^{131}I , ^{125}I , “또는 ^3H)으로 표지되어, 대상 세포 또는 대상 조직이 대상체에게 투여 후 생체 내에서 국부화 될 수 있다.

[0542] 항체 (예를 들어, 항원-결합 단편)는 또한, 예를 들어 공지된 기술을 사용하여, 병리학에서 염색 시약으로서 사용될 수 있다.

[0543] III. 제조 물품 또는 키트

[0544] 제공된 결합 분자(예를 들어, 항체), 재조합 수용체(예를 들어, CARs), 유전자 조작된 세포 및/또는이를 포함하는 조성물을 포함하는 제조 물품 또는 키트가 또한 제공된다. 제조 물품은 용기 및 용기 상에 또는 용기와 관련된 라벨 또는 패키지 삽입물을 포함할 수 있다. 적합한 용기는 예를 들어 병, 바이알, 주사기, 시험관, IV 용액 백(IV solution bags) 등을 포함한다. 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로 형성될 수 있다. 일부 실시예에서, 용기는 멸균 접근 포트를 갖는다. 예시적인 용기는 주사용 바늘에 의해 천공될 수 있는 마개가 있는 것을 포함하는 정맥 내 용액 백, 바이알을 포함한다. 제조 물품 또는 키트는 조성물이 본원에 기재된 상태(예를 들어, 다발성 골수종)와 같은 특정 상태를 치료하는데 사용될 수 있음을 나타내는 패키지 삽입물을 추가로 포함 할 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 제조 물품 또는 키트는 약학적으로 허용되는 완충제를 포함하는 다른 용기 또는 동일한 용기를 추가로 포함 할 수 있다. 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘 및/또는 주사기와 같은 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다.

[0545] 라벨 또는 패키지 삽입물은 조성물이 개체에서 BCMA-발현 또는 BCMA-관련 질병, 장애 또는 상태의 치료에 사용됨을 나타낼 수 있다. 용기 상에 있거나 용기와 관련된 라벨 또는 패키지 삽입물은 제제의 재구성 및/또는 사용에 대한 지시를 나타낼 수 있다. 상기 라벨 또는 패키지 삽입물은 제제가 개체에서 BCMA-발현 또는 BCMA-관련 질병, 장애 또는 상태를 치료 또는 예방하기위한 피하, 정맥 내 또는 다른 투여 방식에 유용하거나 의도된 것임을 추가로 나타낼 수 있다.

[0546] 일부 실시예에서 용기는 그 자체로 또는 다른 조성물과 조합되어 상태를 치료, 예방 및/또는 진단하는데 효과적인 조성물을 보유한다. 제조 물품 또는 키트는 (a) 조성물이 포함된 제 1 용기(즉, 제 1 의약), 상기 조성물은 항체 (예를 들어, 항-BCMA 항체) 또는 이의 항원-결합 단편 또는 재조합 수용체(예를 들어, CAR)를 포함하고; 및 (b) 조성물이 포함된 제 2 용기(즉, 제 2 의약), 여기서 상기 조성물은 세포독성제 또는 다른 치료제와 같은 추가 작용제를 포함하고, 물품 또는 키트는 대상체를 제2 의약의 유효량으로 치료하기위한 라벨 또는 패키지 삽입물에 대한 지시를 추가로 포함하는 것을 포함한다.

[0547] IV. 정의

[0548] 본원에 사용된 바와 같이, 항체의 "대응 형태"는 두 항체의 특성 또는 활성을 비교할 때, 동일한 형태의 항체를 사용하여 특성이 비교됨을 의미한다. 예를 들어, 항체가 제 1 항체의 상응하는 형태의 활성과 비교하여 더 큰 활성을 갖는다고 언급 된 경우, 이는 해당 항체의 scFv와 같은 특정 형태가 제 1 항체의 scFv 형태와 비교하여 더 큰 활성을 갖는 것을 의미한다.

[0549] "효과기 기능"은 항체 아이소타입(isotype)에 따라 변하는 항체의 Fc 영역에 기인한 생물학적 활성을 지칭한다. 항체 효과기 기능의 예는 C1q 결합 및 보체 의존적 세포 독성(CDC); Fc 수용체 결합; 항체-의존적 세포-매개 세포 독성 (ADCC); 식균 작용; 세포 표면 수용체 (예를 들어, B 세포 수용체)의 하향 조절; 및 B 세포 활성화를 포함한다.

[0550] 본원에서 용어 "Fc 영역"은 불변 영역의 적어도 일부를 포유하는 면역 글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하는데 사용된다. 상기 용어는 고유 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함한다. 한 실시예에서, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 Cys226 또는 Pro230으로부터 중쇄의 카르복실-말단으로 연장된다. 그러나, Fc 영역의 C-말단 라이신(Lys447)은 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 본원에 달리 명시되지 않는 한, Fc 영역 또는 불변 영역에서 아미노산 잔기의 넘버링은 EU 넘버링 시스템에 따르고, EU 인덱스라고도 하며, 카바트 et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991에 기재되어 있다.

[0551] 용어 "전장 항체(full length antibody)", "무 손상 항체"및 "전체 항체"는 본 명세서에서 정의 된 바와 같이 자연 항체 구조와 실질적으로 유사한 구조 또는 Fc 영역을 함유하는 중쇄를 갖는 항체를 지칭하기 위해 본원에서 상호 교환 가능하게 사용된다.

[0552] "단리된" 항체는 이의 자연 환경의 성분으로부터 분리된 것이다. 일부 실시예에서, 항체는 예를 들어, 전기 영

동 (예를 들어, SDS-PAGE, 등전 포커싱 (IEF), 모세관 전기 영동) 또는 크로마토그래피 (예를 들어, 이온 교환 또는 역상 HPLC)에 의해 결정될 때 항체는 95 % 또는 99 % 이상의 순도로 정제된다. 항체 순도 평가 방법의 검토에 대해서는, 예를 들어 Flatman et al., J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007)를 참조한다.

[0553] "단리된" 핵산은 그의 자연 환경의 성분으로부터 분리된 핵산 분자를 지칭한다. 단리된 핵산은 통상적으로 핵산 분자를 포함하는 세포에 포함된 핵산 분자를 포함하지만, 핵산 분자는 염색체 외 또는 그의 자연 염색체 위치와는 다른 염색체 위치에 존재한다.

[0554] "항-BCMA 항체를 암호화하는 단리된 핵산"은 단일 벡터 또는 별도의 벡터에서 이러한 핵산 분자 (들)를 포함하여 항체 중쇄 및 경쇄 (또는 이의 단편)를 암호화하는 하나 이상의 핵산 분자를 지칭하고, 및 이러한 핵산 분자 (들)는 숙주 세포의 하나 이상의 위치에 존재한다.

[0555] 용어 "숙주 세포", "숙주 세포주" 및 "숙주 세포 배양"은 상호 교환적으로 사용되며, 이러한 세포의 자손을 포함하여 외인성 핵산이 도입된 세포를 지칭한다. 숙주 세포는 "형질전환체" 및 "형질 전환된 세포"를 포함하고, 여기에는 1 차 형질전환 세포 및 계대수(number of passages)에 관계없이 이로부터 유래된 자손이 포함된다. 자손은 핵산 함량에서 모세포와 완전히 동일하지는 않지만 돌연변이를 포함할 수 있다. 원래 형질 전환된 세포에서 선별되거나 선택된 것과 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 돌연변이 자손이 본원에 포함된다.

[0556] 본원에서 사용된 바와 같이, 아미노산 서열 (참조 폴리펩티드 서열)과 관련하여 사용될 때 "백분율(%) 아미노산 서열 동일성" 및 "백분율 동일성" 및 "서열 동일성"은 서열을 정렬하고 필요한 경우 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성하기 위해 갭을 도입하고 서열 동일성의 일부로서 보존 적 치환을 고려하지 않은 후 참조 폴리펩티드 서열의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열 (예를 들어, 대상 항체 또는 단편)에서 아미노산 잔기의 백분율로 정의된다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 결정하기 위한 정렬은 예를 들어 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign (DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용 가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 당업자에게 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 당업자는 비교될 전체 길이의 서열에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여, 서열 정렬을 위한 적절한 파라미터를 결정할 수 있다.

[0557] 아미노산 치환은 폴리펩티드에서 하나의 아미노산을 다른 아미노산으로 대체하는 것을 포함할 수 있다. 아미노산 치환은 관심있는 결합 분자, 예를 들어 항체에 도입될 수 있고, 원하는 활성, 예를 들어 유지/개선된 항원 결합, 감소된 면역원성, 또는 개선된 ADCC 또는 CDC에 대해 생성물이 스크리닝된다.

[0558] 아미노산은 일반적으로 다음의 공통 측-쇄 특성에 따라 그룹화될 수 있다:

[0559] (1) 소수성: N또는leucine, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[0560] (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

[0561] (3) 산성: Asp, Glu;

[0562] (4)염기성: His, Lys, Arg;

[0563] (5)사슬 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro;

[0564] (6)방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0565] 비-보존적 아미노산 치환은 이들 클래스 중 하나의 구성원을 다른 클래스로 교환하는 것을 포함할 것이다.

[0566] 본원에 사용된 용어 "벡터"는 연결된 다른 핵산을 전파할 수 있는 핵산 분자를 지칭한다. 상기 용어는 자가-복제 핵산 구조로서의 벡터 및 이것이 도입된 숙주 세포의 계통에 통합된 벡터를 포함한다. 특정 벡터는 이들이 작동 가능하게 연결된 핵산의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 벡터는 본원에서 "발현 벡터"로 지칭된다.

[0567] 용어 "패키지 삽입물"은 치료 제품의 상용 패키지에 관례적으로 포함된 지시 사항을 지칭하기 위해 사용되며, 이와 같은 치료 제품을 사용하는 것에 관한 지시, 사용법, 용량, 투여, 병용 요법, 금기 및 /또는 경고에 관한 정보를 포함한다.

[0568] 본원에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "한", "하나의" 및 "그"는 문맥상 명백하게 다르게 지시하지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다. 예를 들어, "한" 또는 "하나의"은 "적어도 하나" 또는 "하나 이상"을 의미한다. 본 명세서에 설명된 측면, 실시예 및 변형은 측면, 실시예 및 변형을 "포함하는", "구성하는" 및/또는 "본질적으로 구성되는"을 포함하는 것으로 이해된다.

[0569] 본 개시를 통해, 청구된 주제의 다양한 양태가 범위 형식으로 제시된다. 범위 형식의 설명은 단지 편의 및 간결

성을 위한 것이며, 청구된 주제의 범위에 대한 융통성없는 제한으로 해석되어서는 안된다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 범위의 설명은 모든 가능한 하위 범위 및 그 범위 내의 개별 수치를 개시한 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 값의 범위가 제공되는 경우, 그 범위의 상한 및 하한과 상기 언급된 범위의 임의의 다른 언급되거나 개재된 값 사이의 각각의 개재 값은 청구된 주제 내에 포함되는 것으로 이해된다. 이들 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있고, 또한 언급된 범위에서 임의의 구체적으로 배제된 한도에 따라 청구된 주제 내에 포함된다. 언급된 범위가 한계 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우, 이들 포함된 한계 중 하나 또는 둘 다를 제외한 범위가 또한 청구된 주제에 포함된다. 이것은 범위의 폭에 관계없이 적용된다.

[0570] 본원에 사용된 용어 "약"은 이 기술 분야의 당업자에게 용이하게 공지된 각각의 값에 대한 일반적인 오차 범위를 지칭한다. 본 명세서에서 "약"의 값 또는 파라미터에 대한 언급은 그 값 또는 파라미터 자체에 관한 실시예를 포함하고 설명한다. 예를 들어, "약 X"를 언급하는 설명은 "X"의 설명을 포함한다.

[0571] 본원에 사용된 "조성물"은 세포를 포함하여 둘 이상의 생성물, 물질 또는 화합물의 임의의 혼합물을 지칭한다. 이는 용액, 현탁액, 액체, 분말, 페이스트, 수성, 비수성 또는 이들의 임의의 조합 일 수 있다.

[0572] 본원에 사용된 바와 같이, 세포 또는 세포 집단이 특정 마커에 대해 "양성"이라는 기제는 특정 마커의 세포 상에 또는 세포 내에 전형적으로 표면 마커인 검출 가능한 존재를 지칭한다. 표면 마커를 언급할 때, 이 용어는 유세포 분석법에 의해 검출된 표면 발현의 존재를 지칭하며, 예를 들어 마커에 특이적으로 결합하는 항체로 염색하고 상기 항체를 검출함으로써, 상기 염색은 달리 동일한 조건 하에서 아이소타입-매칭된 대조군으로 동일한 절차를 수행하여 검출된 염색보다 실질적으로 높은 수준 및/또는 마커에 양성인 것으로 알려진 세포와 실질적으로 유사한 수준 및/또는 마커에 대해 음성인 것으로 알려진 세포보다 실질적으로 높은 수준에서 유세포 분석법에 의해 검출될 수 있다.

[0573] 본원에 사용된 바와 같이, 특정 마커에 대해 세포 또는 세포 집단이 "음성"이라는 기제는 특정 마커, 전형적으로 표면 마커의 세포 상에 또는 세포 내에 실질적으로 검출 가능한 존재가 없음을 지칭한다. 표면 마커를 언급할 때, 이 용어는 유세포 분석법에 의해 검출된 표면 발현의 부재를 지칭하고, 예를 들어, 마커에 특이적으로 결합하는 항체로 염색하고 상기 항체를 검출함으로써, 상기 염색은 달리 동일한 조건 하에서 아이소타입-매칭된 대조군으로 동일한 절차를 수행하여 검출된 염색보다 실질적으로 높은 수준 및/또는 마커에 대해 양성인 것으로 알려진 세포보다 실질적으로 낮은 수준에서, 및/또는 마커에 대해 음성인 것으로 알려진 세포에 대한 것과 실질적으로 유사한 수준의 유세포 분석에 의해 검출되지 않는다.

[0574] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어, 표기법 및 다른 기술 및 과학 용어 또는 용어는 청구된 주제가 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는 것으로 의도된다. 어떤 경우에, 일반적으로 이해되는 의미를 갖는 용어는 명확성 및/또는 준비된 참조를 위해 본 명세서에서 정의되며, 본 명세서에서의 이러한 정의의 포함은 본 기술 분야에서 일반적으로 이해되는 것과 실질적으로 차이가 있는 것으로 반드시 해석되는 것은 아니다.

[0575] IV. 예시적 실시 양태

[0576] 본원에 제공된 실시 양태는 다음과 같다:

[0577] 1. 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 여기에서 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 아래 중쇄 가변 (V_H) 영역을 포함하는 것:

[0578] 서열 번호 7-11, 149-157, 279-287 및 376-378 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3); 또는

[0579] 서열 번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택된 중쇄 가변 (V_H) 영역 아미노산 서열 내에 함유된 CDR-H3.

[0580] 2. 서열 번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택된 V_H 영역 아미노산 서열과 적어도 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % 또는 99 % 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 (V_H) 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

[0581] 3. 실시예 2의 상기 항체 또는 항원-결합 단편에서, V_H 영역은 아미노산 서열 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$ (서열번호 355)을 포함하는 CDR-H3를 포함하며, 상기 X_1 은 A, D, E, G, L, V 또는 W; X_2 는 A, D, G, L, P, Q 또는

S; X_3 는 A, D, G, L 또는 Y; X_4 는 D, G, P, R, S, V, Y 또는 null; X_5 는 D, I, P, S, T, Y 또는 null; X_6 는 A, G, I, S, T, V, Y 또는 null; X_7 은 A, D, E, F, L, P, S, Y 또는 null; X_8 은 P, Q, T, Y 또는 null; X_9 은 D, G, R, Y 또는 null; X_{10} 은 A, F, Y 또는 null; X_{11} 은 D, F 또는 null; X_{12} 는 F 또는 null; X_{13} 은 D, T 또는 Y; 그리고 X_{14} 는 I, L, N, V 또는 Y이다.

- [0582] 4. 상기 실시예 2 또는 실시예 3의 항체 또는 항원-결합 단편에서, V_H 영역은 하기를 포함한다:
- [0583] 서열 번호:7-11, 149-157, 279-287 및 376-378 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; 또는
- [0584] 서열 번호:110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H3.
- [0585] 5. 실시예 1-4 중 어느 하나의 항체 또는 항원 결합 단편에서, V_H 영역은 하기를 포함한다:
- [0586] 아미노산 서열 $X_1X_2X_3MX_4$ (서열번호 353), X_1 은D 또는 S; X_2 는 Y 또는 S; X_3 는 A, G, W, 또는 Y; 및 X_4 는 H, Q, 또는 S를 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역1 (CDR-H1); 및/또는
- [0587] $X_1IX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}YX_{12}$ X_{13} X_{14} X_{15} X_{16} X_{17} (서열번호 354) X_1 은 F, G, H, V, W 또는 Y; X_2 는 N, R, S 또는 V; X_3 는 P, Q, S, V, W 또는 Y; X_4 는 K 또는 null; X_5 는 A 또는 null; X_6 는 D, G, N, S, 또는 Y; X_7 는 G 또는 S; X_8 은 G 또는 S; X_9 는 E, G, N, T 또는 S; X_{10} 는 I, K, 또는 T; X_{11} 는 E, G, N 또는 Y; X_{12} 는 A 또는 V; X_{13} 는 A, D 또는 Q; X_{14} 는 K 또는 S; X_{15} 는 F 또는 V; X_{16} 는 K 또는 Q; 그리고 X_{17} 는 E 또는 G인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역2(CDR-H2).
- [0588] 6. 실시예 1-5 중 어느 하나의 항체 또는 항원 결합 단편에서, V_H 영역은 하기를 포함한다:
- [0589] 서열 번호:1-3 및 140-144 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1); 및/또는
- [0590] 서열 번호:4-6, 145-148 및 372-374 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2).
- [0591] 7. 실시예 1-6 중 어느 하나의 항체 또는 항원 결합 단편에서, V_H 영역은 하기를 포함한다:
- [0592] 서열 번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1); 및/또는
- [0593] 서열 번호: :110-115, 247-256, 518-531 및 533중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2.
- [0594] 8. 실시예 7의 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서:
- [0595] CDR-H1은 서열 번호: 1-3, 141, 143 및 144 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 110-113, 115, 248, 252-256 및 518-522 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1을 포함한다;
- [0596] CDR-H2 은 서열번호 4-6, 145, 147, 148 및 372 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 110-113, 115, 248, 252-256 및 518-522 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H2을 포함한다; 및/또는
- [0597] CDR-H3는 서열번호7-10, 149, 153-157 및 376 중 어느하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 110-113, 115, 248, 252-256 및 518-522 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H3를 포함한다.
- [0598] 9. 실시예 7또는 실시예 8의 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서:

- [0599] CDR-H1은 서열 번호: 1의 아미노산 서열 또는 서열번호 115 및 256중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1을 포함한다;
- [0600] CDR-H2 은 서열번호 5의 아미노산 서열 또는 서열번호 115 및 256중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H2 을 포함한다; 및/또는
- [0601] CDR-H3는 서열번호10 또는 157 중 어느하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 115 및 256중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H3를 포함한다.
- [0602] 10. 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 (V_H) 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서:
- [0603] CDR-H1은 서열 번호: :1-3 및 140-144 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1을 포함한다;
- [0604] CDR-H2 은 서열번호 :4-6, 145-148 및 372-374 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H2 을 포함한다; 및/또는
- [0605] CDR-H3는 서열번호7-11, 149-157, 279-287 및 376-378중 어느하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H3를 포함한다.
- [0606] 11. 실시예 10의 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서:
- [0607] CDR-H1은 서열 번호: 1-3, 141, 143 및 144 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 110-113, 115, 248, 252-256 및 518-522 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1을 포함한다;
- [0608] CDR-H2 은 서열번호 4-6, 145, 147, 148 및 372 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 110-113, 115, 248, 252-256 및 518-522 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H2 을 포함한다; 및/또는
- [0609] CDR-H3는 서열번호7-10, 149, 153-157 및 376 중 어느하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 110-113, 115, 248, 252-256 및 518-522 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H3를 포함한다
- [0610] 12. 실시예 10 또는 실시예11의 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서:
- [0611] CDR-H1은 서열 번호: 1의 아미노산 서열 또는 서열번호 115 및 256중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1을 포함한다;
- [0612] CDR-H2 은 서열번호 5의 아미노산 서열 또는 서열번호 115 및 256중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H2 을 포함한다; 및/또는
- [0613] CDR-H3는 서열번호10 또는 157 중 어느하나로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 115 및 256중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H3를 포함한다.
- [0614] 13. 실시예 1 내지 10 중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편 은 하기로부터 선택되는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 V_H 영역을 포함한다:
- [0615] 각각 서열번호 1, 4 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0616] 각각 서열 번호:2, 5, 및 8의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0617] 각각 서열번호2, 5, 및 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0618] 각각 서열번호 2, 5, 및 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;

- [0619] 각각 서열번호 3, 6, 및 11의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0620] 각각 서열번호 :140, 145, 및 149의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0621] 각각 서열번호 141, 145, 및 149의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0622] 각각 서열번호 142, 146, 및 151의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0623] 각각 서열번호 2, 5, 및 152의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0624] 각각 서열번호 143, 147, 및 153의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0625] 각각 서열번호 144, 148, 및 154의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0626] 각각 서열번호 3, 6, 및 155의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0627] 각각 서열번호 2, 5, 및 156의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0628] 각각 서열번호 2, 5, 및 157의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0629] 각각 서열번호 2, 6, 및 376의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0630] 각각 서열번호 3, 372, 및 376의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0631] 각각 서열번호 3, 6, 및 376의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0632] 각각 서열번호 3, 6, 및 377의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0633] 각각 서열번호 2, 373, 및 152의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0634] 각각 서열번호 2, 5, 및 378의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3; 또는
- [0635] 각각 서열번호 2, 374, 및 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3.
- [0636] 14. 실시예 13의 항체 또는 항원-결합 단편에서 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3는 하기로부터 선택 된다 :
- [0637] 각각 서열번호 1, 4 및 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0638] 각각 서열 번호:2, 5, 및 8의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0639] 각각 서열번호2, 5, 및 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0640] 각각 서열번호 2, 5, 및 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0641] 각각 서열번호 141, 145, 및 149의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0642] 각각 서열번호 143, 147, 및 153의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0643] 각각 서열번호 144, 148, 및 154의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0644] 각각 서열번호 3, 6, 및 155의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0645] 각각 서열번호 2, 5, 및 156의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0646] 각각 서열번호 2, 5, 및 157의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0647] 각각 서열번호 2, 6, 및 376의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0648] 각각 서열번호 3, 372, 및 376의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3; 또는
- [0649] 각각 서열번호 3, 6, 및 376의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3.
- [0650] 15. 실시예 13의 항체 또는 항원-결합 단편에서, CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3은 하기로부터 선택된다 :
- [0651] 각각 서열번호 2, 5, 및 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3; 또는
- [0652] 각각 서열번호 2, 5, 및 157의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3;
- [0653] 16. 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을

포함하는 각각의 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 V_H 영역을 포함한다.

- [0654] 17. 실시예 16의 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 110-113, 115, 248, 252-256 및 518-522중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 각각의 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 V_H 영역을 포함한다.
- [0655] 18. 실시예 16또는 실시예 17의 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 115 및중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 각각의 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 V_H 영역을 포함한다.
- [0656] 19. 실시예 1 내지 16 중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편에서, 상기 V_H 영역은 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역의 아미노산 서열 내에 포함되는 구조 영역 1(FR1), FR2, FR3 및/또는 FR4 각각에 대하여 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 의 서열 동일성을 가지는 FR1, FR2, FR3 및/또는 FR4를 포함한다.
- [0657] 20. 실시예 1 내지 19중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편 에서, V_H 영역은 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4 하기 중에서 선택되는 것을 포함한다:
- [0658] 서열번호 59-63, 195-203 및 434-439 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 FR1;
- [0659] 서열번호 64-66 및 204-209중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 FR 2;
- [0660] 서열번호 67-69, 210-216, 441 및 443 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 FR3; 및/또는
- [0661] 서열번호 70-71, 217-220, 444 및 445 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 FR4.
- [0662] 21. 실시예 1-16 중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편에서, V_H 영역은 서열 번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0663] 22. 실시예 21의 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, V_H 영역은 서열번호 110-113, 115, 248, 252-256 및 518-522중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0664] 23. 실시예 21 또는 실시예 22의 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, V_H 영역은 서열 번호: 115 및 256 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0665] 24. 실시예 1-21 중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 경쇄 가변 (V_L)영역을 포함하지 않고, 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), CDR-L2, 및/또는 CDR-L3을 포함하지 않고, 및/또는 V_H 영역만을 포함하는 단일 도메인 항체(sdAb)이다.
- [0666] 25. 실시예 1내지 24 중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 V_H 영역만을 포함하는 sdAb이다
- [0667] 26. 실시예 1내지 21 중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편 추가로 V_L 영역을 포함한다.
- [0668] 27. 실시예 26의 항체 또는 항원-결합 단편에서, V_L 영역은 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열에 대하여 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 의 서열 동일성을 가진다..
- [0669] 28. 실시예 26 또는 27의 상기 항체 또는 항원-결합 단편 에서, 상기 V_L 영역은 아미노산 서열 X1X2X3X4X5X6X7X8X9X10X11X12(서열번호 358) 을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하며, 상기 X1 은 A, C, G, H, I, Q 또는 S; X2 는 A, Q, S 또는 V; X3 는 S, W 또는 Y; X4 는 D, F, G, H 또는 Y; X5 는 D, G, M, R, S 또는 T; X6 는 A, G, H, L, R, S, T 또는 Y; X7 는 L, P, R, S 또는 null; X8 는 D, G, N, R, S, T 또는 null; X9 는 A, G, H, L, P 또는 null; X10 는 F, S 또는 null; X11 은 L, P, W 또는 Y; 및 X12 는 S, T 또는 V 이다.

- [0670] 29. 실시예 26-28 중 어느 하나의 항체 또는 항원 결합 단편에서, V_L 영역은 서열번호 47-58, 184-194, 415-427 및 429-433 중 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3를 포함하거나, 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-L3를 포함한다..
- [0671] 30. 실시예 26-29의 항체 또는 항원-결합 단편에서 V_L 영역은 하기를 포함한다:
- [0672] 상기 X_1 은 G, K, R, S 또는 T; X_2 는 A, G 또는 S; X_3 는 G, N, S 또는 T; X_4 는 G, K, N, Q, R 또는 S; X_5 는 S 또는 null; X_6 는 D, N, V 또는 null; X_7 은 L, V 또는 null; X_8 은 H, S, Y 또는 null; X_9 은 S, T 또는 null; X_{10} 은 S 또는 null; X_{11} 는 D, G, I, N, S 또는 null; X_{12} 는 D, E, G, K, I, N 또는 null; X_{13} 은 F, G, K, N, R, S, Y 또는 null; X_{14} 는 D, K, N, T 또는 null; X_{15} 는 A, D, G, L, N, S, T 또는 Y; X_{16} 는 L 또는 V; X_{17} 는 A, H, N, Q 또는 S인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역1 (CDR-L1); 및/또는
- [0673] $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$ (서열번호 357), 상기 X_1 는 A, D, E, N, S, V 또는 W; X_2 는 A, D, N, S 또는 V; X_3 는 A, D, H, I, N 또는 S; X_4 는 D, K, N, Q, R 또는 T; X_5 는 L, R 또는 V; X_6 는 A, E, P 또는 Q; 및 X_7 는 A, D, S 또는 T인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2(CDR-L2)을 포함한다..
- [0674] 31. 실시예 26-30의 상기 항체 또는 항원-결합 단편에서, V_L 영역은 하기를 포함한다:
- [0675] 서열번호 26-36, 174-178, 380-392 및 394-398 중 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-L1); 및/또는
- [0676] 서열번호 37-46, 179-183, 399-409 및 411-414 중 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2(CDR-L2).
- [0677] 32. 실시예 26-31 중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편에서, V_L 영역은 하기를 포함한다:
- [0678] 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557중 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-L1); 및/또는
- [0679] 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557중 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2(CDR-L2).
- [0680] 33. 실시예 26-32 중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편에서, V_L 영역은 하기를 포함한다:
- [0681] 서열번호 26-36, 174-178, 380-392 및 394-398 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1;
- [0682] 서열번호 37-46, 179-183, 399-409 및 411-414 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및/또는
- [0683] 서열번호 47-58, 184-194, 415-427 및 429-433 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3.
- [0684] 34. 실시예 33의 항체 또는 항원-결합 단편에서, 상기 V_L 영역은 하기를 포함한다:
- [0685] 서열번호 26-28, 30, 31, 33, 34, 174, 176-178 및 380-382 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1;
- [0686] 서열번호 37-39, 41, 43, 44, 179, 181-183 및 399-401중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및/또는
- [0687] 서열번호 47-49, 51, 52, 55, 56, 185, 189-194, 415-418 및 421 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3.
- [0688] 35. 실시예 33또는 실시예 34의 항체 또는 항원-결합 단편에서, 상기 V_L 영역은 하기를 포함한다:
- [0689] 서열번호 33 및 178 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1;

- [0690] 서열번호 43 및 183중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및/또는
- [0691] 서열번호 194 및 421중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3.
- [0692] 36. 실시예 26-33 중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편에서, V_L 영역은 하기로부터 선택된 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 을 포함한다:
- [0693] 서열번호 26, 37 및 47의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0694] 서열번호 27, 28 및 48의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0695] 서열번호 28, 39 및 49의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0696] 서열번호 29, 40, 및 50의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0697] 서열번호 30, 39, 및 51의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0698] 서열번호 31, 41, 및 52의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0699] 서열번호 32, 42, 및 53의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0700] 서열번호 30, 39, 및 54의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0701] 서열번호 33, 43, 및 55의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0702] 서열번호 34, 44, 및 56의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0703] 서열번호 35, 45, 및 57의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0704] 서열번호 36, 46, 및 58의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0705] 서열번호 174, 179, 및 184의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0706] 서열번호 174, 179, 및 185의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0707] 서열번호 174, 179, 및 186의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0708] 서열번호 174, 179, 및 187의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0709] 서열번호 175, 180, 및 188의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0710] 서열번호 174, 179, 및 189의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0711] 서열번호 176, 181, 및 190의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0712] 서열번호 177, 182, 및 191의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0713] 서열번호 174, 179, 및 192의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0714] 서열번호 178, 183, 및 193의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0715] 서열번호 178, 183, 및 194의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0716] 서열번호 30, 399, 및 415의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0717] 서열번호 380, 400, 및 416의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0718] 서열번호 33, 43, 및 421의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0719] 서열번호 381, 401, 및 417의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0720] 서열번호 382, 402, 및 418의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0721] 서열번호 383, 403, 및 419의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0722] 서열번호 384, 39, 및 54의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0723] 서열번호 385, 180, 및 58의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0724] 서열번호 175, 180, 및 188의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;

- [0725] 서열번호 386, 404, 및 420의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0726] 서열번호 387, 405, 및 422의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0727] 서열번호 388, 406, 및 423의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0728] 서열번호 388, 407, 및 424의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0729] 서열번호 389, 408, 및 425의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0730] 서열번호 390, 183, 및 193의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0731] 서열번호 391, 409, 및 426의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0732] 서열번호 392, 40, 및 427의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0733] 서열번호 394, 39, 및 429의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0734] 서열번호 395, 411, 및 430의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0735] 서열번호 396, 412, 및 431의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0736] 서열번호 396, 412, 및 58의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0737] 서열번호 397, 413, 및 432의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 또는
- [0738] 서열번호 398, 414, 및 433의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3.
- [0739] 37. 실시예 36의 항체 또는 항원-결합 단편에서, V_L 영역은 하기로부터 선택된 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함한다:
- [0740] 서열번호 26, 37 및 47의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0741] 서열번호 27, 28 및 48의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0742] 서열번호 28, 39 및 49의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0743] 서열번호 29, 40, 및 50의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0744] 서열번호 30, 39, 및 51의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0745] 서열번호 31, 41, 및 52의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0746] 서열번호 32, 42, 및 53의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0747] 서열번호 30, 39, 및 54의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0748] 서열번호 33, 43, 및 55의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0749] 서열번호 34, 44, 및 56의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0750] 서열번호 35, 45, 및 57의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0751] 서열번호 36, 46, 및 58의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0752] 서열번호 174, 179, 및 184의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0753] 서열번호 174, 179, 및 185의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0754] 서열번호 174, 179, 및 186의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0755] 서열번호 174, 179, 및 187의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0756] 서열번호 175, 180, 및 188의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0757] 서열번호 174, 179, 및 189의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0758] 서열번호 176, 181, 및 190의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0759] 서열번호 177, 182, 및 191의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;

- [0760] 서열번호 174, 179, 및 192의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0761] 서열번호 178, 183, 및 193의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0762] 서열번호 178, 183, 및 194의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0763] 서열번호 30, 399, 및 415의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0764] 서열번호 380, 400, 및 416의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0765] 서열번호 33, 43, 및 421의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0766] 서열번호 381, 401, 및 417의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0767] 서열번호 382, 402, 및 418의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0768] 서열번호 383, 403, 및 419의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0769] 서열번호 384, 39, 및 54의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0770] 서열번호 385, 180, 및 58의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0771] 서열번호 175, 180, 및 188의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0772] 서열번호 386, 404, 및 420의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0773] 서열번호 387, 405, 및 422의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0774] 서열번호 388, 406, 및 423의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0775] 서열번호 388, 407, 및 424의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0776] 서열번호 389, 408, 및 425의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0777] 서열번호 390, 183, 및 193의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0778] 서열번호 391, 409, 및 426의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0779] 서열번호 392, 40, 및 427의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0780] 서열번호 394, 39, 및 429의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0781] 서열번호 395, 411, 및 430의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0782] 서열번호 396, 412, 및 431의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0783] 서열번호 396, 412, 및 58의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3;
- [0784] 서열번호 397, 413, 및 432의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 또는
- [0785] 서열번호 398, 414, 및 433의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3.
- [0786] 38. 실시예 36 또는 실시예 37의 항체 또는 항원-결합 단편에서, 상기 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3은 하기로부터 선택된다:
- [0787] 서열번호 178, 183, 및 194의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 또는
- [0788] 서열번호 33, 43, 및 421의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3.
- [0789] 39. 실시예 26 내지 36의 항체 또는 항원-결합 단편에 있어서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 서열이 서열번호 :116-127, 257-267, 534-550 및 552-557중 어느것으로부터 선택되는 V_L 서열 내에 포함되는 것인 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 각각 포함한다.
- [0790] 40. 실시예 39의 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3은 서열번호 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 및 534-538중 어느것으로부터 선택되는 V_L 서열 내에 포함되는 것인 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 각각 포함 한다.
- [0791] 41. 실시예 39 또는 40의 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 있어서, 상기 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3은 서열번호

267 및 536중 어느것으로부터 선택되는 V_L 서열 내에 포함되는 것인 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 각각 포함한다.

- [0792] 42. 실시예 26 내지 39 중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편 에 있어서, 상기 V_L 영역은 서열번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 어느 하나로부터 선택된 V_L 영역 아미노산 서열 내에 포함된 구조 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 에 각각 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 포함하는 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 포함한다..
- [0793] 43. 실시예 26-42중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편에 있어서, 상기 V_H 영역은 하기로부터 선택되는 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4를 포함한다.
- [0794] 서열번호 72-82, 221-227, 446-459 및 461-466 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 FR1;
- [0795] 서열번호 83-92, 228-232, 467-477 및 479-482 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 FR2;
- [0796] 서열번호 93-101, 233-242, 483-495 및 497-501 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 FR3; 및/또는
- [0797] 서열번호 102-109, 243-246, 502-506 및 508 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 FR4
- [0798] 44. 실시예 26-43 중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편에 있어서, 상기 V_L 영역은 서열 번호 116-127, 257-267, 534-550 및 552-557 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0799] 45. 실시예 44의 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 있어서, 상기 V_L 영역은 서열 번호 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 및 534-538 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0800] 46. 실시예 44 또는 실시예 45의 항체 또는 이의 항원-결합 단편 에 있어서, 상기 V_L 영역은 서열 번호 267 및 536 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0801] 47. 하기를 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [0802] 중쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3의 서열이 서열번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 서열 내에 포함되는 것인 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 각각 포함; 및/또는
- [0803] 경쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-L1), CDR-L2 및 CDR-L3의 서열이 서열번호 :116-127, 257-267, 534-550 및 552-557중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 서열 내에 포함되는 것인 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3.
- [0804] 48. 실시예 47의 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 있어서, 상기 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3의 서열이 서열번호 110-113, 115, 248, 252-256 및 518-522중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 서열 내에 각각 포함되는 것인 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3; 및/또는
- [0805] CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 서열이 서열번호 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 및 534-538중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 서열 내에 각각 포함되는 것인 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3.
- [0806] 49. 실시예 47 또는 48의 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편 에 있어서, 상기 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3의 서열이 서열번호 115 및 256중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 서열 내에 각각 포함되는 것인 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3; 및/또는
- [0807] CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 서열이 서열번호 267 및 536중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 서열 내에 각각 포함되는 것인 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3.
- [0808] 50. 하기를 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [0809] 서열 번호:110 및 116에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역 ;
- [0810] 서열 번호:111 및 117에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0811] 서열 번호:110 및 118에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;

- [0812] 서열 번호:110 및 119에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0813] 서열 번호:110 및 120에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0814] 서열 번호:110 및 121에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0815] 서열 번호:110 및 122에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0816] 서열 번호:110 및 123에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0817] 서열 번호:112 및 124에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0818] 서열 번호:113 및 125에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0819] 서열 번호:114 및 126에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0820] 서열 번호:115 및 127에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0821] 서열 번호:247 및 257에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0822] 서열 번호:248 및 258에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0823] 서열 번호:249 및 259에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0824] 서열 번호: 250 및 260에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0825] 서열 번호: 251 및 261에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0826] 서열 번호: 252 및 262에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0827] 서열 번호: 253 및 263에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0828] 서열 번호: 254 및 264에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0829] 서열 번호:255 및 265에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0830] 서열 번호:256 및 266에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0831] 서열 번호:256 및 267에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0832] 서열 번호:518 및 534에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0833] 서열 번호: 519 및 535에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0834] 서열 번호: 115 및 536에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0835] 서열 번호: 520 및 264에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0836] 서열 번호:521 및 537에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0837] 서열 번호: 522 및 538에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0838] 서열 번호: 523 및 539에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0839] 서열 번호:519 및 540에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0840] 서열 번호: 524 및 541에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0841] 서열 번호: 525 및 261에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;

- [0842] 서열 번호: 526 및 542에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0843] 서열 번호: 527 및 543에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0844] 서열 번호: 528 및 544에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0845] 서열 번호: 529 및 545에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0846] 서열 번호: 528 및 546에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0847] 서열 번호: 522 및 547에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0848] 서열 번호: 256 및 548에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0849] 서열 번호: 530 및 549에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0850] 서열 번호: 531 및 550에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0851] 서열 번호: 519 및 552에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0852] 서열 번호: 110 및 553에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0853] 서열 번호: 110 및 118에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0854] 서열 번호: 533 및 554에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0855] 서열 번호: 115 및 555에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0856] 서열 번호: 524 및 556에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역; 또는
- [0857] 서열 번호: 519 및 557에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역.
- [0858] 51. 하기를 포함하는 실시예 50의 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [0859] 서열 번호: 110 및 116에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역 ;
- [0860] 서열 번호: 111 및 117에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0861] 서열 번호: 110 및 118에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0862] 서열 번호: 110 및 119에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0863] 서열 번호: 110 및 120에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0864] 서열 번호: 110 및 121에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0865] 서열 번호: 112 및 124에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0866] 서열 번호: 113 및 125에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0867] 서열 번호: 248 및 258에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0868] 서열 번호: 252 및 262에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0869] 서열 번호: 253 및 263에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0870] 서열 번호: 254 및 264에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0871] 서열 번호: 255 및 265에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;

- [0872] 서열 번호:256 및 266에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0873] 서열 번호:256 및 267에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0874] 서열 번호:518 및 534에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0875] 서열 번호: 519 및 535에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0876] 서열 번호: 115 및 536에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0877] 서열 번호: 520 및 264에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0878] 서열 번호:521 및 537에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0879] 서열 번호: 522 및 538에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역.
- [0880] 52. 하기를 포함하는 실시에 50 또는 실시예 51의 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [0881] 서열 번호:256 및 267에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0882] 서열 번호: 115 및 536에 각각 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역 및 V_L 영역;
- [0883] 53. 실시예 50과 같은 서열 번호와 적어도 또는 약91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 V_H 영역을 포함 및/또는 이러한 서열 번호와 적어도 또는 약91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 V_L 영역을 포함하는 항체 또는 항원-결합 단편.
- [0884] 54. 실시예 50 또는 실시예 53의 항체 또는 항원-결합 단편에 있어서;
- [0885] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 116의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0886] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 111 및 117의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0887] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 118의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0888] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 119의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0889] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 120의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0890] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 121의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0891] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 122의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0892] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 123의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0893] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 112 및 124의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0894] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 113 및 125의 아미노산 서열을 포함하는 것;

- [0895] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 114 및 126의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0896] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 115 및 127의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0897] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 247 및 257의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0898] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 248 및 258의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0899] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 249 및 259의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0900] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 250 및 260의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0901] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 251 및 261의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0902] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 252 및 262의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0903] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 253 및 263의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0904] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 254 및 264의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0905] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 255 및 265의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0906] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 256 및 266의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0907] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 256 및 267의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0908] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 518 및 534의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0909] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 519 및 535의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0910] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 115 및 536의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0911] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 520 및 264의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0912] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 521 및 537의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0913] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 522 및 538의 아미노산 서열을 포함하는 것;

- [0914] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 523 및 539의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0915] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 519 및 540의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0916] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 524 및 541의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0917] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 525 및 261의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0918] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 526 및 542의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0919] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 527 및 543의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0920] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 528 및 544의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0921] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 529 및 545의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0922] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 528 및 546의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0923] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 522 및 547의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0924] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 256 및 548의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0925] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 530 및 549의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0926] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 531 및 550의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0927] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 519 및 522의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0928] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 553의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0929] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 118의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0930] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 553 및 554의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0931] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 115 및 555의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0932] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 524 및 556의 아미노산 서열을 포함하는 것; 또는

- [0933] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 519 및 557의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0934] 55. 하기를 포함하는 실시예 50의 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [0935] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 116의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0936] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 111 및 117의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0937] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 118의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0938] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 120의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0939] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 121의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0940] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 112 및 124의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0941] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 113 및 125의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0942] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 248 및 258의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0943] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 252 및 262의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0944] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 253 및 263의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0945] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 254 및 264의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0946] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 255 및 265의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0947] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 256 및 266의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0948] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 256 및 267의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0949] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 518 및 534의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0950] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 519 및 535의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0951] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 115 및 536의 아미노산 서열을 포함하는 것;

- [0952] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 520 및 264의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0953] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 521 및 537의 아미노산 서열을 포함하는 것; 또는
- [0954] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 522 및 538의 아미노산 서열을 포함하는 것.
- [0955] 56. 하기를 포함하는 실시예 54 또는 실시예 55의 항체 또는 이의 항원-결합 단편:
- [0956] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 256 및 267의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0957] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 115 및 536의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0958] 57. 실시예 1 내지 54중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편에 있어서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 BCMA 단백질에 특이적으로 결합한다.
- [0959] 58. 실시예 57의 상기 항체 또는 항원-결합 단편에 있어서, 상기 BCMA 단백질은 인간 BCMA 단백질, 마우스 BCMA 단백질 또는 비-인간 유인원 BCMA 단백질이다.
- [0960] 59. 실시예 57의 상기 항체 또는 항원-결합 단편에 있어서, 상기 BCMA 단백질은 인간 BCMA 단백질이다.
- [0961] 60. 실시예 1-59의 항체 또는 항원-결합 단편에 있어서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 7 및 157 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역3 (CDR-H3), 또는 서열번호 110, 256 및 519 중 어느 하나로부터 선택되는 중쇄 가변(V_H) 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H3, 및/또는
- [0962] 서열 번호 47, 51, 194 및 416 중 어느 하나로부터 선택되는 경쇄 상보성 결정 영역 3(CDR-L3) 또는 서열번호 116, 120, 267 및 535 중 어느 하나로부터 선택되는 경쇄 가변(V_L) 영역 내에 포함된 CDR-L3를 포함한다.
- [0963] 61. 실시예 1-60 중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 하기의 것을 추가로 포함한다:
- [0964] 서열번호 1 및 2 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1) 또는 서열 번호 110, 256 및 519중 어느 하나로부터 선택되는 중쇄 가변(V_H) 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H1 및/또는
- [0965] 서열번호 26, 30, 178 및 380 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1) 또는 서열번호 116, 120, 267 및 535 중 어느 하나로부터 선택되는 경쇄 가변(V_L) 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-L1:
- [0966] 서열번호 4 및 5 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-H2) 또는 서열 번호 110, 256 및 519 중 어느 하나로부터 선택되는 중쇄 가변(V_H) 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H2 및/또는
- [0967] 서열번호 37, 39, 183 또는 400중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR-L2) 또는 서열번호 116, 120, 267 및 535 중 어느 하나로부터 선택되는 경쇄 가변(V_L) 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-L2.
- [0968] 62. 실시예 1-61중 어느 하나의 항체 및 항원-결합 단편에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 각각의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열은 서열번호 110, 256 및 519 중 어느 하나로부터 선택되는 V_H 영역 아미노산 서열내에 포함되는 것인 각각의 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 V_H 영역, 및/또는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열은 서열번호 116, 120, 267 및 535 중 어느 하나로부터 선택되는 V_L 영역 아미노산 서열내에 포함되는 것인 각각의 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 V_L 영역을 포함한다.

- [0969] 63. 실시예 1 -62 중 어느 하나의 상기 항체 또는 항원-결합 단편에서;
- [0970] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 116의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0971] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 110 및 120의 아미노산 서열을 포함하는 것;
- [0972] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 256 및 267의 아미노산 서열을 포함하는 것; 또는
- [0973] 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 각각 서열번호 519 및 535의 아미노산 서열을 포함하는 것이다.
- [0974] 64. 실시예 1-59의 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3)을 포함하거나, 서열번호 115의 중쇄 가변 (V_H) 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H3, 및/또는
- [0975] 서열번호 421의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-L3)을 포함하거나, 서열번호 536의 경쇄 가변 (V_L) 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-L3를 포함한다.
- [0976] 65. 실시예 1-59 및 64중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 하기를 추가로 포함한다:
- [0977] 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-H1) 또는 서열번호 115의 중쇄 가변(V_H) 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H1 및/또는
- [0978] 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1(CDR-L1) 또는 서열번호 536의 경쇄 가변(V_L) 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-L1; 및/또는
- [0979] 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2(CDR-H2) 또는 서열번호 115의 중쇄 가변(V_H) 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-H2 및/또는
- [0980] 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2(CDR-L2) 또는 서열번호 536의 경쇄 가변(V_L) 영역 아미노산 서열 내에 포함되는 CDR-L2.
- [0981] 66. 실시예 1-59, 64 및 65중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편에서 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 각각의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열은 서열번호 115인 V_H 영역 아미노산 서열내에 포함되는 것인 각각의 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3을 포함하는 V_H 영역, 및/또는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열은 서열번호 536인 V_L 영역 아미노산 서열내에 포함되는 것인 각각의 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 V_L 영역을 포함한다.
- [0982] 67. 실시예 1-59 및 64 중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 V_H 및 V_L 영역은 서열번호 115 및 536의 아미노산 서열을 각각 포함한다.
- [0983] 68. 실시예 1-59 중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편 에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 추가적으로 마우스 BCMA 또는 비-인간 유인원 BCMA 와 특이적으로 결합한다.
- [0984] 69. 실시예 58-68중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편에서, 상기 인간BCMA 단백질은 서열번호 367 또는 368의 아미노산 서열을 포함한다
- [0985] 70. 실시예 1-69 중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편 은 인간이다.
- [0986] 71. 실시예 1-70중 어느 하나의 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 항체는 인간 항체이다.
- [0987] 72. 실시예 70 또는 실시예 71의 항체 또는 항원-결합 단편에 있어서:
- [0988] 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 중쇄 가변 (V_H) 영역을 포함하고, 상기 V_H 영역은 생식선 뉴클레오티드 인간

중쇄 V 세그먼트에 의해 암호화되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100 %의 서열 동일성을 가지는 부분, 생식선 뉴클레오티드 인간 중쇄 D 세그먼트에 의해 암호화되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100 %의 서열 동일성을 가지는 부분, 및/또는 생식선 뉴클레오티드 인간 중쇄 J 세그먼트에 의해 암호화되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100 %의 서열 동일성을 가지는 부분을 포함하는 것; 및/또는

- [0989] 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 경쇄 가변 (V_L)영역을 포함하고, 상기 V_L 영역은 생식선 뉴클레오티드 인간 카파 또는 람다 V 세그먼트에 의해 암호화되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100 %의 서열 동일성을 가지는 부분, 및/또는 생식선 뉴클레오티드 인간 카파 또는 람다 J 세그먼트에 의해 암호화되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100 %의 서열 동일성을 가지는 부분을 포함하는 것이다.
- [0990] 73. 실시예 70-72중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편에 있어서:
- [0991] 상기 CDR-H1 및/또는 CDR-H2은 생식선 뉴클레오티드 인간 중쇄 V 세그먼트에 의해 암호화되는 서열 내에서, CDR-H1 및/또는 CDR-H2 각각의 아미노산 서열과 비교하여 100% 동일 또는 하나 이상의 아미노산 차이를 포함하지 않는 서열을 포함하는 것, 및/또는
- [0992] 상기 CDR-L1 및/또는 CDR-L2은 생식선 뉴클레오티드 인간 카파 또는 람다 V 세그먼트에 의해 암호화되는 서열 내에서 CDR-L1 및/또는 CDR-L2 각각의 아미노산 서열과 비교하여 100% 동일 또는 하나 이상의 아미노산 차이를 포함하지 않는 서열을 포함하는 것이다.
- [0993] 74. 실시예 1-73의 항체 또는 항원-결합 단편에 있어서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 재조합이다.
- [0994] 75. 실시예 1-74의 항체 또는 항원-결합 단편에 있어서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 단일클론이다.
- [0995] 76. 실시예 1-75의 항체 또는 항원-결합 단편에 있어서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 항원 결합 단편이다.
- [0996] 77. 실시예 1-76의 항체 또는 항원-결합 단편에 있어서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 단일 사슬 단편이다.
- [0997] 78. 실시예 1-77의 항체 또는 항원-결합 단편에 있어서, 상기 V_H 영역은 V_L 영역에 대한 아미노-말단이다.
- [0998] 79. 실시예 1-78의 항체 또는 항원-결합 단편에 있어서, 상기 V_H 영역은 V_L 영역에 대한 카복시-말단이다.
- [0999] 80. 실시예 1-79의 항체 또는 항원-결합 단편은 가요성 링커에 의해 연결된 항체 V_H 및 V_L 영역을 포함하는 단편이다.
- [1000] 81. 실시예 77 또는 80의 상기 항체 또는 항원-결합 단편에 있어서, 상기 단편은 scFv를 포함한다.
- [1001] 82. 실시예 81의 항체 또는 항원-결합 단편에 있어서, 상기 scFv는 GGGSGGGSGGGGS (서열번호 361)인 아미노산 서열을 포함하는 링커를 포함한다.
- [1002] 83. 실시예 81 또는 실시예 82의 항체 또는 항원-결합 단편에 있어서, 상기 scFv는 서열번호 128-139, 268-278, 558-576 및 578-583 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 서열번호 128-139, 268-278, 558-576 및 578-583 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열에 대하여 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함한다.
- [1003] 84. 실시예 81-83 중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편에서, 상기 scFv는 서열번호 128, 129, 130, 132, 133, 136, 137, 269, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 558, 559, 560, 561, 562 및 563중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 서열번호 128, 129, 130, 132, 133, 136, 137, 269, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 558, 559, 560, 561, 562 및 563중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열에 대하여 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함한다.
- [1004] 85. 실시예 81-84 중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편에서, 상기 scFv는 서열번호 278 및 560중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 서열번호 278 및 560중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열에 대하여 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함한다.

- [1005] 86. 실시예 1-85 중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하는 단일 사슬 세포-표면 단백질.
- [1006] 87. 서열 번호 128-139, 268-278, 558-576 및 578-583 중 어느 하나로부터 선택된 scFv 아미노산 서열 또는 서열 번호 110-115, 247-256, 518-531 및 533 중 어느 하나로부터 선택된 V_H 영역 아미노산 서열을 포함하는 단일 사슬 세포 표면 단백질.
- [1007] 88. 실시예 87의 단일 사슬 세포 표면 단백질에서, 상기 scFv는 서열 번호 128, 129, 130, 132, 133, 136, 137, 269, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 558, 559, 560, 561, 562 및 563 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.
- [1008] 89. 실시예 87 또는 실시예 88의 단일 사슬 세포 표면 단백질에서, 상기 scFv는 서열 번호 278 및 560중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.
- [1009] 90. 실시예 1-87중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편은, 면역글로불린 불변 영역의 적어도 한 부분을 추가로 포함하는 것이다.
- [1010] 91. 실시예 90의 상기 항체 또는 항원-결합 단편 에서, 면역글로불린 불변 영역의 부분은 힌지 영역의 적어도 한 부분을 포함하는 것이다.
- [1011] 92. 실시예 90의 항체 또는 항원-결합 단편 에서 상기 면역글로불린 불변 영역의 부분은 Fc 영역을 포함하는 것이다.
- [1012] 93. 실시예 92의 항체 또는 항원-결합 단편 에서, 상기 Fc 영역은 인간 IgG의 Fc 영역이다.
- [1013] 94. 실시예 1-98 중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편 및 이중분자 또는 모이어티를 포함하는 접합체.
- [1014] 95. 실시예 1-93 중 어느 하나의 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하는 세포의 부분 및 세포 내 신호전달 영역을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR).
- [1015] 96. 실시예 95의 키메라 항원 수용체 에 있어서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 scFv 를 포함하고, 세포 내 신호전달 영역은 세포 내 신호전달 도메인을 포함한다.
- [1016] 97. 실시예 96의 키메라 항원 수용체 에 있어서, 상기 세포 내 신호전달 도메인은 1차 신호전달 도메인, T 세포 에서 1차 활성화 신호를 유도할 수 있는 신호전달 도메인, T 세포 수용체(TCR) 성분의 신호전달 도메인, 및/또는 면역 수용체 티로신 -기반 활성화 모티프(ITAM) 이거나 이를 포함하는 것이다.
- [1017] 98. 실시예 97의 키메라 항원 수용체에 있어서, 상기 세포 내 신호전달 도메인은 CD3 사슬의 세포 내 신호전달 도메인, 임의적으로 CD3-제타(CD3 ζ) 사슬, 또는 이의 신호전달 부분, 임의적으로 인간 CD3 ζ 또는 이의 신호전달 부위이거나 이를 포함하는 것이다.
- [1018] 99. 실시예 95-98 중 어느 하나의 키메라 항원 수용체에 있어서, 상기 재조합 수용체는 세포 외 도메인과 세포 내 신호 전달 영역 사이에 배치된 막 관통 도메인을 추가로 포함한다.
- [1019] 100. 실시예 99의 키메라 항원 수용체에 있어서 상기 막 관통 도메인은 CD28, 의 막 관통 부위를 포함하는 것이다.
- [1020] 101. 실시예 95-100 중 어느 하나의 키메라 항원 수용체에 있어서, 상기 세포 내 신호 전달 영역은 동시 자극 신호 전달 도메인을 포함한다.
- [1021] 102. 실시예 101의 키메라 항원 수용체에 있어서, 상기 동시자극 신호전달 도메인은 T 세포 동시자극 분자 또는 이의 신호 전달 부위의 세포 내 신호전달 도메인을 포함한다.
- [1022] 103. 실시예 101 또는 실시예 102의 키메라 항원 수용체에 있어서, 상기 동시 자극 신호 도메인은 4-1BB , 임의적으로 인간 4-1BB 의 세포 내 신호 전달 도메인을 포함한다.
- [1023] 104. 실시예 101-103 중 어느 하나의 키메라 항원 수용체에 있어서, 상기 동시 자극 신호 도메인은 막 관통 도메인과 세포 내 신호 전달 도메인 사이에 존재하는 것이다.
- [1024] 105. 실시예 1-93 중 어느 하나의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 실시예 94 또는 실시예 95-104 중 어느 하나의 키메라 항원 수용체와 접합한다.
- [1025] 106. 실시예 105의 폴리뉴클레오티드는 GM-CSF 신호 서열, CD8 신호 서열, Ig 카파 신호 서열 또는 CD33 신호

서열을 추가로 암호화한다.

- [1026] 107. 실시예 105 또는 실시예 106의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.
- [1027] 108. 실시예 107의 벡터에 있어서, 상기 벡터는 발현 벡터이다.
- [1028] 109. 실시예 107 또는 실시예 108에 있어서, 상기 벡터는 바이러스 벡터이다.
- [1029] 110. 실시예 109에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 레트로바이러스 벡터이다.
- [1030] 111. 실시예 109 또는 실시예 110의 벡터에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 렌티바이러스 벡터이다.
- [1031] 112. 실시예 111의 벡터에 있어서, 상기 렌티바이러스 벡터는 HIV-1으로부터 유래된 것이다.
- [1032] 113. 실시예 107-112 중 어느 하나의 벡터를 포함하는 조작 세포.
- [1033] 114. 실시예 1-93의 항체 또는 항원-결합 단편, 실시예 94의 접합체 또는 실시예 95-102의 키메라 항원 수용체를 발현하는 조작 세포.
- [1034] 115. 실시예 114 또는 실시예 115의 조작 세포는 T 세포인 조작 세포.
- [1035] 116. 실시예 1-93중 어느 하나의 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 실시예 94의 접합체, 실시예 95-102 중 어느 하나의 키메라 항원 수용체 또는 실시예 113-115중 어느 하나의 세포를 포함하는 조성물.
- [1036] 117. 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함하는 실시예 116의 조성물.
- [1037] 118. 실시예 116 또는 실시예 117의 조성물을 BCMA와 관련된 질병 또는 장애를 갖는 개체에 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.
- [1038] 119. 실시예 1-93중 어느 하나의 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 실시예 94의 접합체, 실시예 95-102 중 어느 하나의 키메라 항원 수용체 또는 실시예 113-115중 어느 하나의 세포를 BCMA와 관련된 질병 또는 장애를 갖는 개체에 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.
- [1039] 120. 실시예 118 또는 실시예 119에 있어서, BCMA와 관련된 질병 또는 장애가 BCMA 발현과 관련되는 방법.
- [1040] 121. 실시예 118-120 중 어느 하나에 있어서, BCMA와 관련된 질병 또는 장애가 B 세포 관련 장애인 방법..
- [1041] 122. 실시예 118-121 중 어느 하나에 있어서, BCMA와 관련된 질병 또는 장애가 자가 면역 질병 또는 장애인 방법.
- [1042] 123. 실시예 122에 있어서, 상기 자가 면역 질병 또는 장애는 전신 홍반 루푸스(SLE), 루푸스 콩팥염(lupus nephritis), 염증성 장 질병(inflammatory bowel disease), 류마티스 관절염 (예를들어, 청소년 류마티스 관절염), ANCA 관련 혈관염, 특발성 혈소판 감소증 자반증(ITP), 혈전성 혈소판 감소증 자반증(TTP), 자가 면역 저혈소판증(autoimmune thrombocytopenia), 샤가스병(Chagas' disease), 그레이브스병(Grave's disease), 베게너 육아 종증, 결절성 다발성 동맥염(poly-arteritis nodosa), 쇼그렌 증후군, 심상성천포창(pemphigus vulgaris), 피부경화증(scleroderma), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 건선(psoriasis), IgA 신병증(IgA nephropathy), IgM 다발 신경 병증(IgM polyneuropathies), 혈관염, 당뇨병(diabetes mellitus), 레이노 증후군(Reynaud's syndrome), 항 인지질 증후군(anti-phospholipid syndrome), 굿패스터 질병(Goodpasture's disease), 가와사키병(Kawasaki disease), 자가면역성용혈성빈혈(autoimmune hemolytic anemia), 중증 근무력증(myasthenia gravis) 또는 진행성 사구체 신염(progressive glomerulonephritis)인 방법.
- [1043] 124. 실시예 118-121 중 어느 하나에 있어서, BCMA와 관련된 질병 또는 장애가 암인 방법
- [1044] 125. 실시예 124에있어서, 암이 BCMA- 발현 암인 방법..
- [1045] 126. 실시예 124 또는 실시예 125에있어서, 암이 B 세포 악성 종양인 방법.
- [1046] 127. 실시예 124-126 중 어느 하나에있어서, 암이 림프종, 백혈병 또는 혈장 세포 악성 종양 인 방법.
- [1047] 128. 실시예 127에 있어서, 상기 림프종은 버킷 림프종 (예 : 풍토성 버킷 림프종 또는 산발성 버킷 림프종), 비-호지킨 림프종 (NHL), 호지킨 림프종, 발텐스트롬 마크로글로불린증(Waldenstrom macroglobulinemia), 소포림프종(follicular lymphoma), 작은 비-절단 세포 림프종(small non-cleaved cell lymphoma), 점막-관련 림프 조직 림프종(mucosa-associated lymphatic tissue lymphoma), 변연부 림프종(marginal zone lymphoma), 비장 림프종(splenic lymphoma), 결절 단핵구 B 세포 림프종(nodal monocytoid B cell lymphoma), 면역 아세포

림프종(immunoblastic lymphoma), 대세포 림프종, 확산 혼합 세포 림프종(diffuse mixed cell lymphoma), 폐 B 세포 혈관 중심 림프종(pulmonary B cell angiocentric lymphoma), 소림프구 림프종, 원발성 종격동 B 세포 림프종(primary mediastinal B cell lymphoma), 림프형질세포성림프종(LPL) 또는 외투세포림프종(MCL)인 방법.

- [1048] 129. 실시예 127에 있어서, 상기 백혈병은 만성 림프구 백혈병(CLL), 형질세포 백혈병 또는 급성 림프구성 백혈병 (ALL)인 방법.
- [1049] 130. 실시예 127에 있어서, 상기 혈장 세포 악성 종양은 다발성 골수종 또는 형질세포종인 방법.
- [1050] 131. BCMA와 관련된 질병 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 실시예 116 또는 117의 조성물.
- [1051] 132. BCMA와 관련된 질병 또는 장애를 치료하기 위한 의학의 제조를 위한 실시예 116 또는 실시예 117의 조성물의 용도.
- [1052] 133. 실시예 132에있어서, BCMA와 관련된 질병 또는 장애가 BCMA 발현과 관련되는 용도 또는 용도를위한 조성물.
- [1053] 134. BCMA와 관련된 질병 또는 장애가 B 세포 관련 장애인, 실시예 131-133 중 어느 하나의 용도 또는 용도를 위한 조성물.
- [1054] 135. BCMA와 관련된 질병 또는 장애가 자가 면역 질환 또는 장애인 실시예 131-134 중 어느 하나의 용도 또는 용도를 위한 조성물.
- [1055] 136. 실시예 135의 용도 또는 용도를 위한 조성물에 있어서, 상기 자가 면역 질병 또는 장애는 전신 홍반 루푸스(SLE), 루푸스 콩팥염(lupus nephritis), 염증성 장 질병(inflammatory bowel disease), 류마티스 관절염 (예를들어, 청소년 류마티스 관절염), ANCA 관련 혈관염, 특발성 혈소판 감소증 자반증(ITP), 혈전성 혈소판 감소증 자반증(TTP), 자가 면역 저혈소판증(autoimmune thrombocytopenia), 샤가스병(Chagas' disease), 그레이브스병(Grave's disease), 베게너 육아 종증, 결절성 다발성 동맥염(poly-arteritis nodosa), 쇼그렌 증후군, 심상성천포창(pemphigus vulgaris), 피부경화증(scleroderma), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 건선(psoriasis), IgA 신병증(IgA nephropathy), IgM 다발 신경 병증(IgM polyneuropathies), 혈관염, 당뇨병(diabetes mellitus), 레이노 증후군(Reynaud's syndrome), 항 인지질 증후군(anti-phospholipid syndrome), 굿패스처 질병(Goodpasture's disease), 가와사키병(Kawasaki disease), 자가면역성용혈성빈혈(autoimmune hemolytic anemia), 중증 근무력증(myasthenia gravis) 또는 진행성 사구체 신염(progressive glomerulonephritis)이다.
- [1056] 137. BCMA와 관련된 질병 또는 장애가 암인, 실시예 131-134 중 어느 하나의 용도 또는 용도를 위한 조성물.
- [1057] 138. 실시예 137에있어서, 암이 BCMA-발현암인 용도 또는 용도를 위한 조성물.
- [1058] 139. 실시예 137 또는 실시예 138에있어서, 암이 B 세포 악성 종양인 용도 또는 용도를 위한 조성물.
- [1059] 140. 실시예 137-139에 있어서, 암이 림프종, 백혈병 또는 혈장 세포 악성 종양인 용도 또는 용도를 위한 조성물.
- [1060] 141. 실시예 140의 용도 또는 용도를 위한 조성물로서, 상기 림프종은 버킷 림프종 (예 : 풍토성 버킷 림프종 또는 산발성 버킷 림프종), 비-호지킨 림프종 (NHL), 호지킨 림프종, 발텐스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstrom macroglobulinemia), 소포림프종(follicular lymphoma), 작은 비-절단 세포 림프종(small non-cleaved cell lymphoma), 점막-관련 림프 조직 림프종(mucosa-associated lymphatic tissue lymphoma), 변연부 림프종(marginal zone lymphoma), 비장 림프종(splenic lymphoma), 결절 단핵구 B 세포 림프종(nodal monocytoid B cell lymphoma), 면역 아세포 림프종(immunoblastic lymphoma), 대세포 림프종, 확산 혼합 세포 림프종(diffuse mixed cell lymphoma), 폐 B 세포 혈관 중심 림프종(pulmonary B cell angiocentric lymphoma), 소림프구 림프종, 원발성 종격동 B 세포 림프종(primary mediastinal B cell lymphoma), 림프형질 세포성림프종(LPL) 또는 외투세포림프종(MCL)이다.
- [1061] 142. 실시예 140의 용도 또는 용도를 위한 조성물로서, 상기 백혈병은 만성 림프구 백혈병(CLL), 형질세포 백혈병 또는 급성 림프구성 백혈병 (ALL)이다.
- [1062] 143. 실시예 140의 용도 또는 용도를 위한 조성물로서 상기 혈장 세포 악성 종양은 다발성 골수종(MM) 또는 형질세포종이다.

[1063] **V. 실시예**

[1064] 하기 실시예는 단지 예시의 목적으로 포함되며 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다.

[1065] **실시예1: 항 BCMA-항체의 생성 및 평가 (V_H 사슬만)**

[1066] 중쇄 가변 (V_L) 영역이 없는 경우에도 BCMA에 특이적으로 결합하는, 중쇄 가변 (V_H) 영역을 포함하는 예시적인 항-BCMA 항체를 생성하고 평가하였다.

[1067] **1A. 라이브러리 선택 및 항체 생성**

[1068] 다수의 BCMA-결합 V_H 영역은 무-세포 시스템에 디스플레이된, dsDNA-암호화된 His-태그된 인간 정상 공여자 항체 V_H 라이브러리의 구성원에서 수행된 일련의 선택 단계를 통해 생성되었다. V_H 라이브러리의 구성원을 면역 글로불린 Fc 영역 (hBCMA-Fc)에 융합된 가용성 인간 BCMA에 특이적으로 결합하는 V_H 영역을 선택하기 위해 여러 라운드의 스크리닝을 수행하였다. BCMA를 발현하지 않는 모 HEK293 세포주와 비교하여 인간 BCMA를 발현하는 재조합 HEK293 세포주 (hBCMA / HEK293 세포주)에 결합하기 위해, 뿐만 아니라, 내인성 BCMA (H929 세포)를 발현하는 인간 골수종 세포주에 대한 결합을 위해, 플루오로크롬-접합된 항-HIS 항체를 사용하는 유세포 분석법에 의해 선택된 hBCMA-Fc 풀로부터의 V_H 영역을 스크리닝하였다. 결과는 hBCMA / HEK293 세포, 및 적은 정도로 H929 세포에 대한 특이적 결합을 나타내는 V_H 영역 클론을 확인하였다

[1069] BCMA를 발현하지만 BCMA-음성 대조군 세포가 아닌 세포주에 특이적인 결합을 나타내는 예시적인 V_H 클론을 서열 분석하고 추가의 특성화를 위해 정제하였다. 클론을 정제하고 적정하고, 플루오로 크롬-접합된 항-HIS-항체를 사용한 유세포 분석법-기반 분석을 사용하여 hBCMA / HEK293 세포에 대한 이들의 결합 친화도 (EC_{50})를 측정하였다. 표 3은 본 연구에서 관찰된 인간 V_H3 -유래 프레임워크 영역 및 이들 각각의 결합 친화도 (EC_{50})를 포함하는 예시적인 클론의 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR-H3) 서열을 열거한다.

표 3

[1070] 대표적인 V_H 클론에 대한 CDR3 아미노산 서열

V_H 클론 이름	중쇄(Heavy Chain) CDR3 서열 (CDR-H3) ^a	CDR-H3 서열 식별자 번호	EC_{50} (nM) ^b
V_H -1	VDGPPSFDI	SEQ ID NO:10	>100
V_H -2	WSAPTDY	SEQ ID NO:7	25
V_H -3	VDGDDAFDI	SEQ ID NO:279	>100
V_H -4	DPLSWDSSGKGPR	SEQ ID NO:280	100
V_H -5	ENYDFWSWRYYYDMDV	SEQ ID NO:281	>100
V_H -6	VDGPPSYDI	SEQ ID NO:282	>100
V_H -7	GDWDDAFDI	SEQ ID NO:283	>100
V_H -8	VDGDYDDY	SEQ ID NO:9	ND
V_H -9	VDGDYEDY	SEQ ID NO:284	>100
V_H -10	DVPSSGDDAFDI	SEQ ID NO:285	>100
V_H -11	VDGDDVFDI	SEQ ID NO:286	>100
V_H -12	VDGDAFDI	SEQ ID NO:287	100

[1071] ^a아미노산 서열은 카바트 넘버링에 따라 나타냄

[1072] ^bND 는 감지되지 않음을 나타냄

[1073] **실시예 2 : 항-BCMA 항체 (scFvs)의 생성 및 평가**

[1074] 단일사슬 항체 단편(scFvs)으로 포맷된 예시적인 항-BCMA 항체를 확인하고, BCMA에 대한 결합에 대해 평가하였

다.

[1075] **2A. 라이브러리 선택 및 scFv 항체 생성**

[1076] 예시적인 항-BCMA scFv 항체는, 무-세포 시스템에서 디스플레이된, dsDNA-암호화된 인간 정상 공여자 항체 라이브러리상에서 수행된 다양한 선택을 통해 생성되었다. 한 접근법에서, $V_H-(G_4S)_3-V_L$ 형식으로 scFv 라이브러리를 생성하기 위해, 실시예 1에 기재된 접근법에서 첫번째 라운드의 스크리닝으로부터 농축된(enriched) V_H 영역 라이브러리 구성원을, 인간 정상 공여자 V_L 라이브러리의 구성원과 셔플링함으로써 쌍을 이룬다. 생성된 scFv 라이브러리는 모 HEK293 세포와 비교하여, BCMA-발현 HEK293 세포에 대한 특이적 결합을 위한 후속 선택 라운드에서 농축화(enriched)되었다.

[1077] 다른 접근법에서, 마우스 항-BCMA 참조 scFv 항체를 이용한 경쟁 용리(elution)의 존재 또는 부재하에 hBCMA-Fc에 대한 BCMA-특이적 결합을 위해 정상적인 공여자-유래 인간 scFv 라이브러리를 스크리닝함으로써 데 노보 선택(de novo selection)을 수행하였다 (BCMA-C1, V_L-V_H scFv 항체, 서열 번호 328; 또는 BCMA-C2, V_H-V_L scFv 항체, 서열 번호 329). 적어도 2라운드의 선택 후에, scFv 결합체가 회수되었다.

[1078] BCMA를 발현하지 않는 대조군 세포와 비교하여, 생성된 scFv 클론의 BCMA-발현 HEK293 세포에 대한 특이적 결합을, 시험 관내 변환된(translated) 조세포 용해물(crude cell lysate) 또는 박테리아로-생성된(bacterially-produced) 상청액으로 유세포 분석법에 의해 평가하였다. BCMA에 대한 결합 선호도를 나타내는 특정 scFv 클론을 추가로 분석하였다.

[1079] 선택된 scFv 클론을 정방향 및 역방향 프라이머를 사용하여 서열화하고, 추가 특성화를 위해 정제 하였다. 표 4는 아미노산(aa), 및 scFv의 뉴클레오티드(nt) 서열, 및 상응하는 중쇄(V_H) 또는 경쇄(V_L) 가변 영역의 아미노산 서열, CDR 및 프레임 워크 영역(FR)에 상응하는 서열 식별자(서열 번호)를 열거한다. 클론 BCMA-22와 관련하여, 생식선(germline) 프레임워크 영역으로부터 유전된 것으로 관찰된 경쇄 CDR3의 첫번째 잔기(시스테인)를 세린으로 대체하여 BCMA-23으로 지정된 추가 scFv를 생성하였다. 표 4는 또한 후속 실시예에 기재된 바와 같은 대조군 및 경쟁 연구에서 사용된 예시적인 마우스 항-BCMA 참조 항체(anti-BCMA reference antibodies)의 서열을 제시한다.

표 4

[1080] 예시적 클론 및 참조 항체에 대한 서열 식별자 (서열 번호)

클론 #	중쇄(Heavy Chain)			경쇄(Light Chain)			scFv	
	V_H	CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3	V_H FR (FR1, 2, 3, 4 카바트)	V_L	CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3	V_L FR (FR1, 2, 3, 4, 카바트)	aa	nt
BCMA-1	110	1, 4, 7 (카바트) 12, 16, 7 (초티아) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	116	26, 37, 47 (카바트) 26, 37, 47 (초티아) 26, 37, 47 (AbM)	72, 83, 93, 102	128	330
BCMA-2	111	2, 5, 8 (카바트) 13, 17, 8 (초티아) 20, 24, 8 (AbM)	60, 65, 68, 71	117	27, 38, 48 (카바트) 27, 38, 48 (초티아) 27, 38, 48 (AbM)	73, 84, 94, 103	129	331
BCMA-3	110	1, 4, 7 (카바트) 12, 16, 7 (초티아) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	118	28, 39, 49 (카바트) 28, 39, 49 (초티아) 28, 39, 49 (AbM)	74, 85, 93, 104	130	332
BCMA-4	110	1, 4, 7 (카바트) 12, 16, 7 (초티아) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	119	29, 40, 50 (카바트) 29, 40, 50 (초티아) 29, 40, 50 (AbM)	75, 86, 95, 104	131	333
BCMA-5	110	1, 4, 7 (카바트) 12, 16, 7 (초티아) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	120	30, 39, 51 (카바트) 30, 39, 51 (초티아) 30, 39, 51 (AbM)	76, 85, 93, 105	132	334

BCMA-6	110	1, 4, 7 (카바트)12, 16, 7 (초티아) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	121	31, 41, 52 (카바트) 31, 41, 52 (초티아) 31, 41, 52 (AbM)	77, 87, 96, 104	133	335
BCMA-7	110	1, 4, 7 (카바트)12, 16, 7 (초티아) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	122	32, 42, 53 (카바트) 32, 42, 53 (초티아) 32, 42, 53 (AbM)	78, 88, 97, 106	134	336
BCMA-8	110	1, 4, 7 (카바트)12, 16, 7 (초티아) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	123	30, 39, 54 (카바트) 30, 39, 54 (초티아) 30, 39, 54 (AbM)	76, 85, 93, 107	135	337
BCMA-9	112	2, 5, 9 (카바트)13, 17, 9 (초티아) 20, 24, 9 (AbM)	61, 65, 69, 70	124	33, 43, 55 (카바트) 33, 43, 55 (초티아) 33, 43, 55 (AbM)	79, 89, 98, 108	136	338
BCMA-10	113	2, 5, 10 (카바트)14, 17, 10 (초티아) 21, 24, 10 (AbM)	62, 65, 68, 71	125	34, 44, 56 (카바트) 34, 44, 56 (초티아) 34, 44, 56 (AbM)	80, 90, 99, 108	137	339
BCMA-11	114	3, 6, 11 (카바트)15, 18, 11 (초티아) 22, 25, 11 (AbM)	63, 66, 69, 71	126	35, 45, 57 (카바트) 35, 45, 57 (초티아) 35, 45, 57 (AbM)	81, 91, 100, 108	138	340
BCMA-12	115	2, 5, 10 (카바트)13, 17, 10 (초티아) 20, 24, 10 (AbM)	60, 65, 68, 71	127	36, 46, 58 (카바트) 36, 46, 58 (초티아) 36, 46, 58 (AbM)	82, 92, 101, 109	139	341
BCMA-13	247	140, 145, 149 (카바트)158, 161, 149 (초티아) 165, 170, 149 (AbM)	195, 204, 210, 217	257	174, 179, 184 (카바트) 174, 179, 184 (초티아) 174, 179, 184 (AbM)	221, 228, 233, 243	268	342
BCMA-14	248	141, 145, 149 (카바트)158, 161, 149 (초티아) 166, 170, 149 (AbM)	196, 204, 211, 218	258	174, 179, 185 (카바트) 174, 179, 185 (초티아) 174, 179, 185 (AbM)	221, 228, 234, 109	269	343
BCMA-15	249	141, 145, 150 (카바트)158, 161, 150 (초티아) 166, 170, 150 (AbM)	197, 204, 212, 70	259	174, 179, 186 (카바트) 174, 179, 186 (초티아) 174, 179, 186 (AbM)	222, 228, 235, 109	270	344
BCMA-16	250	142, 146, 151 (카바트)159, 162, 151 (초티아) 167, 171, 151 (AbM)	198, 205, 213, 70	260	174, 179, 187 (카바트) 174, 179, 187 (초티아) 174, 179, 187 (AbM)	223, 228, 235, 109	271	345
BCMA-17	251	2, 5, 152 (카바트)13, 17, 152 (초티아) 20, 24, 152 (AbM)	199, 206, 69, 219	261	175, 180, 188 (카바트) 175, 180, 188 (초티아) 175, 180, 188 (AbM)	224, 229, 237, 109	272	346
BCMA-18	252	143, 147, 153 (카바트)158, 163, 153 (초티아) 168, 172, 153 (AbM)	200, 207, 214, 70	262	174, 179, 189 (카바트) 174, 179, 189 (초티아) 174, 179, 189 (AbM)	222, 228, 238, 109	273	347

BCMA-19	253	144, 148, 154 (카바트)160, 164, 54 (초티아) 169, 173, 154 (AbM)	201, 208, 215, 220	263	176, 181, 190 (카바트) 176, 181, 190 (초티아) 176, 181, 190 (AbM)	225, 230, 239, 244	274	348
BCMA-20	254	3, 6, 155 (카바트)15, 18, 155 (초티아) 22, 25, 155 (AbM)	202, 209, 216, 70	264	177, 182, 191 (카바트) 177, 182, 191 (초티아) 177, 182, 191 (AbM)	226, 231, 240, 245	275	349
BCMA-21	255	2, 5, 156 (카바트)13, 17, 156 (초티아) 20, 24, 156 (AbM)	203, 65, 68, 70	265	174, 179, 192 (카바트) 174, 179, 192 (초티아) 174, 179, 192 (AbM)	222, 228, 241, 246	276	350
BCMA-22	256	2, 5, 157 (카바트)13, 17, 157 (초티아) 20, 24, 157 (AbM)	60, 65, 68, 70	266	178, 183, 193 (카바트) 178, 183, 193 (초티아) 178, 183, 193 (AbM)	227, 232, 242, 246	277	351
BCMA-23	256	2, 5, 157 (카바트)13, 17, 157 (초티아) 20, 24, 157 (AbM)	60, 65, 68, 70	267	178, 183, 194 (카바트) 178, 183, 194 (초티아) 178, 183, 194 (AbM)	227, 232, 242, 246	278	352
BCMA-24	518	2, 6, 376 (카바트)13, 18, 376 (초티아) 20, 25, 376 (AbM)	61, 65, 69, 71	534	30, 399, 415 (카바트) 30, 399, 415 (초티아) 30, 399, 415 (AbM)	76, 85, 483, 508	558	
BCMA-25	519	1, 4, 7 (카바트)12, 16, 7 (초티아) 19, 23, 7 (AbM)	436, 64, 67, 70	535	380, 400, 416 (카바트) 380, 400, 416 (초티아) 380, 400, 416 (AbM)	446, 467, 484, 502	559	
BCMA-26	115	2, 5, 10 (카바트)13, 17, 10 (초티아) 20, 24, 10 (AbM)	60, 65, 68, 71	536	33, 43, 421 (카바트) 33, 43, 421 (초티아) 33, 43, 421 (AbM)	80, 89, 98, 108	560	
BCMA-27	520	3, 6, 155 (카바트)15, 18, 155 (초티아) 22, 25, 155 (AbM)	434, 209, 216, 70	264	177, 182, 191 (카바트) 177, 182, 191 (초티아) 177, 182, 191 (AbM)	226, 231, 240, 245	561	
BCMA-28	521	3, 372, 376 (카바트)15, 514, 376 (초티아) 22, 510, 376 (AbM)	63, 209, 69, 444	537	381, 401, 417 (카바트) 381, 401, 417 (초티아) 381, 401, 417 (AbM)	447, 468, 485, 508	562	
BCMA-29	522	3, 6, 376 (카바트)15, 18, 376 (초티아) 22, 25, 376 (AbM)	63, 209, 69, 71	538	382, 402, 418 (카바트) 382, 402, 418 (초티아) 382, 402, 418 (AbM)	448, 469, 486, 503	563	
BCMA-30	523	3, 6, 377 (카바트)12, 18, 377 (초티아) 509, 25, 377 (AbM)	435, 209, 69, 71	539	383, 403, 419 (카바트) 383, 403, 419 (초티아) 383, 403, 419 (AbM)	449, 470, 487, 104	564	

BCMA-31	519	1, 4, 7 (카바트)12, 16, 7 (초티아) 19, 23, 7 (AbM)	436, 64, 67, 70	540	384, 39, 54 (카바트) 384, 39, 54 (초티아) 384, 39, 54 (AbM)	450, 471, 93, 504	565	
BCMA-32	524	2, 5, 10 (카바트)13, 17, 10 (초티아) 20, 24, 10 (AbM)	437, 65, 68, 71	541	385, 180, 58 (카바트) 385, 180, 58 (초티아) 385, 180, 58 (AbM)	451, 472, 488, 109	566	
BCMA-33	525	2, 373, 152 (카바트)13, 515, 152 (초티아) 20, 511, 152 (AbM)	199, 65, 69, 219	261	175, 180, 188 (카바트) 175, 180, 188 (초티아) 175, 180, 188 (AbM)	224, 229, 237, 109	567	
BCMA-34	526	3, 6, 11 (카바트)15, 18, 11 (초티아) 22, 25, 11 (AbM)	438, 209, 69, 71	542	386, 404, 420 (카바트) 386, 404, 420 (초티아) 386, 404, 420 (AbM)	452, 84, 489, 504	568	
BCMA-35	527	2, 5, 378 (카바트)13, 17, 378 (초티아) 20, 24, 378 (AbM)	61, 65, 69, 70	543	33, 43, 421 (카바트) 33, 43, 421 (초티아) 33, 43, 421 (AbM)	453, 89, 98, 505	569	
BCMA-36	528	2, 5, 9 (카바트)13, 17, 9 (초티아) 20, 24, 9 (AbM)	199, 65, 69, 70	544	387, 405, 422 (카바트) 387, 405, 422 (초티아) 387, 405, 422 (AbM)	454, 473, 490, 109	570	
BCMA-37	529	2, 5, 9 (카바트)13, 17, 9 (초티아) 20, 24, 9 (AbM)	61, 65, 441, 70	545	388, 406, 423 (카바트) 388, 406, 423 (초티아) 388, 406, 423 (AbM)	455, 474, 491, 109	571	
BCMA-38	528	2, 5, 9 (카바트)13, 17, 9 (초티아) 20, 24, 9 (AbM)	199, 65, 69, 70	546	388, 407, 424 (카바트) 388, 407, 424 (초티아) 388, 407, 424 (AbM)	456, 474, 492, 109	572	
BCMA-39	522	3, 6, 376 (카바트)15, 18, 376 (초티아) 22, 25, 376 (AbM)	63, 209, 69, 71	547	389, 408, 425 (카바트) 389, 408, 425 (초티아) 389, 408, 425 (AbM)	457, 475, 493, 103	573	
BCMA-40	256	2, 5, 157 (카바트)13, 17, 157 (초티아) 20, 24, 157 (AbM)	60, 65, 68, 70	548	390, 183, 193 (카바트) 390, 183, 193 (초티아) 390, 183, 193 (AbM)	227, 232, 242, 108	574	
BCMA-41	530	2, 374, 9 (카바트)13, 516, 9 (초티아) 20, 512, 9 (AbM)	199, 65, 68, 70	549	391, 409, 426 (카바트) 391, 409, 426 (초티아) 391, 409, 426 (AbM)	458, 476, 494, 109	575	584
BCMA-42	531	1, 4, 7 (카바트)12, 16, 7 (초티아) 19, 23, 7 (AbM)	439, 64, 67, 70	550	392, 40, 427 (카바트) 392, 40, 427 (초티아) 392, 40, 427 (AbM)	459, 477, 495, 506	576	
BCMA-44	519	1, 4, 7 (카바트)12, 16, 7 (초티아) 19, 23, 7 (AbM)	436, 64, 67, 70	552	394, 39, 429 (카바트) 394, 39, 429 (초티아) 394, 39, 429 (AbM)	461, 85, 93, 107	578	

BCMA-45	110	1, 4, 7 (카바트)12, 16, 7 (초티아) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	553	395, 411, 430 (카바트) 395, 411, 430 (초티아) 395, 411, 430 (AbM)	462, 479, 497, 105	579	
BCMA-46	110	1, 4, 7 (카바트)12, 16, 7 (초티아) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	118	28, 39, 49 (카바트) 28, 39, 49 (초티아) 28, 39, 49 (AbM)	74, 85, 93, 104	130	
BCMA-47	533	2, 5, 10 (카바트)13, 17, 10 (초티아) 20, 24, 10 (AbM)	197, 65, 443, 445	554	396, 412, 431 (카바트) 396, 412, 431 (초티아) 396, 412, 431 (AbM)	463, 480, 498, 108	580	
BCMA-48	115	2, 5, 10 (카바트)13, 17, 10 (초티아) 20, 24, 10 (AbM)	60, 65, 68, 71	555	396, 412, 58 (카바트) 396, 412, 58 (초티아) 396, 412, 58 (AbM)	464, 480, 499, 109	581	
BCMA-49	524	2, 5, 10 (카바트)13, 17, 10 (초티아) 20, 24, 10 (AbM)	437, 65, 68, 71	556	397, 413, 432 (카바트) 397, 413, 432 (초티아) 397, 413, 432 (AbM)	465, 481, 500, 109	582	
BCMA-51	519	1, 4, 7 (카바트)12, 16, 7 (초티아) 19, 23, 7 (AbM)	436, 64, 67, 70	557	398, 414, 433 (카바트) 398, 414, 433 (초티아) 398, 414, 433 (AbM)	466, 482, 501, 508	583	
BCMA-C1, V _H -V _L	324	288, 290, 292 (카바트) 294, 296, 292 (초티아) 298, 300, 292 (AbM)	308, 310, 312, 314	326	302, 304, 306 (카바트) 302, 304, 306 (초티아) 302, 304, 306 (AbM)	316, 318, 320, 322	585	
BCMA-C1, V _L -V _H	324	288, 290, 292 (카바트)294, 296, 292 (초티아) 298, 300, 292 (AbM)	308, 310, 312, 314	326	302, 304, 306 (카바트) 302, 304, 306 (초티아) 302, 304, 306 (AbM)	316, 318, 320, 322	328	
BCMA-C2, V _H -V _L	325	289, 291, 293 (카바트)295, 297, 293 (초티아) 299, 301, 293 (AbM)	309, 311, 313, 315	327	303, 305, 307 (카바트) 303, 305, 307 (초티아) 303, 305, 307 (AbM)	317, 319, 321, 323	329	
BCMA-C2, V _L -V _H	325	289, 291, 293 (카바트)295, 297, 293 (초티아) 299, 301, 293 (AbM)	309, 311, 313, 315	327	303, 305, 307 (카바트) 303, 305, 307 (초티아) 303, 305, 307 (AbM)	317, 319, 321, 323	586	

[1081] 2B.결합 친화도

[1082] 클론을 정제 및 적정하고, hBMCA- 발현 HEK293 세포에 대한 이들의 결합 친화도 (EC₅₀)를 실시 예 1에 기재된 바와 같은 플루오로크롬-접합된 검출 항체를 사용하는 유세포 분석-기반 분석법을 사용하여 평가하였다. BCMA-C1, V_L-V_H scFv 항체 (서열 번호: 328) 또는 BCMA-C2, V_H-V_L scFv 항체 (서열 번호: 329) 중 어느 하나의 마우스 항-BCMA 항체에 대한 EC₅₀ 항체도 측정되었다.

[1083] 2C.결합 선택성

[1084] hBMCA-발현 HEK293 세포에 대한 예시적인 scFv 클론의 결합을 평가하고 결합을 모 HEK293 세포와 비교하였다.

결과는 클론이 모 HEK293 세포에 비해 hBMCA- 발현 HEK293 세포에 대한 결합 선택성을 나타냄을 보여준다. 예로서, BCMA-18, -19, -20, -21 및 -22 클론은 각각 2.2 배, 4.2 배, 10.8 배, 3.4 배 및 7.5 배 선택적 결합을 나타냈다.

[1085] 중간 수준의 내인성 BCMA를 발현하는 OPM2 및 RPMI-8226 세포주와 비교하여 hBMCA-과발현 HEK293 세포에 대한 예시적인 scFv 클론의 결합을 평가하였다. 결과는 시험된 다수의 클론이, 중간 수준의 BCMA를 발현하는 OPM2 및 RPMI-8226 세포주와 비교하여, 높은 수준의 BCMA를 발현하는 hBMCA-발현 HEK293 세포에 더 높은 결합을 나타냄을 보여준다. 예를 들어 클론 BCMA-1, -2, -3, -4, -5, -7, -8, -9, -10, -12, -18, -19, -20, -21, -22, -30, -31 및 -32는 hBMCA-과발현 HEK293 세포에 더 높은 결합을 나타냈다. 이 특정 실험에서, BCMA-13, -14 및 -16은 음성 대조군과 비교하여 hBMCA-발현 HEK293 세포에 실질적으로 더 높은 결합을 나타내지 않았다.

[1086] **실시예 3 : 항-BCMA 항체 (scFvs)의 생성 및 평가**

[1087] 예를 들어, 예시적인 항-BCMA scFv 클론에 의해 특이적으로 결합하는, 인지된 에피토프는, 스캐폴드상 펩타이드의 화학적 결합(Chemical Linkage of Peptides onto Scaffolds)에 의한 완전 불연속 에피토프 매핑을 사용하여 평가되었다(CLIPS; Pepscan Presto BV, Lelystad, The Netherlands; 예를 들어, Timmerman et al., (2007) J. Mol. Recognit. 20: 283-329 참조). 마우스 Fc (scFv-mFc)와 융합된 것과 같은 항-BCMA scFv 클론을 사용하여 매핑을 수행하였다.

[1088] 인간 BCMA의 아미노산 잔기 1-54 (서열 번호 367의 아미노산 잔기 1-54로 표시됨)의 선형 및 입체 구조적 펩티드 라이브러리를, 조합 매트릭스 설계에 기초하여 생성하였다. 단일 루프(single loop), α-헬릭스(α-helix), β-턴(β-turn), 조합 및 선형 이황화 다리 모방체(disulfide bridge mimics) 및 불연속 에피토프 모방체(discontinuous epitope mimics)를 포함하는 선형 펩티드 및 구조적 모방체를, 아미노 작용화된(amino-functionalized) 고체 지지체 상에 양성 및 음성 대조 펩티드와 함께 사용하였다.

[1089] 에피토프 라이브러리에서 펩티드에 결합하기 위한 친화도는 ELISA를 사용하여 측정하였다. 펩티드 배열을 scFv를 포함하는 용액과 함께 4 °C에서 밤새 배양하였다. 친화성 정보를 반복 스크린에서 사용하여 에피토프의 서열 및 형태를 정의하였다. 두 개 이상의 루프에 대한 친화성 정보의 히트 맵이 생성되었다.

[1090] 평가된 scFv는, BCMA 펩티드 서열의 여러 불연속 펩티드 신장을 포함하는 입체 형태 에피토프를 인식하는 것으로 관찰되었다. BCMA-1, BCMA-5, BCMA-23 및 BCMA-25 scFv는 선형 형태로 인식될 수 있는 ₃₀SNTPPLTCQR₃₉의 펩티드(서열 번호 608에 제시)에 결합하는 것으로 관찰되었다. 일부 측면에서, 이러한 항체는 서열 번호 608의 이러한 펩티드의 잔기를 포함하는 비-선형 또는 선형 에피토프를 인식하고, 일부 측면에서, ₂₁CIPCQLR₂₇ (서열 번호 609에 제시), ₃₀SNTPPLTCQR₃₉ (서열 번호 608에 제시) 및/또는 ₄₄SVTNSVK₅₀ (서열 번호 610에 제시) BCMA-26 scFv는 ₈CSQNEYF₁₄ (서열 번호 611에 제시)의 잔기를 추가로 포함하는 비-선형 에피토프를 인식한다. BCMA-26 scFv는 ₈CSQNEYF₁₄ (서열 번호 611에 제시) 및 ₁₇LLHACIPCQLR₂₇(서열 번호 612에 제시)에 존재하는 잔기를 포함하는 에피토프를 인식하는 것으로 관찰되었다. BCMA-52-scFv-mFc는 ₁₀QNEYF₁₄ (서열 번호: 613), ₂₁CIPCQL₂₆ (서열 번호: 614) 및 ₇CQRYC₄₁ (서열 번호: 615)의 불연속 펩티드의 잔기를 포함하는 에피토프에 결합하는 것으로 관찰되었다. BCMA-55-scFv-mFc는, BCMA 폴리펩티드 서열의 불연속 부분을 포함하는 펩티드에 존재하는 잔기를 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하는 것으로 관찰되었으며, 이는 다음 서열을 개별적으로 포함한다: ₁MLMAG₆ (서열 번호: 616), ₁₃YFDSL₁₇ (서열 번호: 618) 및 ₂₅QLRCSSNTPPL₃₅(서열 번호 619). 일부 실시 양태에서, 제공된 항체 또는 수용체는, 예를 들어 MLMAG (서열 번호: 616), YFDSL (서열 번호: 618) 및 QLRCSSNTPPL (서열 번호: 619)의 서열을 갖는 하나 이상의 각각의 불연속 펩티드 내에 존재하는 잔기를 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 측면에서, 제공된 항체 또는 수용체는, 예를 들어 다음의 서열을 갖는 불연속 펩티드 중 하나 이상에 존재하는 잔기를 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하며: MLMAG (서열 번호: 616), YFDSL (서열 번호 620), 및 QLRCSSNTPPL (서열 번호: 619); 일부 측면에서, 제공된 항체 또는 수용체는, 예를 들어 각각의 다음 서열을 갖는 불연속 펩티드 중 하나 이상에 존재하는 잔기를 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합한다: MLMAG (서열 번호: 617), QNEYFDSL (서열 번호: 617) 및 QLRCSSNTPPL (서열 번호: 619).

[1091] 본 발명은 예를 들어 본 발명의 다양한 양태를 예시하기 위해 제공되는 특정 개시된 실시예로 범위가 제한되도록 의도되지 않는다. 기재된 조성물 및 방법에 대한 다양한 변형은 본원의 설명 및 교시로부터 명백해질 것이다. 이러한 변형은 본 개시의 진정한 범위 및 사상을 벗어나지 않고 실시될 수 있으며 본 개시의 범위 내에

속하도록 의도된다.

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Juno Therapeutics, Inc.

SATHER, Blythe D.

<120> CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS SPECIFIC FOR

B-CELL MATURATION ANTIGEN AND ENCODING

POLYNUCLEOTIDES

<130> 735042004340

<140> PCT/US2018/058767

<141> 2018-11-01

<150> US 62/580,431

<151> 2017-11-01

<150> US 62/596,772

<151> 2017-12-08

<160> 620

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42,

-44, -45, -46, -51 CDR-H1 (aa) Kabat numbering

<400> 1

Asp Tyr Ala Met Ser

1

5

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-2, -9, -10, -12, -17, -21, -22, -23, -24,
-26, -32, -33, -35, -36, -37, -38, -40, -41, -47,
-48, -49 CDR-H1 (aa) Kabat numbering

<400> 2

Asp Tyr Tyr Met Ser

1 5

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-11, -20, -27, -28, -29, -30, -34, -39 CDR-H1
(aa) Kabat numbering

<400> 3

Asp Tyr Ala Met His

1 5

<210> 4

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42,
-44, -45, -46, -51 CDR-H2 (aa) Kabat numbering

<400> 4

Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 5

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-2, -9, -10, -12, -17, -21, -22, -23, -26,
-32, -35, -36, -37, -38, -40, -47, -48, -49 CDR-H2

(aa) Kabat numbering

<400> 5

Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 6

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-11, -20, -24, -27, -29, -30, -34, -39 CDR-H2

(aa) Kabat numbering

<400> 6

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42,
-44, -45, -46, -51 and VH-2 CDR-H3 (aa)

<400> 7

Trp Ser Ala Pro Thr Asp Tyr

1 5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-2 CDR-H3 (aa)

<400> 8

Val Asp Gly Pro Pro Ser Ser Asp Ile

1 5

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-9, -36, -37, -38, -41 and VH-8 CDR-H3 (aa)

<400> 9

Val Asp Gly Asp Tyr Val Asp Asp Tyr

1 5

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-10, -12, -26, -32, -47, -48, -49 and VH-1

CDR-H3 (aa)

<400> 10

Val Asp Gly Pro Pro Ser Phe Asp Ile

1 5

<210> 11

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-11, -34 CDR-H3 (aa)

<400> 11

Asp Leu Gly Pro Asp Tyr Asp Pro Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 12

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -30, -31,

-42, -44, -45, -46, -51 CDR-H1 (aa) Chothia

numbering

<400> 12

Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr

1 5

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-2, -9, -12, -17, -21, -22, -23, -24, -26,
-32, -33, -35, -36, -37, -38, -40, -41, -47, -48,
-49 CDR-H1 (aa) Chothia numbering

<400> 13

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

1 5

<210> 14

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-10 CDR-H1 (aa) Chothia numbering

<400> 14

Gly Phe Pro Phe Ser Asp Tyr

1 5

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-11, -20, -27, -28, -29, -34, -39 CDR-H1 (aa)
Chothia numbering

<400> 15

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

1 5

<210> 16

<211

> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42,
-44, -45, -46, -51 CDR-H2 (aa) Chothia numbering

<400> 16

Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr

1 5

<210> 17

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-2, -9, -10, -12, -17, -21, -22, -23, -26,
-32, -35, -36, -37, -38, -40, -47, -48 CDR-H2 (aa)
Chothia numbering

<400

> 17

Ser Ser Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 18

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-11, -20, -24, -27, -29, -30, -34, -39 CDR-H2

(aa) Chothia numbering

<400> 18

Ser Trp Asn Ser Gly Ser

1 5

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42,
-44, -45, -46, -51 CDR-H1 (aa) AbM numbering

<400> 19

Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 20

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-2, -9, -12, -17, -21, -22, -23, -24, -26,
-32, -33, -35, -36, -37, -38, -40, -41, -47, -48,
-49 CDR-H1 (aa) AbM numbering

<400> 20

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser

1 5 10

<210> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<

223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-10 CDR-H1 (aa) AbM numbering

<400> 21

Gly Phe Pro Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser

1 5 10

<210> 22

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-11, -20, -27, -28, -29, -34, -39 CDR-H1 (aa)

AbM numbering

<400> 22

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His

1 5 10

<210> 23

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

> Synthetic

<220>

<223> BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42,

-44, -45, -46, -51 CDR-H2 (aa) AbM numbering

<400> 23

Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu

1 5 10

<210> 24

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <220>
 <223> BCMA-2, -9, -10, -12, -17, -21, -22, -23, -26,
 -32, -35, -36, -37, -38, -40, -47, -48, -49 CDR-H2
 (aa) AbM numbering

<400> 24
 Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr

1	5	10

<210> 25
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <220>
 <223> BCMA-11, -20, -24, -27, -29, -30, -34, -39 CDR-H2
 (aa) AbM numbering

<400> 25
 Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly

1	5	10

<210> 26
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <220>
 <223> BCMA-1 CDR-L1 (aa)
 <400> 26

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Ser Thr Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 27

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-2 CDR-L1 (aa)

<400> 27

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Lys Thr Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 28

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-3, -46 CDR-L1 (aa)

<400> 28

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu His Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 29

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-4 CDR-L1 (aa)

<400> 29

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 30

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-5, -8, -24 CDR-L1 (aa)

<400> 30

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 31

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-6 CDR-L1 (aa)

<400> 31

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 32

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-7 CDR-L1 (aa)

<400> 32

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asp Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 33

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-9, -26, -35 CDR-L1 (aa)

<400> 33

Gly Ala Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His

1 5 10

<210> 34

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-10 CDR-L1 (aa)

<400> 34

Gly Gly Asn Asn Ile Glu Arg Lys Asn Val His

1 5 10

<210> 35

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-11 CDR-L1 (aa)

<400> 35

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Ala Val Asn

1 5 10

<210> 36

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-12 CDR-L1 (aa)

<400> 36

Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 37

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220><223> BCMA-1 CDR-L2 (aa)

<400> 37

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ala

1 5

<210> 38

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-2 CDR-L2 (aa)

<400> 38

Ala Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 39

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-3, -5, -8, -31, -44, -46 CDR-L2 (aa)

<400> 39

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 40

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-4, -42 CDR-L2 (aa)

<400> 40

Ala Ala Ser Arg Leu Glu Ser

1 5

<210> 41

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-6 CDR-L2 (aa)

<400> 41

Ala Ala Ser Asn Val Glu Asp

1 5

<210> 42

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-7 CDR-L2 (aa)

<400> 42

Val Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 43

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-9, -26, -35 CDR-L2 (aa)

<400> 43

Asp Asp Asp Asp Arg Pro Ser

1 5

<210> 44

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-10 CDR-L2 (aa)

<400> 44

Asp Asp Ser Asp Arg Ala Ser

1 5

<210> 45

<211> 7

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-11 CDR-L2 (aa)

<400> 45

Asn Ser His Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 46

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-12 CDR-L2 (aa)

<400> 46

Asp Asn Ala Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 47

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-1 CDR-L3 (aa)

<400> 47

Gln Gln Tyr Phe Ser Ser Pro Tyr Thr

1 5
 <210> 48
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <220>
 <223> BCMA-2 CDR-L3 (aa)
 <400> 48

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Thr

1 5
 <210> 49
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <220>
 <223> BCMA-3, -46 CDR-L3 (aa)
 <400> 49

Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Leu Thr

1 5
 <210> 50
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <220>
 <223> BCMA-4 CDR-L3 (aa)
 <400> 50

Gln Gln Tyr Tyr Ser Leu Pro Leu Ser

1 5

<210> 51

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-5 CDR-L3 (aa)

<400> 51

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Trp Thr

1 5

<210> 52

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-6 CDR-L3 (aa)

<400> 52

Gln Gln Ser His Met Tyr Pro Pro Thr

1 5

<210> 53

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-7 CDR-L3 (aa)

<400> 53

Gln Gln Tyr His Ser His Pro Trp Thr

1 5

<210> 54

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-8, -31 CDR-L3 (aa)

<400> 54

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 55

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-9 CDR-L3 (aa)

<400> 55

His Val Trp Asp Arg Ser Arg Asp His Tyr Val

1 5 10

<210> 56

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-10 CDR-L3 (aa)

<400> 56

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 57

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-11 CDR-L3 (aa)

<400> 57

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Arg Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 58

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-12, -32, -48 CDR-L3 (aa)

<400> 58

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Trp Val

1 5 10

<210> 59

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -45, -46 VH FR1

(aa)

<400>

> 59

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly
20 25 30

<210> 60

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-2, -12, -22, -23, -26, -40, -48 VH FR1 (aa)

<400> 60

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
20 25 30

<210> 61

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-9, -24, -35, -37 VH FR1 (aa)

<400> 61

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
20 25 30

<210> 62

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-10 VH FR1 (aa)

<400> 62

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Ser

20 25 30

<210> 63

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-11, -28, -29, -39 VH FR1 (aa)

<400> 63

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp

20 25 30

<210> 64

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42,

-44, -45, -46, -51 VH FR2 (aa)

<400> 64

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly

1	5	10

<210> 65

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-2, -9, -10, -12, -21, -22, -23, -24, -26,
-32, -33, -35, -36, -37, -38, -40, -41, -47, -48,
-49 VH FR2 (aa)

<400> 65

Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

1	5	10

<210> 66

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

>

<223> BCMA-11 VH FR2 (aa)

<400> 66

Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

1	5	10

<210> 67

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42,
-44, -45, -46, -51 VH FR3 (aa)

<400> 67

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala

20 25 30

<210> 68

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-2, -10, -12, -21, -22, -23, -26, -32, -40,

-41, -48, -49 VH FR3 (aa)

<400> 68

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys

20 25 30

<210> 69

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-9, -11, -17, -24, -28, -29, -30, -33, -34,

-35, -36, -38, -39 VH FR3 (aa)

<400> 69

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 70

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -9, -15, -16, -18,
-20, -21, -22, -23, -25, -27, -31, -35, -36, -37,
-38, -40, -41, -42, -44, -45, -46, -51 VH FR4 (aa)

<400> 70

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 71

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-2, -10, -11, -12, -24, -26, -29, -30, -32,
-34, -39, -48, -49, -50 VH FR4 (aa)

<400> 71

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 72

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-1 VL FR1 (aa)

<400> 72

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys

20

<210> 73

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-2 VL FR1 (aa)

<400> 73

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Thr Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 74

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-3, -46 VL FR1 (aa)

<400> 74

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Val Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

20

<210> 75

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-4 VL FR1 (aa)

<400> 75

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 76

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-5, -8, -24 VL FR1 (aa)

<400> 76

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

20

<210> 77

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-6 VL FR1 (aa)

<400> 77

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Val Ser Val Gly

1 5 10 15
 Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20

<210> 78

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-7 VL FR1 (aa)

<400> 78

Val Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20

<210> 79

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-9 VL FR1 (aa)

<400> 79

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15
 Thr Ala Arg Val Thr Cys
 20

<210> 80

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-10, -26 VL FR1 (aa)

<400> 80

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys

20

<210> 81

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-11 VL FR1 (aa)

<400> 81

Gln Leu Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys

20

<210> 82

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-12 VL FR1 (aa)

<400> 82

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys

20

<210> 83

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-1 VL FR2 (aa)

<400> 83

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Leu Tyr

1 5 10 15

<210> 84

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-2, -34 VL FR2 (aa)

<400> 84

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 85

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-3, -5, -8, -24, -44, -46 VL FR2 (aa)

<400> 85

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

1	5	10	15

<210> 86

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-4 VL FR2 (aa)

<400> 86

Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Leu Ser

1	5	10	15

<210> 87

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-6 VL FR2 (aa)

<400> 87

Trp Tyr Lys Gln Arg Pro Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile His

1	5	10	15

<210> 88

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-7 VL FR2 (aa)

<400> 88

Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 89

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-9, -26, -35 VL FR2 (aa)

<400> 89

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Met Leu Val Val Tyr

1 5 10 15

<210> 90

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-10 VL FR2 (aa)

<400> 90

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Pro Val Val Tyr

1 5 10 15

<210> 91

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-11 VL FR2 (aa)

<400> 91

Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Glu Val Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 92

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-12 VL FR2 (aa)

<400> 92

Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

1	5	10	15

<210> 93

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-1, -3, -5, -8, -31, -44, -46 VL FR3 (aa)

<400> 93

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1	5	10	15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys

20	25	30

<210> 94

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-2 VL FR3 (aa)

<400> 94

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 95

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-4 VL FR3 (aa)

<400> 95

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Thr Thr Ser Gly Ala Glu Tyr Ala
1 5 10 15

Leu Ser Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Ser Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 96

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-6 VL FR3 (aa)

<400> 96

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Arg Gly Ser Gly Thr Val Phe Thr
1 5 10 15

Leu Ala Ile Ser Asn Val Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 97

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-7 VL FR3 (aa)

<400> 97

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 98

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-9, -26, -35 VL FR3 (aa)

<400> 98

Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys

20 25 30

<210> 99

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223>

> BCMA-10 VL FR3 (aa)

<400> 99

Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Ala Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr

1 5 10 15
 Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Ala Thr Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 100

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-11 VL FR3 (aa)

<400> 100

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Leu Ala Ile Asn Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 101

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-12 VL FR3 (aa)

<400> 101

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr
 1 5 10 15

Leu Asp Ile Ala Gly Leu Gln Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 102

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-1 VL FR4 (aa)

<400> 102

Phe Gly His Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 103

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-2, -39 VL FR4 (aa)

<400> 103

Phe Gly Arg Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 104

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-3, -4, -6, -30, -46 VL FR4 (aa)

<400> 104

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 105

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-5, -45 VL FR4 (aa)

<400> 105

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

1 5 10

<210> 106

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-7 VL FR4 (aa)

<400> 106

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

1 5 10

<210> 107

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-8, -44 VL FR4 (aa)

<400> 107

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 108

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-9, -10, -11, -26, -40, -47 VL FR4 (aa)

<400> 108

Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

1 5 10

<210> 109

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-12, -14, -15, -16, -17, -18, -32, -33, -36,
-37, -38, -41, -48, -49, -50 VL FR4 (aa)

<400> 109

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

1 5 10

<210> 110

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -45, -46 VH Chain
(aa)

<400> 110

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Ala Trp Ser Ala Pro Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 111

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-2 VH Chain (aa)

<400> 111

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Asp Gly Pro Pro Ser Ser Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 112

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-9 VH Chain (aa)

<400> 112

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Asp Gly Asp Tyr Val Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 113

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-10 VH Chain (aa)

<400> 113

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Val Asp Gly Pro Pro Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 114

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-11 VH Chain (aa)

<400> 114

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Leu Gly Pro Asp Tyr Asp Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 115

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-12, -26, -48 VH Chain (aa)

<400> 115

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Lys Val Asp Gly Pro Pro Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 116

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-1 VL Chain (aa)

<400> 116

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ser Val Ser Pro Gly

1

5

10

15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Ser Thr

20

25

30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35

40

45

Pro Pro Arg Leu Leu Leu Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ala Gly Val

50

55

60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65

70

75

80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85

90

95

Tyr Phe Ser Ser Pro Tyr Thr Phe Gly His Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100

105

110

Lys

<210> 117

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-2 VL Chain (aa)

<400> 117

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Thr Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Lys Thr Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Arg Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 118

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-3, -46 VL Chain (aa)

<400> 118

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Val Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu His Ser

20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Thr Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 119

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-4 VL Chain (aa)

<400> 119

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Ser

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Leu

35 40 45

Ser Ala Ala Ser Arg Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Thr Thr Ser Gly Ala Glu Tyr Ala Leu Ser Ile Ser Ser Leu Gln Pro

Glu Asp Val Ala Ser Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Leu Pro Leu

85 90 95

Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 120

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic

 $\langle 220 \rangle$

<223> BCMA-5 VL Chain (aa)

 $\langle 400 \rangle$ 120

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

Tyr Tyr Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile

100 105 110

Lys

<210> 121

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-6 VL Chain (aa)

<400> 121

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Val Ser Val Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Ser

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Lys Gln Arg Pro Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

His Ala Ala Ser Asn Val Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Arg Gly Ser Gly Thr Val Phe Thr Leu Ala Ile Ser Asn Val Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Met Tyr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 122

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-7 VL Chain (aa)

<400> 122

Val Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asp Tyr

20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45
Tyr Val Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser His Pro Trp

85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 123

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-8 VL Chain (aa)

<400> 123

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser

20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 124

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-9 VL Chain (aa)

<400> 124

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Ala Arg Val Thr Cys Gly Ala Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Met Leu Val Val Tyr
 35 40 45

Asp Asp Asp Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys His Val Trp Asp Arg Ser Arg Asp His
 85 90 95
 Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 125

<

211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-10 VL Chain (aa)

<400> 125

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Glu Arg Lys Asn Val
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Pro Val Val Tyr
 35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Ala Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Ala Ser
 50 55 60
 Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Ala Thr
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Ser Thr Leu
 85 90 95
 Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 126

<

211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-11 VL Chain (aa)

<400> 126

Gln Leu Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30
 Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Glu Val Leu

35 40 45
 Ile Tyr Asn Ser His Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Asn Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95
 Arg Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 127

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-12 VL Chain (aa)

<400> 127

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30
 Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Ala Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Asp Ile Ala Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser
 85 90 95
 Asp His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 128

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-1 scFv (aa)

<400> 128

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Ala Trp Ser Ala Pro Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu

130 135 140

Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln

145 150 155 160

Ser Val Leu Ser Thr Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln

165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Leu Tyr Trp Ala Ser Thr

180 185 190

Arg Glu Ala Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

195 200 205

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val

210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Phe Ser Ser Pro Tyr Thr Phe Gly His Gly

225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys

245

<210> 129

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-2 scFv (aa)

<400> 129

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Val Asp Gly Pro Pro Ser Ser Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

130 135 140

Ser Val Ser Pro Gly Glu Thr Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln

145 150 155 160

Ser Ile Lys Thr Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

165 170 175

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro

180 185 190

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile

195 200 205

Thr Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr

210 215 220

Gly Ser Ser Pro Thr Phe Gly Arg Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

225 230 235

<210> 130

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-3, 46 scFv (aa)

<400> 130

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Ala Trp Ser Ala Pro Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu

130 135 140

Val Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln

145 150 155 160

Ser Val Leu His Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln

165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr

180 185 190

Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

195 200 205

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val

210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly

225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys

245

<210> 131

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-4 scFv (aa)

<400> 131

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Ala Trp Ser Ala Pro Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu

130 135 140

Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln

145 150 155 160

Asp Ile Arg Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala

165 170 175

Pro Lys Leu Leu Leu Ser Ala Ala Ser Arg Leu Glu Ser Gly Val Pro

180 185 190

Ser Arg Phe Ser Gly Thr Thr Ser Gly Ala Glu Tyr Ala Leu Ser Ile

195 200 205

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Ser Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr
210 215 220

Tyr Ser Leu Pro Leu Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235 240

<210> 132

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-5 scFv (aa)

<400> 132

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Ala Trp Ser Ala Pro Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu
130 135 140

Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln

145 150 155 160

 Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
 165 170 175
 Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr
 180 185 190
 Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 195 200 205
 Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val
 210 215 220

 Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
 225 230 235 240
 Thr Lys Val Asp Ile Lys
 245

 <210> 133
 <211> 240
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <220>
 <223> BCMA-6 scFv (aa)
 <400> 133

 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr

 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
 65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Ala Trp Ser Ala Pro Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu

130 135 140

Ser Val Ser Val Gly Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln

145 150 155 160

Ser Ile Ser Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Lys Gln Arg Pro Gly Glu Ala

165 170 175

Pro Lys Leu Leu Ile His Ala Ala Ser Asn Val Glu Asp Gly Val Pro

180 185 190

Ser Arg Phe Ser Gly Arg Gly Ser Gly Thr Val Phe Thr Leu Ala Ile

195 200 205

Ser Asn Val Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser

210 215 220

His Met Tyr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

225 230 235 240

<210> 134

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-7 scFv (aa)

<400> 134

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Ala Trp Ser Ala Pro Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Val Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu

130 135 140

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln

145 150 155 160

Asp Ile Gly Asp Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala

165 170 175

Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Val Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro

180 185 190

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Thr Ile

195 200 205

Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr

210 215 220

His Ser His Pro Trp Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

225 230 235 240

<210> 135

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-8 scFv (aa)

<400> 135

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Ala Trp Ser Ala Pro Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu

130 135 140

Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln

145 150 155 160

Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln

165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr

180 185 190

Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

195 200 205

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val

210 215 220
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 136

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-9 scFv (aa)

<400> 136

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Asp Gly Asp Tyr Val Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser

130 135 140

Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Val Thr Cys Gly Ala Asn Asn Ile

145 150 155 160

Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

165 170 175

Met Leu Val Val Tyr Asp Asp Asp Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser

195 200 205

Gly Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys His Val Trp Asp

210 215 220

Arg Ser Arg Asp His Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val

225 230 235 240

Leu

<210> 137

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-10 scFv (aa)

<400> 137

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Asp Gly Pro Pro Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser
130 135 140

Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile
145 150 155 160

Glu Arg Lys Asn Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
165 170 175

Val Pro Val Val Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Ala Ser Gly Ile Pro Glu
180 185 190

Arg Phe Ser Ala Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Gly Ala Gln Ala Thr Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp
210 215 220

Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val
225 230 235 240

Leu

<210> 138

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-11 scFv (aa)

<400> 138

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Gly Pro Asp Tyr Asp Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Leu Val Leu Thr Gln Pro
130 135 140

Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser
145 150 155 160

Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Leu Pro Gly Thr Ala Pro Glu Val Leu Ile Tyr Asn Ser His Gln Arg
180 185 190

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser
195 200 205

Ala Ser Leu Ala Ile Asn Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Arg Gly Tyr Val Phe Gly Thr
225 230 235 240

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245

<210> 139

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-12 scFv (aa)

<400> 139

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Lys Val Asp Gly Pro Pro Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser

130 135 140
Ala Ala Pro Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser

145 150 155 160
Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr

165 170 175
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Asn Ala Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Asp

195 200 205
Ile Ala Gly Leu Gln Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val
210 215 220
Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240
Thr Val Leu

<210> 140

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-13 CDR-H1 (aa) Kabat numbering

<400> 140

Ser Tyr Ala Met His

1 5

<210> 141

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-14, -15 CDR-H1 (aa) Kabat numbering

<400> 141

Ser Tyr Gly Met His

1 5

<210> 142

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-16 CDR-H1 (aa) Kabat numbering

<400> 142

Ser Ser Ala Met Gln

1 5

<210> 143

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-18 CDR-H1 (aa) Kabat numbering

<400> 143

Ser Tyr Trp Met Ser

1 5

<210> 144

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-19 CDR-H1 (aa) Kabat numbering

<400> 144

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 145

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-13, -14, -15 CDR-H2 (aa) Kabat numbering

<400> 145

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1	5	10	15
Gly			

<210> 146

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-16 CDR-H2 (aa) Kabat numbering

<400> 146

Trp Ile Val Val Gly Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1	5	10	15
Glu			

<210> 147

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-18 CDR-H2 (aa) Kabat numbering

<400> 147

His Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 148

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-19 CDR-H2 (aa) Kabat numbering

<400> 148

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 149

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-13, -14 CDR-H3 (aa)

<400> 149

Leu Pro Gly Arg Asp Gly Tyr Pro Gly Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 150

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-15 CDR-H3 (aa)

<400> 150

Asp Gln Tyr Ser Ser Ser Ala Gln Arg Ala Asp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 151

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-16 CDR-H3 (aa)

<400> 151

Ala Pro Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Leu

1 5 10

<210> 152

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-17, -33 CDR-H3 (aa)

<400> 152

Glu Ala Asp Ser Ser Ala Asp Tyr

1 5

<210> 153

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-18 CDR-H3 (aa)

<400>

> 153

Trp Leu Ala Val Thr Asn

1 5

<210> 154

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-19 CDR-H3 (aa)

<400> 154

Asp Gly Gly Asp Val

1 5

<210> 155

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-20, -27 CDR-H3 (aa)

<400> 155

Gly Gly Leu Gly Ile Thr Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 156

<211> 9

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-21 CDR-H3 (aa)

<400> 156

Val Asp Gly Gly Tyr Thr Glu Asp Tyr

1 5

<210> 157

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-22, -23, -40 CDR-H3 (aa)

<400> 157

Val Asp Gly Asp Tyr Thr Glu Asp Tyr

1 5

<210> 158

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<

223> BCMA-13, -14, -15, -18 CDR-H1 (aa) Chothia

numbering

<400> 158

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 159

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-16 CDR-H1 (aa) Chothia numbering

<400> 159

Gly Phe Thr Phe Thr Ser Ser

1 5

<210> 160

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-19 CDR-H1 (aa) Chothia numbering

<400> 160

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

1 5

<210> 161

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-13, -14, -15 CDR-H2 (aa) Chothia numbering

<400> 161

Ser Tyr Asp Gly Ser Asn

1 5

<210> 162

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-16 CDR-H2 (aa) Chothia numbering

<400> 162

Val Val Gly Ser Gly Asn

1 5

<210> 163

<211> 6

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-18 CDR-H2 (aa) Chothia numbering

<400> 163

Asn Gln Asp Gly Ser Glu

1 5

<210> 164

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-19 CDR-H2 (aa) Chothia numbering

<400> 164

Asn Pro Asn Ser Gly Gly

1 5

<210> 165

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-13 CDR-H1 (aa) AbM numbering

<400> 165

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His

1 5 10

<210> 166

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-14, -15 CDR-H1 (aa) AbM numbering

<400> 166

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His

1 5 10

<210> 167

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-16 CDR-H1 (aa) AbM numbering

<400> 167

Gly Phe Thr Phe Thr Ser Ser Ala Met Gln

1 5 10

<210> 168

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-18 CDR-H1 (aa) AbM numbering

<400> 168

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser

1 5 10

<210> 169

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-19 CDR-H1 (aa) AbM numbering

<400> 169

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His

1 5 10

<210> 170

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-13, -14, -15 CDR-H2 (aa) AbM numbering

<400> 170

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr

1 5 10

<210> 171

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-16 CDR-H2 (aa) AbM numbering

<400> 171

Trp Ile Val Val Gly Ser Gly Asn Thr Asn

1 5 10

<210> 172

<211> 10

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-18 CDR-H2 (aa) AbM numbering

<400> 172

His Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr

1 5 10

<210> 173

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-19 CDR-H2 (aa) AbM numbering

<400> 173

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn

1 5 10

<210> 174

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220>

<223> Synthetic

<220><223> BCMA-13, -14, -15, -16, -18, -21 CDR-L1 (aa)

<400> 174

Gly Ser Gly Ser Asn Ile Gly Ser Asn Asp Val Ser

1 5 10

<210> 175

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220><223> BCMA-17, -33 CDR-L1 (aa)

<400> 175

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Phe Lys Gly Val Gln

1 5 10

<210> 176

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-19 CDR-L1 (aa)

<400> 176

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Asp Tyr Asn Tyr Val Ala

1 5 10

<210> 177

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-20, -27 CDR-L1 (aa)

<400> 177

Ser Gly Gly Lys Thr Val Asn

1 5

<210> 178

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-22, -23 CDR-L1 (aa)

<400> 178

Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Lys Tyr Asn Leu Val Ser

1 5 10

<210> 179

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-13, -14, -15, -16, -18, -21 CDR-L2 (aa)

<400> 179

Trp Asn Asp Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 180

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-17, -32, -33 CDR-L2 (aa)

<400> 180

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser

1 5

<210> 181

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-19 CDR-L2 (aa)

<400> 181

Glu Val Ile Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 182

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-20, -27 CDR-L2 (aa)

<400> 182

Ser Asn Asp Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 183

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-22, -23, -40 CDR-L2 (aa)

<400> 183

Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 184

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-13 CDR-L3 (aa)

<400> 184

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Gly Gly Ser Trp Val

1 5 10

<210> 185

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-14 CDR-L3 (aa)

<400> 185

Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu Asn Gly Phe Trp Val

1 5 10

<210> 186

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-15 CDR-L3 (aa)

<400> 186

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Trp Val

1 5 10

<210> 187

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-16 CDR-L3 (aa)

<400> 187

Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Trp Val

1 5 10

<210> 188

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-17, -33 CDR-L3 (aa)

<400> 188

Gln Val Trp Asp Ser Ala Ser Asp His Trp Val

1 5 10

<210> 189

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-18 CDR-L3 (aa)

<400> 189

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Val

1 5 10

<210> 190

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-19 CDR-L3 (aa)

<400> 190

Ile Ser Tyr Ser Arg Gly Ser Thr Pro Tyr Val

1 5 10

<210> 191

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-20, -27 CDR-L3 (aa)

<400> 191

Gly Ser Trp Asp Asp Ser Leu Asn Ala Trp Val

1 5 10

<210> 192

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-21 CDR-L3 (aa)

<400> 192

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 193

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-22, -40 CDR-L3 (aa)

<400> 193

Cys Ser Tyr Gly Gly Ser Arg Ser Tyr Val

1 5 10

<210> 194

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-23 CDR-L3 (aa)

<400> 194

Ser Ser Tyr Gly Gly Ser Arg Ser Tyr Val

1 5 10

<210> 195

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-13 VH FR1 (aa)

<400> 195

Gln Met Gln Leu Val Gln Tyr Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

20 25 30

<210> 196

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-14 VH FR1 (aa)

<400> 196

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

20 25 30

<210> 197

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-15, -47 VH FR1 (aa)

<400> 197

Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

20 25 30

<210> 198

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-16 VH FR1 (aa)

<400> 198

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr
 20 25 30

<210> 199

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-17, -33, -36, -38, -41 VH FR1 (aa)

<400> 199

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
 20 25 30

<210> 200

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-18 VH FR1 (aa)

<400> 200

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
 20 25 30

<210> 201

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-19 VH FR1 (aa)

<400> 201

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 202

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-20 VH FR1 (aa)

<400> 202

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp
20 25 30

<210> 203

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-21 VH FR1 (aa)

<400> 203

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
20 25 30

<210> 204

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-13, -14, -15 VH FR2 (aa)

<400> 204

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala

1 5 10

<210> 205

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-16 VH FR2 (aa)

<400> 205

Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 206

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-17 VH FR2 (aa)

<

400> 206

Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

1 5 10

<210> 207

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-18 VH FR2 (aa)

<400> 207

Trp His Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val Ala

1 5 10

<210> 208

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-19 VH FR2 (aa)

<400>

> 208

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly

1 5 10

<210> 209

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-20, -27, -28, -29, -30, -34, -39 VH FR2 (aa)

<400> 209

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

1 5 10

<210> 210

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223>

> BCMA-13 VH FR3 (aa)

<400> 210

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr

20 25 30

<210> 211

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-14 VH FR3 (aa)

<400> 211

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr

20 25 30

<210> 212

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-15 VH FR3 (aa)

<400> 212

Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln
1				5					10					15	
Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys
			20					25					30		

<210> 213

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-16 VH FR3 (aa)

<400> 213

Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Arg	Asp	Met	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu
1				5					10					15	
Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala
			20					25					30		

<210> 214

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-18 VH FR3 (aa)

<400> 214

Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Glu	Ser	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln
1				5					10					15	
Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg

20 25 30

<210> 215

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-19 VH FR3 (aa)

<400> 215

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 216

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-20, -27 VH FR3 (aa)

<400> 216

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Lys

20 25 30

<210> 217

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-13 VH FR4 (aa)

<400> 217

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 218

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-14 VH FR4 (aa)

<400> 218

Arg Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 219

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-17, -33 VH FR4 (aa)

<400> 219

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Asn Val Ser Ser

1 5 10

<210> 220

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-19 VH FR4 (aa)

<400> 220

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 221

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-13, -14 VL FR1 (aa)

<400> 221

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys

20

<210> 222

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-15, -18, -21 VL FR1 (aa)

<400> 222

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys

20

<210> 223

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-16 VL FR1 (aa)

<400> 223

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys

20

<210> 224

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-17, -33 VL FR1 (aa)

<400> 224

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys

1 5 10 15

Thr Ala Met Ile Thr Cys

20

<210> 225

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-19 VL FR1 (aa)

<400> 225

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys

20

<210> 226

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-20, -27 VL FR1 (aa)

<400> 226

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys

20

<210> 227

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-22, -23, -40 VL FR1 (aa)

<400> 227

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys

20

<210> 228

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-13, -14, -15, -16, -18, -21 VL FR2 (aa)

<400> 228

Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 229

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-17, -33 VL FR2 (aa)

<400> 229

Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr

1 5 10 15

<210> 230

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-19 VL FR2 (aa)

<400> 230

Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Asp Pro Lys Leu Met Ile Phe

1 5 10 15

<210> 231

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-20, -27 VL FR2 (aa)

<400> 231

Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Thr Ala Pro Gln Leu Leu Ile Tyr

1	5	10	15

<210> 232

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-22, -23, -40 VL FR2 (aa)

<400> 232

Trp Tyr Gln Gln Pro Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr

1	5	10	15

<210> 233

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-13 VL FR3 (aa)

<400> 233

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Ala Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser

1	5	10	15

Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys

20	25	30

<210> 234

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-14 VL FR3 (aa)

<400> 234

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Ala Ser Ala Ser

1 5 10 15

Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 235

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-15 VL FR3 (aa)

<400> 235

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser

1 5 10 15

Leu Val Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 236

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-16 VL FR3 (aa)

<400> 236

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser

1 5 10 15

Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 237

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-17, -33 VL FR3 (aa)

<400> 237

Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 238

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-18 VL FR3 (aa)

<400> 238

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser

1 5 10 15

Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 239

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-19 VL FR3 (aa)

<400> 239

Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser

1 5 10 15

Leu Asp Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 240

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-20, -27 VL FR3 (aa)

<400> 240

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Ser

1 5 10 15

Leu Asp Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Tyr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 241

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-21 VL FR3 (aa)

<400> 241

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Ile Ser Ala Ser

1 5 10 15

Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 242

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-22, -23, -40 VL FR3 (aa)

<400> 242

Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Gly Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 243

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-13 VL FR4 (aa)

<400> 243

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

1 5 10

<210> 244

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-19 VL FR4 (aa)

<400> 244

Ile Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

1 5 10

<210> 245

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-20, -27 VL FR4 (aa)

<400> 245

Phe Gly Gly Glu Thr Lys Leu Thr Val Leu

1 5 10

<210> 246

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-21, -22, -23 VL FR4 (aa)

<400> 246

Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

1 5 10

<210> 247

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-13 VH Chain (aa)

<400> 247

Gln Met Gln Leu Val Gln Tyr Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Thr Leu Pro Gly Arg Asp Gly Tyr Pro Gly Ala Phe Asp Tyr Arg
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 248

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-14 VH Chain (aa)

<400> 248

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Thr Leu Pro Gly Arg Asp Gly Tyr Pro Gly Ala Phe Asp Tyr Arg
 100 105 110

Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 249

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-15 VH Chain (aa)

<400> 249

Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Gln Tyr Ser Ser Ser Ala Gln Arg Ala Asp Phe Asp Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 250

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-16 VH Chain (aa)

<400> 250

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr

1

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Ser

20

25

30

Ala Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

35

40

45

Gly Trp Ile Val Val Gly Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50

55

60

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Met Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65

70

75

80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Ala Ala Pro Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Leu Trp Gly

100

105

110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 251

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-17 VH Chain (aa)

<400> 251

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Asp Ser Ser Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Asn Val Ser Ser

115

<210> 252

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-18 VH Chain (aa)

<400> 252

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Ser Trp His Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala His Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Ser Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Leu Ala Val Thr Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

<210> 253

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-19 VH Chain (aa)

<400> 253

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Asp Gly Gly Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 254

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-20 VH Chain (aa)

<400> 254

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Gly Leu Gly Ile Thr Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 255

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-21 VH Chain (aa)

<400> 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1	5	10	15
Ser	Leu	Lys	Leu
Ser	Cys	Ala	Ala
Ser	Gly	Phe	Thr
Phe	Ser	Asp	Tyr
20	25	30	
Tyr	Met	Ser	Trp
Ile	Arg	Gln	Ala
Pro	Gly	Lys	Gly
Leu	Glu	Trp	Val
35	40	45	
Ser	Tyr	Ile	Ser
Ser	Ser	Ser	Gly
Ser	Thr	Ile	Tyr
Tyr	Ala	Asp	Ser
Val	50	55	60
Lys	Gly	Arg	Phe
Thr	Ile	Ser	Arg
Asp	Asn	Ala	Lys
Asn	Ser	Leu	Tyr
65	70	75	80
Leu	Gln	Met	Asn
Ser	Leu	Arg	Ala
Glu	Asp	Thr	Ala
Val	Tyr	Tyr	Cys
85	90	95	
Ala	Lys	Val	Asp
Gly	Gly	Tyr	Thr
Glu	Asp	Tyr	Trp
Gly	Gln	Gly	Thr
100	105	110	
Leu	Val	Thr	Val
Ser	Ser		
115			

<210> 256

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-22, -23, -40 VH Chain (aa)

<400> 256

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Val Asp Gly Asp Tyr Thr Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 257

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-13 VL Chain (aa)

<400> 257

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Gly Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30
 Asp Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Trp Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Ala Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Gly Gly Ser Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 258

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-14 VL Chain (aa)

<400> 258

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Gly Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Asp Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Trp Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Ala Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu
85 90 95
Asn Gly Phe Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 259

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-15 VL Chain (aa)

<400> 259

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Gly Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Asp Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Trp Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 260

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-16 VL Chain (aa)

<400> 260

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Gly Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30
Asp Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Trp Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 261

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-17, -33 VL Chain (aa)

<400> 261

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
1 5 10 15
Thr Ala Met Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Phe Lys Gly Val
20 25 30
Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ala Ser Asp His
85 90 95

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

<210> 262

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-18 VL Chain (aa)

<400> 262

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1

5

10

15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Gly Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20

25

30

Asp Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35

40

45

Ile Tyr Trp Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50

55

60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65

70

75

80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85

90

95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

110

<210> 263

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-19 VL Chain (aa)

<400> 263

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Asp Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Asp Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Phe Glu Val Ile Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Asp Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ile Ser Tyr Ser Arg Gly

85 90 95

Ser Thr Pro Tyr Val Ile Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 264

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-20, -27 VL Chain (aa)

<400> 264

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Lys Thr Val Asn Trp Phe Arg

20 25 30

Gln Val Pro Gly Thr Ala Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ser Asn Asp Gln

35 40 45

Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Ser

50 55 60
 Ser Ala Ser Leu Asp Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Tyr
 65 70 75 80
 Tyr Tyr Cys Gly Ser Trp Asp Asp Ser Leu Asn Ala Trp Val Phe Gly
 85 90 95
 Gly Glu Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

<210> 265

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-21 VL Chain (aa)

<400> 265

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Gly Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30
 Asp Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Trp Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Ile Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95
 Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 266

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-22 VL Chain (aa)

<

400> 266

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Lys Tyr

20 25 30

Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln Pro Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Ile Ile Tyr Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Gly Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Gly Gly Ser

85 90 95

Arg Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 267

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-23 VL Chain (aa)

<

400> 267

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Lys Tyr

20 25 30
 Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln Pro Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Ile Ile Tyr Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Gly Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Gly Gly Ser
 85 90 95
 Arg Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 268

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-13 scFv (aa)

<400>

268
 Gln Met Gln Leu Val Gln Tyr Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Thr Leu Pro Gly Arg Asp Gly Tyr Pro Gly Ala Phe Asp Tyr Arg

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro

130 135 140

Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser

145 150 155 160

Gly Ser Gly Ser Asn Ile Gly Ser Asn Asp Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

Ile Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Gln Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Ala Ser Lys Ser Gly Thr Ser

195 200 205

Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Gly Gly Ser Trp Val Phe Gly

225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

245

<210> 269

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-14 scFv (aa)

<400> 269

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Thr Leu Pro Gly Arg Asp Gly Tyr Pro Gly Ala Phe Asp Tyr Arg
 100 105 110
 Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro
 130 135 140
 Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser
 145 150 155 160
 Gly Ser Gly Ser Asn Ile Gly Ser Asn Asp Val Ser Trp Tyr Gln Gln
 165 170 175
 Ile Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Gln Arg

 180 185 190
 Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Ala Ser
 195 200 205
 Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
 210 215 220
 Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu Asn Gly Phe Trp Val Phe Gly
 225 230 235 240
 Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 245

<210> 270

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-15 scFv (aa)

<400> 270

Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Gln Tyr Ser Ser Ser Ala Gln Arg Ala Asp Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln

130 135 140

Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys

145 150 155 160

Ser Gly Ser Gly Ser Asn Ile Gly Ser Asn Asp Val Ser Trp Tyr Gln

165 170 175

Gln Ile Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Gln

180 185 190

Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr

195 200 205
 Ser Ala Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp
 210 215 220
 Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly
 225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 245

<210> 271

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-16 scFv (aa)

<400> 271

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Ser
 20 25 30
 Ala Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

35 40 45
 Gly Trp Ile Val Val Gly Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Met Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ala Ala Pro Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Leu Trp Gly

100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro
130 135 140
Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly
145 150 155 160
Ser Gly Ser Asn Ile Gly Ser Asn Asp Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ile
165 170 175
Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Gln Arg Pro
180 185 190
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
195 200 205
Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
210 215 220
Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Thr Val Leu
245
<210> 272
<211> 240
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic
<220>
<223> BCMA-17 scFv (aa)
<400> 272
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

 Ala Arg Glu Ala Asp Ser Ser Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Asn Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val
 130 135 140
 Ala Pro Gly Lys Thr Ala Met Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly
 145 150 155 160

 Phe Lys Gly Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Gly Gln Ala Pro Val
 165 170 175
 Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg
 180 185 190
 Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg
 195 200 205
 Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser
 210 215 220

 Ala Ser Asp His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 225 230 235 240
 <210> 273
 <211> 240
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <220>
 <223> BCMA-18 scFv (aa)
 <400> 273

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

 Trp Met Ser Trp His Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala His Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Ser Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

 Ala Arg Trp Leu Ala Val Thr Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
 130 135 140
 Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Gly Ser Asn Ile Gly
 145 150 155 160

 Ser Asn Asp Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Thr Ala Pro Lys
 165 170 175
 Leu Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
 180 185 190
 Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
 195 200 205
 Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp
 210 215 220

 Ser Leu Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 225 230 235 240
 <210> 274

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-19 scFv (aa)

<400> 274

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly

130 135 140

Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Asp

145 150 155 160

Tyr Asn Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Asp Pro Lys

165 170 175

Leu Met Ile Phe Glu Val Ile Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg

180 185 190

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Asp Ile Ser Gly
 195 200 205
 Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ile Ser Tyr Ser Arg
 210 215 220

Gly Ser Thr Pro Tyr Val Ile Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 225 230 235 240

<210> 275

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-20 scFv (aa)

<400> 275

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Gly Gly Leu Gly Ile Thr Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro

130 135 140
 Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly
 145 150 155 160

Gly Lys Thr Val Asn Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Thr Ala Pro Gln
 165 170 175
 Leu Leu Ile Tyr Ser Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
 180 185 190
 Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Ser Leu Asp Ile Ser Gly
 195 200 205
 Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Tyr Tyr Tyr Cys Gly Ser Trp Asp Asp
 210 215 220

Ser Leu Asn Ala Trp Val Phe Gly Gly Glu Thr Lys Leu Thr Val Leu
 225 230 235 240

<210> 276

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-21 scFv (aa)

<400> 276

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Asp Gly Gly Tyr Thr Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser
130 135 140

Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Gly Ser
145 150 155 160

Asn Ile Gly Ser Asn Asp Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Thr
165 170 175

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Ile Ser Ala Ser Leu Ala
195 200 205

Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala
210 215 220

Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val
225 230 235 240

Thr Val Leu

<210> 277

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-22 scFv (aa)

<400> 277

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

 Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

 Ala Lys Val Asp Gly Asp Tyr Thr Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser
 130 135 140
 Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser
 145 150 155 160

 Asp Val Gly Lys Tyr Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln Pro Pro Gly
 165 170 175
 Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly
 180 185 190
 Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu
 195 200 205
 Thr Ile Ser Gly Leu Gln Gly Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys
 210 215 220

 Ser Tyr Gly Gly Ser Arg Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val
 225 230 235 240
 Thr Val Leu

<210> 278

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-23 scFv (aa)

<400> 278

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Val Asp Gly Asp Tyr Thr Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser

130 135 140

Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser

145 150 155 160

Asp Val Gly Lys Tyr Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln Pro Pro Gly

165 170 175

Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly

180 185 190
Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu
195 200 205
Thr Ile Ser Gly Leu Gln Gly Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser
210 215 220

Ser Tyr Gly Gly Ser Arg Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val
225 230 235 240
Thr Val Leu

<210> 279

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> VH-3 CDR-H3 (aa)

<400> 279

Val Asp Gly Asp Asp Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 280

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> VH-4 CDR-H3 (aa)

<400> 280

Asp Pro Leu Ser Trp Asp Ser Ser Gly Lys Gly Pro Arg

1 5 10

<210> 281

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> VH-5 CDR-H3 (aa)

<400> 281

Glu Asn Tyr Asp Phe Trp Ser Trp Arg Tyr Tyr Tyr Asp Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 282

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> VH-6 CDR-H3 (aa)

<400> 282

Val Asp Gly Pro Pro Ser Tyr Asp Ile

1 5

<210> 283

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> VH-7 CDR-H3 (aa)

<400> 283

Gly Asp Trp Asp Asp Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 284

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> VH-9 CDR-H3 (aa)

<400> 284

Val Asp Gly Asp Tyr Glu Asp Tyr

1 5

<210> 285

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> VH-10 CDR-H3 (aa)

<400> 285

Asp Val Pro Ser Ser Gly Asp Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 286

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> VH-11 CDR-H3 (aa)

<400> 286

Val Asp Gly Asp Asp Val Phe Asp Ile

1 5

<210> 287

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> VH-12 CDR-H3 (aa)

<400> 287

Val Asp Gly Asp Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 288

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C1 VH CDR-H1 (aa)

<400> 288

Asp Tyr Ser Ile Asn

1 5

<210> 289

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C2 VH CDR-H1 (aa)

<400> 289

Asn Phe Gly Met Asn

1 5

<210> 290

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C1 VH CDR-H2 (aa)

<400> 290

Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 291

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C2 VH CDR-H2 (aa)

<400> 291

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Tyr Phe Ala Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 292

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C1 VH CDR-H3 (aa)

<400> 292

Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 293

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C2 VH CDR-H3 (aa)

<400> 293

Gly Glu Ile Tyr Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 294

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C1 VH CDR-H1 (aa) Chothia numbering

<400> 294

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

1 5

<210> 295

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C2 VH CDR-H1 (aa) Chothia numbering

<400> 295

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe

1 5

<210> 296

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C1 VH CDR-H2 (aa) Chothia numbering

<400> 296

Asn Thr Glu Thr Arg Glu

1 5

<210> 297

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C2 VH CDR-H2 (aa) Chothia numbering

<400> 297

Asn Thr Tyr Thr Gly Glu

1 5

<210> 298

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C1 VH CDR-H1 (aa) AbM numbering

<400> 298

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ser Ile Asn

1 5 10

<210> 299

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C2 VH CDR-H1 (aa) AbM numbering

<400> 299

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe Gly Met Asn

1 5 10

<210> 300

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C1 VH CDR-H2 (aa) AbM numbering

<400> 300

Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala

1 5 10

<210> 301

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223>

> BCMA-C2 VH CDR-H2 (aa) AbM numbering

<400> 301

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Tyr

1 5 10

<210> 302

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C1 VL CDR-L1 (aa)

<400> 302

Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile His

1 5 10 15

<210> 303

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C2 VL CDR-L1 (aa)

<400> 303

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ser

1 5 10

<210> 304

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C1 VL CDR-L2 (aa)

<400> 304

Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr

1 5

<210> 305

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C2 VL CDR-L2 (aa)

<400> 305

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr

1 5

<210

> 306

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C1 VL CDR-L3 (aa)

<400> 306

Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr

1 5

<210> 307

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C2 VL CDR-L3 (aa)

<400> 307

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr

1 5

<210> 308

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C1 VH FR1 (aa)

<400> 308

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr

20 25 30

<210> 309

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C2 VH FR1 (aa)

<400> 309

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Asp Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr

20 25 30

<210> 310

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C1 VH FR2 (aa)

<400> 310

Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly

1 5 10

<210> 311

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C2 VH FR2 (aa)

<400> 311

Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Phe Lys Trp Met Ala

1 5 10

<210> 312

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C1 VH FR3 (aa)

<400> 312

Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Leu

20 25 30

<210> 313

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C2 VH FR3 (aa)

<400> 313

Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr Leu Gln

1 5 10 15
 Ile Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 314

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C1 VH FR4 (aa)

<400> 314

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 315

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C2 VH FR4 (aa)

<400> 315

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

1 5 10

<210> 316

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C1 VL FR1 (aa)

<400> 316

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys
 20

<210> 317

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C2 VL FR1 (aa)

<400> 317

Asp Val Val Met Thr Gln Ser His Arg Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys
 20

<210> 318

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C1 VL FR2 (aa)

<400> 318

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Thr Leu Leu Ile Gln
 1 5 10 15

<210> 319

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C2 VL FR2 (aa)

<400> 319

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe

1 5 10 15

<210> 320

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C1 VL FR3 (aa)

<400> 320

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 321

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C2 VL FR3 (aa)

<400> 321

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 322

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C1 VL FR4 (aa)

<400> 322

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 323

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C2 VL FR4 (aa)

<400> 323

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys

1 5 10

<210> 324

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C1 VH Chain (aa)

<400> 324

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 325

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C2 VH Chain (aa)

<400> 325

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Asp Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Phe Lys Trp Met

35 40 45

Ala Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Tyr Phe Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95
Ala Arg Gly Glu Ile Tyr Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 326

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C1 VL Chain (aa)

<400> 326

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly
1 5 10 15

Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu

20 25 30
Gly Ser His Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45
Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr Gly Val Pro Ala

50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp

65 70 75 80
Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg

85 90 95
Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 327

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C2 VL Chain (aa)

<400> 327

Asp Val Val Met Thr Gln Ser His Arg Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala

20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Phe Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys

100 105

<210> 328

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C1 VL-VH scFv (aa)

<400> 328

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly

1 5 10 15

Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu

20 25 30

Gly Ser His Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg

85 90 95

Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile

115 120 125

Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu Thr Val

130 135 140

Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ser Ile

145 150 155 160

Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly Trp

165 170 175

Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe Arg Gly

180 185 190

Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu Gln

195 200 205

Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Leu

210 215 220

Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr

225 230 235 240

Val Ser Ser

<210> 329

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C2 VH-VL scFv (aa)

<400> 329

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Asp Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Phe Lys Trp Met

35 40 45

Ala Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Tyr Phe Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Ile Tyr Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser

130 135 140

His Arg Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys

145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys

165 170 175

Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr

180 185 190

Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe

195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr

210

215

220

Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys

225

230

235

240

Leu Asp Ile Lys

<210> 330

<211> 738

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-1 scFv (nt)

<400> 330

caggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc caggcggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cttctggatt cacctttggt gattatgcta tgagctggtt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtaggtttc attagaagca aagcttatgg tgggacaaca 180

gaatacgccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc caaaagcatc 240
gcctatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtgcggcc 300
tggagtgcc cgactgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcaggtgga 360
ggcggttcag gcgagggtgg ctctggcggt ggcggatcgg atattgtgat gaccagctct 420
ccagactccc tgtctgtgtc tccgggcgag agggccacca tcagctgcaa gtccagccag 480
agtgttttat ccacctcaa caataagaac tatttagctt ggtatcagca gaaaccagga 540
cagcccccta ggctgtctct ttactgggca tctaccggg aggccggggt ccctgaccga 600
ttcagtggca gcggtctgg gacagatttc actctacca tcagcagcct gcaggtgaa 660

gatgtggcgg ttattactg tcaacaatat ttcagttctc cgtacacttt tggccacggg 720
accaagctgg aaatcaaa 738

<210> 331

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-2 scFv (nt)

<400> 331

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtag catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gaaagtggat 300
ggccctcctt ctctgatat ctggggccaa gggacaatgg tcaccgtctc ctcagggtga 360
ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggccggtcgg aatagtgat gacgcagtct 420
ccagccaccc tgctgtgtc tccaggggaa acagccaccc tctcctgcag ggccagtcag 480
agtattaaga ccaacttggc ctggtaccag cagaaacctg gccaggtccc caggctcctc 540
atctatgctg catccaccag ggccactggc atcccagaca gattcagtgg cagtgggtct 600
gggacagact tcaactcac catcaccaga ctggagcctg aagatcttgc agtgtattac 660
tgtcagcaat atggtagctc acccactttt ggccggggga ccaagctgga aatcaaa 717

<210> 332

<211> 738

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-3 scFv (nt)

<400> 332

caggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc cagggcggtc cctgagactc 60
tcctgtacag ctcttgatt cacctttggt gattatgcta tgagctggtt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtaggtttc attagaagca aagcttatgg tgggacaaca 180
gaatacgccg cgctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc caaaagcatc 240
gcctatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtgcggcc 300
tggagtgcgc cgactgacta ctggggccag ggaacctgg tcaccgtctc ctcagggtga 360

ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggccggtcgg atattgtgat gaccagctct 420

ccagactccc tggttgtgtc tctgggagag agggccacca tcaactgcaa gtccagccag 480
 agtgttttac acagctccaa caataagaat tacttagctt ggtaccagca gaaaccagga 540
 cagcctecta agctgctcat ttactgggca tctaccggg aatccgggtt cctgaccgg 600
 ttcatgtgca gcgggtctgg gacagatttc actctacca tcagcagcct gcaggctgaa 660
 gatgtggcag tttattactg tcagcagtat tatactactc cgctcacttt cggcggaggg 720
 accaaggtgg aaatcaaa 738
 <210> 333

<211> 720

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-4 scFv (nt)

<400> 333

caggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc cagggcggtc cctgagactc 60
 tcctgtacag ctcttgatt caccittggt gattatgcta tgagctggtt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtaggtttc attagaagca aagcttatgg tgggacaaca 180
 gaatacgccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc caaaagcatc 240
 gcctatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtgcggcc 300
 tggagtgcc cactgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcaggtgga 360

ggcgggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggcggatcgg ccatccggat gaccagctct 420
 ccatctctcc tgtccgcgtc tctgggggac agagtcacca tcacttgccg gcgcagtcag 480
 gacattagga attctttggc ctggtatcag cagaggccag ggaaagcccc taaactcctg 540
 ctttctgctg catccagatt ggaaagtggg gtcccttcta ggttcagtgg cactacttct 600
 ggggcggagt atgctctcag catcagcagc ctgcagcctg aagatgtcgc atcttatctc 660
 tgtcagcagt attatagctt ccctctctcc ttcggcggag ggaccaaggt ggaaatcaaa 720

<210> 334

<211> 738

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-5 scFv (nt)

<400> 334

caggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc cagggcggtc cctgagactc 60
 tcctgtacag ctcttggtatt cacctttggt gattatgcta tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccaggaagg ggctggagtg ggtaggtttc attagaagca aagcttatgg tgggacaaca 180
 gaatacgccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc caaaagcatc 240
 gcctatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtgcggcc 300
 tggagtgcc cgactgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcaggtgga 360
 ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggcggatcgg acatcgtgat gaccagtcct 420

ccagactccc tggctgtgtc tctgggcgag agggccacca tcaactgcaa gtccagccag 480
 agtgttttat acagctccaa caataagaac tacttagctt ggtaccagca gaaaccagga 540
 cagcctccta agctgctcat ttactgggca tctaccggg aatccggggt ccctgaccga 600
 ttcagtggca gcgggtctgg gacagatttc actctacca tcagcagcct gcaggctgaa 660
 gatgtggcag tttattactg tcagcaatat tatagtactc cgtggacgtt cggccaaggg 720
 accaaggtgg atatcaaa 738

<210> 335

<211> 720

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-6 scFv (nt)

<400> 335

caggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc cagggcggtc cctgagactc 60
 tcctgtacag ctcttggtatt cacctttggt gattatgcta tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccaggaagg ggctggagtg ggtaggtttc attagaagca aagcttatgg tgggacaaca 180
 gaatacgccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc caaaagcatc 240
 gcctatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtgcggcc 300
 tggagtgcc cgactgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcaggtgga 360

ggcgggttcag gcggaggtgg ctctggcggg gccggatcgg atattgtgat gacccagtct 420

ccatcgctccc tgtctgtgtc tgtaggagag agagtcacca tcacttgtcg gccgagtcag 480
tctataagta attccttagc ctggtataaa cagagaccgg gagaagcccc taaactcctg 540
atacatgctg catccaatgt ggaagatggg gtcccttcga ggttcagcgg caggggatct 600
gggacagttt tcactctcgc catcagcaat gtacagcctg aagatttcgc aacttactac 660
tgtcagcaga gtcacatgta ccctccgact ttcggcgggg ggaccaaggt ggaaatcaaa 720

<210> 336

<211> 720

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-7 scFv (nt)

<400> 336

caggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc cagggcggtc cctgagactc 60

tcctgtacag ctcttgatt cacttttggg gattatgcta tgagctggtt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtaggtttc attagaagca aagcttatgg tgggacaaca 180
gaatacgccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc caaaagcatc 240
gcctatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtgcggcc 300
tggagtgcgc cgactgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcaggtgga 360
ggcgggttcag gcggaggtgg ctctggcggg gccggatcgg tcattccagtt gacccagtct 420
ccctctcac tgtctgcac tgtaggggac agagtcacca tcacttgtcg gccgagtcag 480
gacattggcg attatttagc ctggtttcag cagagaccag ggaagcccc taagtcctg 540

atctatgttg cgtccacttt gcagagtggg gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct 600
gggacacact tcactctcac catcaacagc ctgcagcctg aagattttgc aacttattac 660
tgccaacagt atcatagta cccgtggacg ttcggcccag ggaccaaggt ggatatcaaa 720

<210> 337

<211> 738

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-8 scFv (nt)

<400> 337

caggtccagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc cagggcggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cttctggatt cacctttggt gattatgcta tgagctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtaggtttc attagaagca aagcttatgg tgggacaaca 180

gaatacgccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc caaaagcatc 240
gcctatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtgcggcc 300
tggagtgcgc cgactgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcaggtgga 360
ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggccggtcgg atattgtgat gaccagctct 420
ccagactccc tggctgtgtc tctgggcgag agggccacca tcaactgcaa gtccagccag 480
agtgttttat acagctccaa caataagaac tacttagctt ggtaccagca gaaaccagga 540
cagcctcta agctgtcat ttactgggca tctaccggg aatccgggg cctgaccga 600
ttcagtgga gcgggtctgg gacagatttc actctacca tcagcagcct gcaggctgaa 660

gatgtggcag tttattactg tcagcaatat tatagtactc cgtacacttt tggccagggg 720
accaagctgg aaatcaaa 738

<210> 338

<211> 723

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-9 scFv (nt)

<400> 338

gaagtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtag catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcaactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagtggac 300
gggtgactac tcgatgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcaggtgga 360

ggcgggttcag gcgaggtgg ctctggcggg ggcggatcgt cctatgagct gactcagccg 420
 ccctcggtgt ctgtggcccc aggacagacg gccagggtta cctgtggggc aaataatatt 480
 ggaagcaaaa gtgtccactg gtaccagcag aagccaggcc agggcccat gctggtcgtc 540
 tatgatgatg acgaccggcc ctccgggac cctgagcgat tctctggctc caactctggg 600
 aacacggcca ccctgacat cagcgggggtc gagggcgggg atgaggccga ctacttctgt 660
 cacgtgtggg atagaagtcg tgatcattat gtcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc 720

cta 723

<210> 339

<211> 723

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-10 scFv (nt)

<400> 339

gaagtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag ccctcggatt caccctcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
 ccaggaagg ggcctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtag catatactac 180
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcaactgtat 240
 ctgcaaatga acagccctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagtggac 300

ggtgactacg tcgatgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcaggtgga 360
 ggcgggttcag gcgaggtgg ctctggcggg ggcggatcgt cctatgagct gactcagccg 420
 ccctcggtgt ctgtggcccc aggacagacg gccagggtta cctgtggggc aaataatatt 480
 ggaagcaaaa gtgtccactg gtaccagcag aagccaggcc agggcccat gctggtcgtc 540
 tatgatgatg acgaccggcc ctccgggac cctgagcgat tctctggctc caactctggg 600
 aacacggcca ccctgacat cagcgggggtc gagggcgggg atgaggccga ctacttctgt 660
 cacgtgtggg atagaagtcg tgatcattat gtcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc 720
 cta 723

<210> 340

<211> 741

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-11 scFv (nt)

<400> 340

caggtgcagc tggtagcagc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttgat gattatgccca tgcactgggt cgggcgagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttaga atagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatctg 300
gggcccagact acgateccga tgcttttgat atctggggcc aagggaacaat ggtcaccgtt 360

tcctcaggtg gaggcgggtc aggcggagggt ggctctggcg gtggcggatc gcagcttgtg 420
ctgactcagc caccctcagc gtctgggacc ccggggcaga gggtcacat ctcttgttct 480
ggaagcagct ccaacatcgg aagtaatgct gtaaaactgg accagcagct cccaggaacg 540
gccccgaag tcctcatcta taatagtcac cagcggccct caggggtccc tgaccgattc 600
tctggctcca agtctggcac ctacgcctcc ctggccatca atgggctcca gtctgaggac 660
gaggctgatt attactgtgc agcatgggat gacagcctga gaggttacgt ctccggaact 720
gggaccaagc tcaccgtcct a 741

<210> 341

<211> 729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-12 scFv (nt)

<400> 341

gaggtgcagc tggtagcagc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggcctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtag catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gaaagtggat 300

ggccctcctt cttttgatat ctggggccaa gggacaatgg tcaccgtctc ctcaggtgga 360

ggcgggttcag gcgagggtgg ctctggcggt ggcggatcgc agtctgccct gacgcagccg 420
ccctcagtgt ctggggcccc aggacagaag gtcacatct cctgctctgg aagccgctcc 480
aacattggga ataattatgt atcctgggtac caacagctcc caggaacagc ccccaaactc 540
ctcatttatg acaatgctaa gcgacctca ggaattctg accgattctc tggctccaag 600
tctggcacgt cagccaccct ggacatgcc ggactccaga ctgggatga ggccgactat 660
tactgtcagg tgtgggatag tagtagtgat cattgggtat tcggcggagg gaccaagctc 720
accgtccta 729

<210> 342

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-13 scFv (nt)

<400> 342

cagatgcagc tgggtgcagta tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactac 180
gcagactccg tgaaggcgcc attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgaa agctgaggac acggctgtgt attactgtgc taccctaccc 300
ggtagagatg gctaccccg agcctttgac tacaggggcc aggggaaccct ggtcaccgtc 360

tcctcagggtg gaggcggttc aggcggagggt ggctctggcg gtggcggatc gcaggctgtg 420
ctgactcagc caccctcagc gtctgggacc ccggggcaga gggtcacat ctcttgttct 480
ggaagcggct ccaacatcgg aagtaatgat gtctcctggt atcagcagat cccaggaacg 540
gcccccaaac tctcatcta ctggaatgat cagcgccct caggggtccc tgaccgattc 600
tctgcctcca agtctggcac ctcagcctcc ctggccatca gtgggctccg gtccgaggat 660
gaggctgatt attactgtgc agcatgggat gacagcctgg gtggttcttg ggtgttcggc 720
ggagggacca aggtcaccgt ccta 744

<210> 343

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-14 scFv (nt)

<400> 343

```

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt cgcaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactac 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagccctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc taccctaccc 300
ggtagagatg gctaccccg agcctttgac tacaggggcc cggaaccct ggtcacctgc 360

tcctcaggtg gaggcgggtc aggcggaggt ggctctggcg gtggcggatc gcaggctgtg 420
ctgactcagc caccctcagc gtctgggacc cccgggcaga gggtcacat ctcttgttct 480
ggaagcggct ccaacatcgg aagtaatgat gtctcctggt atcagcagat cccaggaacg 540
gccccaaac tcctcatcta ctggaatgat cagcggccct caggggtccc tgaccgattc 600
tctggctcca agtctggcgc ctcagcctct ctggccatca gtgggctcca gtctgaggat 660
gaggtgatt attattgtgc agcatgggat gacaggttga acggtttttg ggtgttcggc 720
ggagggacca agtcaccgt ccta

```

744

<210> 344

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-15 scFv (nt)

<400> 344

```

caggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt cgcaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

```

gcagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagatcag 300
tatagcagta gcgcacaaag ggccgacttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga ggtggttctg gcggtggcgg atcgagtct 420
gtgctgacgc agccaccctc agcgtctggg acccccgggc agagggtcac catctcttgt 480
tctggaagcg gctccaacat cggaagtaat gatgtctcct ggtatcagca gatcccagga 540
acggccccc aactcctcat ctactggaat gatcagcggc cctcagggtt cctgaccgg 600
ttctcaggct ccaagtctgg cacctcagcc tccctggtca tcagtgggct ccggtccgag 660
gatgaggctg attattactg tgcagcatgg gatgacagcc tgagtgggtg ggtgttcggc 720
ggagggacca agctgaccgt ccta 744

<210> 345

<211> 738

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-16 scFv (nt)

<400> 345

gaggtccagc tggtagagtc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggacctc agtgaaggct 60
tcctgcaagg ctcttgatt cacccttact agctctgcta tgcagtgggt gcgacaggct 120
cgtggacaac gccttgagtg gataggatgg atcgtcgttg gcagtggtaa cacaaactac 180
gcacagaagt tccaggaaag agtcaccatt accagggaca tgtccacaag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atccgaggac acggccgtgt attactgtgc ggcagctccg 300
tattacgata ttttgactgg ttattattta tggggccagg gaacgtgtgt caccgtctcc 360

tcagggtggag gcggttctgg cggagggtggc tctggcgggtg gcggtatgca gtctgcctg 420
actcagccac cctcagcgtc tgggaccccc gggcagaggg tcaccatctc ttgttctgga 480
agcggctcca acatcggaag taatgatgtc tcttggtatc agcagatccc aggaacggcc 540
cccaaactcc tcatctactg gaatgatcag cggccctcag gggtcctga ccgattctct 600
ggctccaagt ctggcacctc agcctccctg gccatcagtg ggctccagtc tgaggatgag 660
gtgtattatt actgtgcatc atgggatgac agcctgagtg gttgggtgtt cggcggaggg 720
accaagctga ccgtccta 738

<210> 346

<211> 720

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-17 scFv (nt)

<400> 346

caggttcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgcctggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtag catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcaactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcc 300
gatagtagcg ctgactactg gggccaggga accctggtca acgtctcctc aggtggaggc 360

ggttcaggcg gaggtggctc tggcgggtggc ggatcgagc ctgtgctgac tcagccaccc 420
tcggtgtcag tggccccagg aaagacggcc atgattacct gtgggggaaa caacattgga 480
tttaaagtg tgcagtggta ccagcagaag acaggccagg cccctgtgct ggtcgtctat 540
gatgatagcg accggccctc agggatccct gagcgattct ctggctcaa ctctgggaac 600
acggccaccc tgaccatcag cagggtcgaa gccggggatg aggccgatta ttactgtcag 660
gtgtgggata gtgctagtga tcatgggtg ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 720

<210> 347

<211> 720

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-18 scFv (nt)

<400> 347

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctattgga tgagctggca ccgccaggct 120

ccagggaagg ggccggagtg ggtgccccac ataaaccaag acggaagtga gaagtactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccgagag ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gaggtggctg 300
gcggttacta acitggggcca gggaaccttg gtcaccgtct cctcaggtgg aggcggttca 360
ggcggaggtg gctctggcgg tggcggatcg cagtctgtgt tgactcagcc accctcagcg 420

tctgggaccc cgggcagag ggtcaccatc tcttgttctg gaagcggctc caacatcgga 480
agtaatgatg tctcctggta tcagcagatc ccagggacgg cccccaaact cctcatctac 540
tggaatgatc agcggccctc aggggtccct gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc 600
tcagctccc tggccatcag tgggctccgg tccgaggatg aggttgatta ttactgtgca 660
gcatgggatg acagcctgaa tggttgggtg ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 720

<210> 348

<211> 720

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-19 scFv (nt)

<400> 348

caggtccagc tggtagatc tgggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg ctcttgata caccctcacc agctactata tgactgggt ggcacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg caccaaactat 180
gcacagaagt ttcaggcgag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatggt 300
ggggacgtct ggggccaagg gaccacggtc accgtctcct caggtggagg cgggttcaggc 360
ggaggtggct ctggcgggtg cggatcgag gctgtgctga ctacgctgc ctccgtgtct 420
gggtctcctg gacagtcgat caccatctcc tgactggaa ccagcagtga cgttggtgat 480
tataactatg tcgcctgta tcaacaacac ccaggcaaag accccaaact catgattttt 540

gaggtcatta atcgccctc aggggtttct gatcgcttct ctggctccaa gtctggcaac 600
acggcctccc tggacatctc tgggctccag cctgaggacg aggttgatta ttactgcatc 660
tcataattac gaggcagcac tccttatgtc atcggaactg ggaccaaggt gaccgtccta 720

<210> 349

<211> 720

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-20 scFv (nt)

<400> 349

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tctctgtcag cctctggatt cacctttgat gattatgccca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccaggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttaga atagtggtag cataggctat 180

gcggactctg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaggggggc 300
ctaggaataa cccatacta ctttgactac tggggccagg gaaccttgt caccgtctcc 360
tcaggtggag gcggttcagg cggaggtggc tctggcgggtg gcggatcgca gcctgtgctg 420
actcagccac cctcagcgtc tgggaccccc gggcagaggg tcaccatctc ttgttcggga 480
ggcaagactg taaactgggt cgggcaggtc ccaggaacgg cccccaact cctcatctat 540
agtaatgatc agcggccctc aggggtccct gaccgattct ctggctcaa gtctggctcc 600
tcagcctccc tggacatcag tgggtccag tctgaggatg aggcctatta ttactgtgga 660

tcattgggatg acagcctcaa tgcttgggtg ttcggcggag agaccaagct gaccgtccta 720

<210> 350

<211> 729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-21 scFv (nt)

<400> 350

gaagtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
tctctgtcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat cggccaggt 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtag catatactac 180
gcagactctg tgaaggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcaactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gaaagtagac 300

ggaggctaca cagaggacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcaggtgga 360
ggcggttcag gcgaggtgg ctctggcggg ggcggatcgc agtctgtgct gactcagcca 420
ccctcagcgt ctgggacccc cgggcagagg gtcaccatct cttgttctgg aagcggctcc 480
aacatcgga gtaatgatgt ctctgggtat cagcagatcc caggaacggc ccccaaactc 540
ctcatctact ggaatgatca gcggccctca ggggtccctg accggttctc aggtccaag 600
tctggcatct cagcctccct ggccatcagc gggctccggg ccgaggatga ggctgattat 660
tactgtgcag catgggatga cagcctgaat ggttatgtct tcggaactgg gaccaaggtc 720
accgtccta 729

<210> 351

<211> 729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-22 scFv (nt)

<400> 351

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cccttgatt caccctcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccaggaagg ggcctggagt ggtttcatal attagtagta gtggtagtag catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gaaagtagac 300
ggagactaca cagaggacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcaggtgga 360

ggcggttcag gcgaggtgg ctctggcggg ggcggatcgc agtctgcct gactcagcct 420
gcctccgtgt ctgggtctcc tggacagtcg atcactatct cctgcactgg aagcagcagt 480
gatgttgga aatataatct tgtctcctgg taccaacagc cccaggcaa agcccccaag 540
ctcataatct atgacgtcaa taagcgcccc tcagggtttt ctaatcgctt ctctggctcc 600
aagtctggca acacggccac cctgacaatc tctgggtccc agggtagcga cgaggctgat 660
tattattgtt gctcatatgg aggtagtagg tcttatgtct tcggaactgg gaccaagggtg 720
accgtccta 729

<210> 352

<211> 729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-23 scFv (nt)

<400> 352

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtag catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcaactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gaaagtagac 300
ggagactaca cagaggacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggtga 360

ggcgggttcag gcggaggtgg ctctggcggg gccggatcgc agtctgccct gactcagcct 420
gcctccgtgt ctgggtctcc tggacagtcg atcactatct cctgcactgg aagcagcagt 480
gatgttgga aatataatct tgtctcctgg taccaacagc cccaggcaa agccccaag 540
ctcataatct atgacgtcaa taagcgcccc tcagggggttt ctaatcgctt ctctggctcc 600
aagtctggca acacggccac cctgacaatc tctgggctcc aggtgacga cgaggctgat 660
tattattgta gctcatatgg aggtagtagg tcttatgtct tcggaactgg gaccaaggtg 720
accgtccta 729

<210> 353

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> Consensus CDR-H1

<220><221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = D or S

<220><221> VARIANT

<222> 2

<223> Xaa = Y or S

<220><221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = A, G, W or Y

<220><221> VARIANT

<222> 5

<223> Xaa = H, Q or S

<400> 353

Xaa Xaa Xaa Met Xaa

1 5

<210> 354

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> Consensus CDR-H2

<220><221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = F, G, H, V, W or Y

<220><221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = N, R, S or V

<220><221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = P, Q, S, V, W or Y

<220><221> VARIANT

<222> 5

<223> Xaa = K or null

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = A or null

<220><221> VARIANT

<222> 7

<223> Xaa = D, G, N, S, or Y

<220><221> VARIANT

<222> 8

<223> Xaa = G or S

<220><221> VARIANT

<222> 9

<223> Xaa = G or S

<220><221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa = E, G, N, T or S

<220><221> VARIANT

<222> 11

<223> Xaa = I, K, or T

<220><221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa = E, G, N or Y

<220><221> VARIANT

<222> 14

<223> Xaa = A or V

<220><221> VARIANT

<222> 15

<223> Xaa = A, D or Q

<220><221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa = K or S

<220><221> VARIANT

<222> 17

<223> Xaa = F or V

<220><221> VARIANT

<222>

18

<223> Xaa = K or Q

<220><221> VARIANT

<222> 19

<223> Xaa = E or G

<400> 354

Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa

<210> 355

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> Consensus CDR-H3

<220><221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = A, D, E, G, L, V or W

<220><221> VARIANT

<222> 2

<223> Xaa = A, D, G, L, P, Q or S

<220><221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = A, D, G, L or Y

<220><221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = D, G, P, R, S, V, Y or null

<220><221> VARIANT

<222> 5

<223> Xaa = D, I, P, S, T, Y or null

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = A, G, I, S, T, V, Y or null

<220><221> VARIANT

<222> 7

<223> Xaa = A, D, E, F, L, P, S, Y or null

<220><221> VARIANT

<222> 8

<223> Xaa = P, Q, T, Y or null

<220><221> VARIANT

<222> 9

<223> Xaa = D, G, R, Y or null

<220><221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa = A, F, Y or null

<220><221> VARIANT

<222> 11

<223> Xaa = D, F or null

<220><221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa = F or null

<220><221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa = D, T or Y

<220><221> VARIANT

<222> 14

<223> Xaa = I, L, N, V or Y

<400> 355

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1

5

10

<210> 356

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> Consensus CDR-L1

<220><221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = G, K, R, S or T

<220><221> VARIANT

<222> 2

<223> Xaa = A, G or S

<220><221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = G, N, S or T

<220><221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = G, K, N, Q, R or S

<220><221> VARIANT

<222> 5

<223> Xaa = S or null

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = D, N, V or null

<220><221> VARIANT

<222> 7

<223> Xaa = L, V or null

<220><221> VARIANT

<222> 8

<223> Xaa = H, S, Y or null

<220><221> VARIANT

<222> 9

<223> Xaa = S, T or null

<220><221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa = S or null

<220><221> VARIANT

<222> 11

<223> Xaa = D, G, I, N, S or null

<220><221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa = D, E, G, K, I, N or null

<220><221> VARIANT

<222> 13

<223> Xaa = F, G, K, N, R, S, Y or null

<220><221> VARIANT

<222> 14

<223> Xaa = D, K, N, T or null

<220>

><221> VARIANT

<222> 15

<223> Xaa = A, D, G, L, N, S, T or Y

<220><221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa = L or V

<220><221> VARIANT

<222> 17

<223> Xaa = A, H, N, Q or S

<400> 356

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1

5

10

15

Xaa

<210> 357

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> Consensus CDR-L2

<220><221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = A, D, E, N, S, V or W

<220><221> VARIANT

<222> 2

<223> Xaa = A, D, N, S or V

<220><221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = A, D, H, I, N or S

<220><221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = D, K, N, Q, R or T

<220><221> VARIANT

<222> 5

<223> Xaa = L, R or V

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = A, E, P or Q

<220><221> VARIANT

<222> 7

<223> Xaa = A, D, S or T

<400> 357

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1

5

<210> 358

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> Consensus CDR-L3

<220><221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = A, C, G, H, I, Q or S

<220><221> VARIANT

<222> 2

<223> Xaa = A, Q, S or V

<220><221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = S, W or Y

<220><221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = D, F, G, H or Y

<220><221> VARIANT

<222> 5

<223> Xaa = D, G, M, R, S or T

<220><221> VARIANT

<222> 6

<223>

Xaa = A, G, H, L, R, S, T or Y

<220><221> VARIANT

<222> 7

<223> Xaa = L, P, R, S or null

<220><221> VARIANT

<222> 8

<223> Xaa = D, G, N, R, S, T or null

<220><221> VARIANT

<222> 9

<223> Xaa = A, G, H, L, P or null

<220><221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa = F, S or null

<220><221> VARIANT

<222> 11

<223> Xaa = L, P, W or Y

<220><221> VARIANT

<222> 12

<223> Xaa = S, T or V

<400> 358

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 359

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> 4GS linker (aa)

<400> 359

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 360

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> 3GS linker (aa)

<400> 360

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 361

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> (4GS)3 linker (aa)

<400> 361

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 362

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> Linker (aa)

<400> 362

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 363

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<

220>

<223> Spacer (IgG4hinge) (aa)

<400> 363

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10

<210> 364

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> Spacer (IgG4hinge) (nt)

<400> 364

gaatctaagt acggaccgcc ctgccccct tgcct 36

<210> 365

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> Hinge-CH3 spacer (aa)

<400> 365

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Gly Gln Pro Arg

1	5	10	15
Glu	Pro	Gln	Val
Tyr	Thr	Leu	Pro
Pro	Pro	Ser	Gln
Glu	Glu	Met	Thr
Lys			
20	25	30	
Asn	Gln	Val	Ser
Leu	Thr	Cys	Leu
Val	Lys	Gly	Phe
Tyr	Pro	Ser	Asp
35	40	45	
Ile	Ala	Val	Glu
Trp	Glu	Ser	Asn
Gly	Gln	Pro	Glu
Asn	Asn	Tyr	Lys
50	55	60	
Thr	Thr	Pro	Pro
Val	Leu	Asp	Ser
Asp	Gly	Ser	Phe
Phe	Leu	Tyr	Ser
65	70	75	80
Arg	Leu	Thr	Val
Asp	Lys	Ser	Arg
Trp	Gln	Glu	Gly
Asn	Val	Phe	Ser
85	90	95	
Cys	Ser	Val	Met
His	Glu	Ala	Leu
His	Asn	His	Tyr
Thr	Gln	Lys	Ser
100	105	110	
Leu	Ser	Leu	Ser
Leu	Gly	Lys	

115

<210> 366

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> Hinge-CH2-CH3 spacer (aa)

<400> 366

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210> 367

<211> 184

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> Human BCMA; GenBank No. BAB60895.1

<400> 367

Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser

1 5 10 15
Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr

20 25 30
Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser

35 40 45
Val Lys Gly Thr Asn Ala Ile Leu Trp Thr Cys Leu Gly Leu Ser Leu

50 55 60
Ile Ile Ser Leu Ala Val Phe Val Leu Met Phe Leu Leu Arg Lys Ile

65 70 75 80
Ser Ser Glu Pro Leu Lys Asp Glu Phe Lys Asn Thr Gly Ser Gly Leu

85 90 95
Leu Gly Met Ala Asn Ile Asp Leu Glu Lys Ser Arg Thr Gly Asp Glu

100 105 110
Ile Ile Leu Pro Arg Gly Leu Glu Tyr Thr Val Glu Glu Cys Thr Cys

115 120 125
Glu Asp Cys Ile Lys Ser Lys Pro Lys Val Asp Ser Asp His Cys Phe

130 135 140

Pro Leu Pro Ala Met Glu Glu Gly Ala Thr Ile Leu Val Thr Thr Lys
 145 150 155 160
 Thr Asn Asp Tyr Cys Lys Ser Leu Pro Ala Ala Leu Ser Ala Thr Glu
 165 170 175
 Ile Glu Lys Ser Ile Ser Ala Arg

180

<210> 368

<211> 184

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Human BCMA; NCBI No. NP_001183.2

<400>

368

Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser
 1 5 10 15
 Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr
 20 25 30
 Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser
 35 40 45
 Val Lys Gly Thr Asn Ala Ile Leu Trp Thr Cys Leu Gly Leu Ser Leu
 50 55 60

Ile Ile Ser Leu Ala Val Phe Val Leu Met Phe Leu Leu Arg Lys Ile
 65 70 75 80
 Asn Ser Glu Pro Leu Lys Asp Glu Phe Lys Asn Thr Gly Ser Gly Leu
 85 90 95
 Leu Gly Met Ala Asn Ile Asp Leu Glu Lys Ser Arg Thr Gly Asp Glu
 100 105 110
 Ile Ile Leu Pro Arg Gly Leu Glu Tyr Thr Val Glu Glu Cys Thr Cys
 115 120 125

Glu Asp Cys Ile Lys Ser Lys Pro Lys Val Asp Ser Asp His Cys Phe
 130 135 140
 Pro Leu Pro Ala Met Glu Glu Gly Ala Thr Ile Leu Val Thr Thr Lys

145 150 155 160
 Thr Asn Asp Tyr Cys Lys Ser Leu Pro Ala Ala Leu Ser Ala Thr Glu
 165 170 175
 Ile Glu Lys Ser Ile Ser Ala Arg
 180

<210> 369

<211> 135

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Human BCMA Variant; GenBank No. ABN42510.1

<400> 369

Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser
 1 5 10 15
 Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr
 20 25 30
 Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Arg Ser Gly Leu Leu
 35 40 45
 Gly Met Ala Asn Ile Asp Leu Glu Lys Ser Arg Thr Gly Asp Glu Ile

50 55 60
 Ile Leu Pro Arg Gly Leu Glu Tyr Thr Val Glu Glu Cys Thr Cys Glu
 65 70 75 80
 Asp Cys Ile Lys Ser Lys Pro Lys Val Asp Ser Asp His Cys Phe Pro
 85 90 95
 Leu Pro Ala Met Glu Glu Gly Ala Thr Ile Leu Val Thr Thr Lys Thr
 100 105 110
 Asn Asp Tyr Cys Lys Ser Leu Pro Ala Ala Leu Ser Ala Thr Glu Ile

115 120 125
 Glu Lys Ser Ile Ser Ala Arg
 130 135

<210> 370

<211> 185

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<223> Mouse BCMA; NCBI No. NP_035738.1

<400> 370

Met Ala Gln Gln Cys Phe His Ser Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His

1 5 10 15

Ala Cys Lys Pro Cys His Leu Arg Cys Ser Asn Pro Pro Ala Thr Cys

20 25 30

Gln Pro Tyr Cys Asp Pro Ser Val Thr Ser Ser Val Lys Gly Thr Tyr

35 40 45

Thr Val Leu Trp Ile Phe Leu Gly Leu Thr Leu Val Leu Ser Leu Ala

50 55 60

Leu Phe Thr Ile Ser Phe Leu Leu Arg Lys Met Asn Pro Glu Ala Leu

65 70 75 80

Lys Asp Glu Pro Gln Ser Pro Gly Gln Leu Asp Gly Ser Ala Gln Leu

85 90 95

Asp Lys Ala Asp Thr Glu Leu Thr Arg Ile Arg Ala Gly Asp Asp Arg

100 105 110

Ile Phe Pro Arg Ser Leu Glu Tyr Thr Val Glu Glu Cys Thr Cys Glu

115 120 125

Asp Cys Val Lys Ser Lys Pro Lys Gly Asp Ser Asp His Phe Phe Pro

130 135 140

Leu Pro Ala Met Glu Glu Gly Ala Thr Ile Leu Val Thr Thr Lys Thr

145 150 155 160

Gly Asp Tyr Gly Lys Ser Ser Val Pro Thr Ala Leu Gln Ser Val Met

165 170 175

Gly Met Glu Lys Pro Thr His Thr Arg

180 185

<210> 371

<211> 183

<212> PRT

<213> *Macaca fascicular*

<220>

<223> *Cynomolgus* BCMA; GenBank No. EHH60172.1

<400> 371

Met Leu Gln Met Ala Arg Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser

1 5 10 15

Leu Leu His Asp Cys Lys Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Thr Pro

20 25 30

Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Met Thr Asn Ser Val

35 40 45

Lys Gly Met Asn Ala Ile Leu Trp Thr Cys Leu Gly Leu Ser Leu Ile

50 55 60

Ile Ser Leu Ala Val Phe Val Leu Thr Phe Leu Leu Arg Lys Met Ser

65 70 75 80

Ser Glu Pro Leu Lys Asp Glu Phe Lys Asn Thr Gly Ser Gly Leu Leu

85 90 95

Gly Met Ala Asn Ile Asp Leu Glu Lys Gly Arg Thr Gly Asp Glu Ile

100 105 110

Val Leu Pro Arg Gly Leu Glu Tyr Thr Val Glu Glu Cys Thr Cys Glu

115 120 125

Asp Cys Ile Lys Asn Lys Pro Lys Val Asp Ser Asp His Cys Phe Pro

130 135 140

Leu Pro Ala Met Glu Glu Gly Ala Thr Ile Leu Val Thr Thr Lys Thr

145 150 155 160

Asn Asp Tyr Cys Asn Ser Leu Ser Ala Ala Leu Ser Val Thr Glu Ile

165 170 175

Glu Lys Ser Ile Ser Ala Arg

180

<210> 372

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-28 CDR-H2 (aa) Kabat numbering

<220><221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa = any amino acid

<400> 372

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Xaa Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 373

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-33 CDR-H2 (aa) Kabat numbering

<400> 373

Tyr Ile Ser Gly Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 374

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-41 CDR-H2 Kabat numbering

<400> 374

Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 375

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> human BCMA epitope (residues 21-27)

<400> 375

Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg

1 5

<210> 376

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-24, -28, -29, -39 CDR-H3 (aa)

<400> 376

Asp Leu Gly Pro Pro Tyr Gly Asp Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 377

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-30 CDR-H3 (aa)

<400> 377

Asp Leu Asp Pro Asp Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 378

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-35 CDR-H3 (aa)

<400> 378

Val Asp Gly Asp Tyr Asp Asp Tyr

1 5

<210> 379

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> human BCMA epitope (residues 30-39)

<400> 379

Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg

1 5 10

<210> 380

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-25 CDR-L1 (aa)

<400> 380

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 381

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-28 CDR-L1 (aa)

<400> 381

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 382

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-29 CDR-L1 (aa)

<400> 382

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Leu Val Ser

1 5 10

<210> 383

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-30 CDR-L1 (aa)

<400> 383

Arg Ala Ser Gln Pro Ile Arg Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 384

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-31 CDR-L1 (aa)

<400> 384

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asn Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Val

1 5 10 15

Ala

<210> 385

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-32 CDR-L1 (aa)

<400> 385

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Gly Val His

1 5 10

<210> 386

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-34 CDR-L1 (aa)

<400> 386

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 387

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-36 CDR-L1 (aa)

<400> 387

Gly Ser Ser Thr Gly Pro Val Thr Ser Ala His Ser Pro Ser

1 5 10

<210> 388

<211> 14

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-37, -38 CDR-L1 (aa)

<400> 388

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Asn Gly His Ser Pro Tyr

1 5 10

<210> 389

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-39 CDR-L1 (aa)

<220><221> VARIANT

<222> 11

<223> Xaa = any amino acid

<400> 389

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Tyr Glu Leu Xaa

1 5 10

<210> 390

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-40 CDR-L1 (aa)

<400> 390

Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Ser Lys Tyr Asn Leu Val Ser

1 5 10

<210> 391

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-41 CDR-L1 (aa)

<400> 391

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Gly Asn Ser Val Asp

1 5 10

<210> 392

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-42 CDR-L1 (aa)

<400> 392

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Asn Gly Leu Ala

1 5 10

<210> 393

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> human BCMA epitope (residues 44-50)

<400> 393

Ser Val Thr Asn Ser Val Lys

1 5

<210> 394

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-44 CDR-L1 (aa)

<400> 394

Lys Ser Ser Gln Asn Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 395

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-45 CDR-L1 (aa)

<400> 395

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Arg Ser Leu Ala

1	5	10

<210> 396

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-47, -48 CDR-L1 (aa)

<400> 396

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His

1	5	10

<210> 397

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-49 CDR-L1 (aa)

<400> 397

Gly Gly Asp Gln Ile Gly Arg Lys Ser Val His

1	5	10

<210> 398

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-51 CDR-L1 (aa)

<400> 398

Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Asp Trp Leu Ala

1	5	10

<210> 399

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-24 CDR-L2 (aa)

<400> 399

Trp Gly Ser Thr Arg Glu Ser

1	5

<210> 400

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-25 CDR-L2 (aa)

<400> 400

Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1	5

<210> 401

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-28 CDR-L2 (aa)

<400> 401

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1	5

<210> 402

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-29 CDR-L2 (aa)

<400> 402

Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 403

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-30 CDR-L2 (aa)

<400> 403

Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 404

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-34 CDR-L2 (aa)

<400> 404

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 405

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-36 CDR-L2 (aa)

<400> 405

Glu Thr Thr Asn Arg His Ser

1 5

<210> 406

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-37 CDR-L2 (aa)

<400> 406

Asp Thr Thr Asn Arg His Ser

1 5

<210> 407

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-38 CDR-L2 (aa)

<400> 407

Asp Thr Asn Asn Arg His Ser

1 5

<210> 408

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-39 CDR-L2 (aa)

<400> 408

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 409

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-41 CDR-L2 (aa)

<400> 409

Ala Asn Asp Arg Arg Pro Ser

1 5

<210> 410

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> human BCMA epitope (residues 8-15)

<400> 410

Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe

1 5

<210> 411

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-45 CDR-L2 (aa)

<400> 411

Asp Ala Ser Ser Leu Arg Ser

1 5

<210> 412

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-47, -48 CDR-L2 (aa)

<400> 412

Tyr Asp Thr Asp Arg Pro Ser

1 5

<210> 413

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-49 CDR-L2 (aa)

<400> 413

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser

1 5

<210> 414

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-51 CDR-L2 (aa)

<400> 414

Gly Ala Ser Ile Leu Glu Ser

1 5

<210> 415

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-24 CDR-L3 (aa)

<400> 415

Gln Gln Tyr Ile Ser Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 416

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-25 CDR-L3 (aa)

<400> 416

Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Arg Gln Thr

1 5

<210> 417

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-28 CDR-L3 (aa)

<400> 417

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr

1 5 10

<210> 418

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-29 CDR-L3 (aa)

<400> 418

Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Ser Thr Ser Arg Asp Val

1 5 10

<210> 419

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-30 CDR-L3 (aa)

<400> 419

Arg His Tyr Ala Pro Leu Thr

1 5

<210> 420

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-34 CDR-L3 (aa)

<400> 420

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Tyr Thr

1 5 10

<210> 421

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-26, -35 CDR-L3 (aa)

<400> 421

His Leu Trp Asp Arg Ser Arg Asp His Tyr Val

1 5 10

<210> 422

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-36 CDR-L3 (aa)

<400> 422

Leu Leu Ser Ser Gly Asp Ala Arg Met Val

1 5 10

<210> 423

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-37 CDR-L3 (aa)

<400> 423

Ser Leu Ser His Ala Gly Asp Arg Val Phe

1 5 10

<210> 424

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-38 CDR-L3 (aa)

<400> 424

Leu Leu Ser Tyr Ser Asp Ala Arg Leu Ala

1 5 10

<210> 425

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-39 CDR-L3 (aa)

<400> 425

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 426

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-41 CDR-L3 (aa)

<400> 426

Glu Ser Trp Asp Asp Ala Leu Asn Gly His Val

1 5 10

<210> 427

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-42 CDR-L3 (aa)

<400> 427

Gln Gln Tyr Val Glu Asp Ala Leu Thr

1 5

<210> 428

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> human BCMA epitope (residues 17-27)

<400> 428

Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg

1 5 10

<210> 429

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-44 CDR-L3 (aa)

<400> 429

Gln Gln Tyr Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr

1 5

<210> 430

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-45 CDR-L3 (aa)

<400> 430

Gln Gln Leu Asn Gly Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 431

<211> 11

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-47 CDR-L3 (aa)

<400> 431

Gln Leu Trp Asp Ser Asp Ser Asp Phe Ala

1 5 10

<210> 432

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-49 CDR-L3 (aa)

<400> 432

Gln Val Trp Asp Ser Ser Thr Gly Gln Tyr Val Val

1 5 10

<210> 433

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

Synthetic

<220>

<223> BCMA-51 CDR-L3 (aa)

<400> 433

Gln Lys Tyr Asp Gly Ala Pro Pro Trp Thr

1 5 10

<210> 434

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-27 VH FR1 (aa)

<400> 434

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp

20 25 30

<210> 435

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-30 VH FR1 (aa)

<400> 435

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly
20 25 30

<210> 436

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-25, -31, -44, -51 VH FR1 (aa)

<400> 436

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly
20 25 30

<210> 437

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-32, -49 VH FR1 (aa)

<400> 437

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
20 25 30

<210> 438

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-34 VH FR1 (aa)

<400> 438

Thr Gly Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp

20 25 30

<210> 439

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-42 VH FR1 (aa)

<400> 439

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly

20 25 30

<210> 440

<211> 746

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-52 scFv (nt)

<

<400> 440

tcctatgagc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatg 60

tcttgttctg gaaccagctc caacatcgga agtcactctg taaactggta ccagcagctc 120
 ccaggaacgg cccccaact cctcatctat actaataatc agcgccctc aggggtccct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tggcctccag 240
 tctgaggatg aggtcgatta ttactgtgca gcatgggatg gcagcctgaa tggctctgta 300
 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggttctagag gtggtggtgg tagcggcggc 360
 ggcggtctctg gtggtggtgg atccctcgag atggccgagg tgcagctggt gcagtctgga 420

gcagaggtga aaaagcccgg ggagtctctg aagatctcct gtaagggttc tggatacagc 480
 ttaccagct actggatcgg ctgggtgcgc cagatgcccg ggaaaggcct ggagtggatg 540
 gggatcatct atcctggatg ctctgatacc agatacagcc cgtccttcca aggccacgtc 600
 accatctcag ctgacaagtc catcagcact gcctacctgc agtggagcag cctgaaggcc 660
 tcggacaccg ccatgtatta ctgtgcgcgc tactctggtt ctttcgataa ctggggtcaa 720
 ggtactctgg tgaccgtctc ctacgc 746

<210> 441

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-37 VH FR3 (aa)

<400> 441

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Ser Leu Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 442

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-52 scFv (aa)

<400> 442

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15
Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30
Ser Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu
85 90 95
Asn Gly Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys

130 135 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser
145 150 155 160
Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
180 185 190
Ser Pro Ser Phe Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile

195 200 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
210 215 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Phe Asp Asn Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 443

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-47 VH FR3 (aa)

<400> 443

Asp Ser Pro Ser Pro Gly Thr Thr Pro Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys

20 25 30

<210> 444

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-28 VH FR4 (aa)

<400> 444

Gly Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210>

> 445

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-47 VH FR4 (aa)

<400> 445

Trp Arg Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 446

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-25 VL FR1 (aa)

<400> 446

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Val Thr Cys

20

<210> 447

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-28 VL FR1 (aa)

<400> 447

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys

20

<210> 448

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-29 VL FR1 (aa)

<400> 448

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys

20

<210> 449

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-30 VL FR1 (aa)

<400> 449

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 450

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-31 VL FR1 (aa)

<400> 450

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys

20

<210> 451

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-32 VL FR1 (aa)

<400> 451

Gln Thr Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys

20

<210> 452

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-34 VL FR1 (aa)

<400> 452

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Asp Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 453

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-35 VL FR1 (aa)

<400> 453

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys

20

<210> 454

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-36 VL FR1 (aa)

<400> 454

Gln Ser Val Leu Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys

20

<210> 455

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-37 VL FR1 (aa)

<400> 455

Gln Leu Val Leu Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys

20

<210> 456

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-38 VL FR1 (aa)

<400> 456

Gln Ala Val Leu Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys

20

<210> 457

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-39 VL FR1 (aa)

<220><221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = any amino acid

<400> 457

Asp Ile Gln Xaa Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 458

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-41 VL FR1 (aa)

<400> 458

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Pro Cys

20

<210> 459

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-42 VL FR1 (aa)

<400> 459

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Leu Val Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 460

<211> 732

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-55 scFv (nt)

(O/SSE)

<400> 460

cagtctgccc tgacacagcc tgccagcgtt agtgctagtc ccggacagtc tatcgccatc 60

agctgtaccg gcaccagctc tgacgttggc tggatcagc agcacctgg caaggccct 120
aagctgatga tctacagga cagcaagagg ccagcggcg tgtccaatag attcagcggc 180
agcaagagcg gcaacaccgc cagcctgaca attagcggac tgcaggccga ggacgaggcc 240

gattactact gcagcagcaa caccgggtcc agcacactgg tttttggcgg aggcaccaag 300
ctgacagtgc tgggatctag aggtggcgga ggatctggcg gcggaggaag cggagcggc 360
ggatctcttg aaatggctga agtgacagtg gtgcagtctg gcgccgagat gaagaaacct 420
ggcgctctc tgaagctgag ctgcaaggcc agcggctaca cttcatcga ctactacgtg 480
tactggatgc ggcaggcccc tggacaggga ctgaatcta tgggctggat caacccaat 540
agcggcggca ccaattacgc ccagaaattc cagggcagag tgaccatgac cagagacacc 600
agcatcagca ccgctacat ggaactgagc cgctgagat ccgacgacac cgccatgtac 660
tactgcgcca gatctcagcg cgacggctac atggattatt ggggccaggg aacctggtc 720

accgtgtcca gc 732

<210> 461

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-44 VL FR1 (aa)

<400> 461

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

20

<210> 462

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-45 VL FR1 (aa)

<400> 462

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 463

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-47 VL FR1 (aa)

<400> 463

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys

1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys

20

<210> 464

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-48 VL FR1 (aa)

<400> 464

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys

1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys

20

<210> 465

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-49 VL FR1 (aa)

<400> 465

Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys

20

<210> 466

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-51 VL FR1 (aa)

<400> 466

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys

20

<210> 467

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-25 VL FR2 (aa)

<400> 467

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 468

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-28 VL FR2 (aa)

<400> 468

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 469

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-29 VL FR2 (aa)

<400> 469

Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 470

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-30 VL FR2 (aa)

<400> 470

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 471

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-31 VL FR2 (aa)

<400> 471

Trp Tyr Lys Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Val Ile Ser

1 5 10 15

<210> 472

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-32 VL FR2 (aa)

<400> 472

Trp Tyr Arg Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Glu Val Val Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 473

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-36 VL FR2 (aa)

<400> 473

Trp Phe Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Thr Thr Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 474

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-37, -38 VL FR2 (aa)

<400> 474

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Thr Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 475

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-39 VL FR2 (aa)

<400> 475

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 476

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-41 VL FR2 (aa)

<400> 476

Trp Phe Gln Glu Val Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 477

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-42 VL FR2 (aa)

<400> 477

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Leu Phe

1 5 10 15

<210> 478

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-55 scFv (aa)

<400> 478

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Trp Tyr

20 25 30

Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Asp Ser

35 40 45

Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly

50 55 60

Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala

65 70 75 80

Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val Phe Gly

85 90 95
 Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val
 115 120 125
 Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Ala Ser Leu
 130 135 140
 Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr Tyr Val

 145 150 155 160
 Tyr Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Ser Met Gly Trp
 165 170 175
 Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
 180 185 190
 Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 195 200 205
 Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg

 210 215 220
 Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 225 230 235 240
 Thr Val Ser Ser

<210> 479

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-45 VL FR2 (aa)

<400> 479

Trp Tyr Lys Gln Lys Pro Gly Gly Val Pro Gln Leu Leu Ile His

1 5 10 15

<210> 480

<

211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-47, -48 VL FR2 (aa)

<400> 480

Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Gln Gly Pro Val Val Val Ile Gln

1 5 10 15

<210> 481

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-49 VL FR2 (aa)

<400> 481

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Met Ser

1 5 10 15

<210> 482

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-51 VL FR2 (aa)

<400> 482

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Phe

1 5 10 15

<210> 483

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-24 VL FR3 (aa)

<400> 483

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Ile Tyr His Cys

20 25 30

<210> 484

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-25 VL FR3 (aa)

<400> 484

Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Glu Phe Ser

1 5 10 15

Leu Thr Ile Asp Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 485

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-28 VL FR3 (aa)

<400> 485

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 486

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-29 VL FR3 (aa)

<400> 486

Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser

1 5 10 15

Pro Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 487

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-30 VL FR3 (aa)

<400> 487

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu His Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Arg

20 25 30

<210> 488

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-32 VL FR3 (aa)

<400> 488

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr

1 5 10 15

Leu Thr Val Arg Gly Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 489

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-34 VL FR3 (aa)

<400> 489

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 490

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-36 VL FR3 (aa)

<400> 490

Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
1 5 10 15

Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 491

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-37 VL FR3 (aa)

<400> 491

Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
1 5 10 15

Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 492

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-38 VL FR3 (aa)

<400> 492

Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
1 5 10 15

Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 493

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-39 VL FR3 (aa)

<400> 493

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ala

1 5 10 15

Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 494

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-41 VL FR3 (aa)

<400> 494

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Thr Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser

1 5 10 15

Leu Ala Ile Arg Gly Leu Gln Ser Asp Asp Asp Ala His Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 495

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-42 VL FR3 (aa)

<400> 495

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Tyr Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 496

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-52 CDR-H1 (aa)

<400> 496

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp

1 5

<210> 497

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-45 VL FR3 (aa)

<400> 497

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ser Glu Asp Ser Ala Thr Tyr His Cys

20 25 30

<210> 498

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-47 VL FR3 (aa)

<400> 498

Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asp Thr Ala Ser

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 499

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-48 VL FR3 (aa)

<400> 499

Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 500

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-49 VL FR3 (aa)

<400> 500

Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Ala Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 501

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-51 VL FR3 (aa)

<400> 501

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1	5	10	15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys			
20	25	30	

<210> 502

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-25 VL FR4 (aa)

<400> 502

Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Asp Ile Lys

1	5	10

<210> 503

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-29 VL FR4 (aa)

<220><221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = any amino acid

<400> 503

Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

1 5 10

<210> 504

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-31, -34 VL FR4 (aa)

<400> 504

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys

1 5 10

<210> 505

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-35 VL FR4 (aa)

<400> 505

Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys

1 5 10

<210> 506

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-42 VL FR4 (aa)

<400> 506

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

1 5 10

<210> 507

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-52 CDR-H2 (aa)

<400> 507

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr

1 5

<210> 508

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-24, -28, -51 VL FR4 (aa)

<400> 508

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 509

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-30 CDR-H1 (aa) AbM numbering

<400> 509

Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Ala Met His

1 5 10

<210> 510

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-28 CDR-H2 (aa) AbM numbering

<220><221> VARIANT

<222> 10

<223> Xaa = any amino acid

<400> 510

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Xaa

1 5 10

<210> 511

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-33 CDR-H2 (aa) AbM numbering

<400> 511

Tyr Ile Ser Gly Ser Gly Ser Thr Ile Tyr

1 5 10

<210> 512

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-41 CDR-H2 AbM numbering

<400> 512

Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ile Tyr

1 5 10

<210> 513

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-52 CDR-H3 (aa)

<400> 513

Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Phe Asp Asn

1 5

<210> 514

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-28 CDR-H2 (aa) Chothia numbering

<400> 514

Ser Trp Asn Ser Gly

1 5

<210> 515

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-33 CDR-H2 (aa) Chothia numbering

<400> 515

Ser Gly Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 516

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-41 CDR-H2 Chothia numbering

<400> 516

Ser Ser Ser Gly Asn Thr

1 5

<210> 517

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-52 CDR-L1 (aa)

<400> 517

Ser Ser Asn Ile Gly Ser His Ser

1 5

<210> 518

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-24 VH chain (aa)

<400> 518

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Leu Gly Pro Pro Tyr Gly Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 519

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-25, -31, -44, -51 VH chain (aa)

<400> 519

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Ala Ala Trp Ser Ala Pro Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 520

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-27 VH chain (aa)

<400> 520

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Gly Leu Gly Ile Thr Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 521
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic
<220>
<223>
> BCMA-28 VH chain (aa)
<220><221> VARIANT
<222> 59
<223> Xaa = any amino acid
<400> 521

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Xaa Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Leu Gly Pro Pro Tyr Gly Asp Asp Ala Phe Asp Ile Gly
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 522

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-29, -39 VH chain (aa)

<400> 522

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Leu Gly Pro Pro Tyr Gly Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 523

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-30 VH chain (aa)

<400> 523

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Leu Asp Pro Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 524

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-32, -49 VH chain (aa)

<400> 524

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Asp Gly Pro Pro Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 525

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-33 VH chain (aa)

<400> 525

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Gly Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ala Asp Ser Ser Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110
 Val Asn Val Ser Ser
 115
 <210> 526
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <220>
 <223> BCMA-34 VH chain (aa)
 <400> 526
 Thr Gly Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Leu Gly Pro Asp Tyr Asp Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 527
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-35 VH chain (aa)

<400> 527

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Val Asp Gly Asp Tyr Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110
Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 528

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-36, 38 VH chain (aa)

<

400> 528

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Val Asp Gly Asp Tyr Val Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 529

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-37 VH chain (aa)

<400> 529

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Val Asp Gly Asp Tyr Val Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 530

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-41 VH chain (aa)

<400> 530

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Asp Gly Asp Tyr Val Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 531

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-42 VH chain (aa)

<400> 531

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Ala Trp Ser Ala Pro Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 532

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-52 CDR-L2 (aa)

<400> 532

Thr Asn Asn

1

<210> 533

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-47 VH chain (aa)

<400> 533

Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Asp Ser Pro Ser Pro Gly Thr Thr Pro Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Val Asp Gly Pro Pro Ser Phe Asp Ile Trp Arg Gln Gly Thr

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 534

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-24 VL chain (aa)

<400> 534

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr	Ile Asn Cys Lys	Ser Ser Gln Ser	Val Leu Tyr Ser
20	25	30	
Ser Asn Asn Lys	Asn Tyr Leu Ala	Trp Tyr Gln Gln	Lys Pro Gly Gln
35	40	45	
Pro Pro Lys Leu	Leu Ile Tyr Trp	Gly Ser Thr Arg	Glu Ser Gly Val
50	55	60	
Pro Asp Arg Phe	Ser Gly Ser Gly	Ser Gly Thr Asp	Phe Thr Leu Thr
65	70	75	80
Ile Ser Ser Leu	Gln Ala Glu Asp	Val Ala Ile Tyr	His Cys Gln Gln
85	90	95	
Tyr Ile Ser Leu	Pro Trp Thr Phe	Gly Gln Gly Thr	Lys Val Glu Ile
100	105	110	
Lys			

<210> 535

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-25 VL chain (aa)

<400> 535

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1	5	10	15
Asp Arg Val Thr	Val Thr Cys Arg	Ala Ser Gln Gly	Ile Ser Asn Tyr
20	25	30	

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly
 50 55 60
 Thr Gly Tyr Gly Thr Glu Phe Ser Leu Thr Ile Asp Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Arg Gln
 85 90 95
 Thr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Asp Ile Lys
 100 105
 <210> 536
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <220>
 <223> BCMA-26 VL chain (aa)
 <400> 536
 Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Ala Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Met Leu Val Val Tyr
 35 40 45
 Asp Asp Asp Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys His Leu Trp Asp Arg Ser Arg Asp His
 85 90 95
 Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 537

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-28 VL chain (aa)

<400> 537

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 538

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-29 VL chain (aa)

<220><221> VARIANT

<222> 105

<223> Xaa = any amino acid

<400> 538

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr

20 25 30

Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Pro Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Ser Thr Ser Arg Asp Val Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 539

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-30 VL chain (aa)

<400> 539

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Arg Ser Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu His
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Arg Arg His Tyr Ala Pro Leu Thr Phe
 85 90 95
 Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 540

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-31 VL chain (aa)

<400> 540

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asn Ser

20 25 30
 Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Val Ala Trp Tyr Lys Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Val Ile Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95
 Tyr Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile

100 105 110

Lys

<210> 541

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-32 VL chain (aa)

<400> 541

Gln Thr Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Gly Val

20 25 30

His Trp Tyr Arg Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Glu Val Val Ile Tyr

35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Val Arg Gly Val Glu Ala Gly

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

85 90 95

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 542

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-34 VL chain (aa)

<400> 542

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Asp Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys

100 105

<210> 543

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-35 VL chain (aa)

<400> 543

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Ala Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Met Leu Val Val Tyr

35 40 45

Asp Asp Asp Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60
 Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys His Leu Trp Asp Arg Ser Arg Asp His
 85 90 95
 Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys

100 105

<210> 544

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-36 VL chain (aa)

<400> 544

Gln Ser Val Leu Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Pro Val Thr Ser Ala
 20 25 30
 His Ser Pro Ser Trp Phe Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Thr Thr

35 40 45
 Leu Ile Tyr Glu Thr Thr Asn Arg His Ser Trp Thr Pro Ala Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
 65 70 75 80
 Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Leu Ser Ser Gly Asp
 85 90 95
 Ala Arg Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 545

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-37 VL chain (aa)

<400> 545

Gln Leu Val Leu Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Asn Gly

20 25 30

His Ser Pro Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Thr

35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Thr Thr Asn Arg His Ser Trp Thr Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ser Leu Ser His Ala Gly

85 90 95

Asp Arg Val Phe Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 546

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-38 VL chain (aa)

<400> 546

Gln Ala Val Leu Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Asn Gly

20 25 30
His Ser Pro Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Thr
35 40 45
Leu Ile Tyr Asp Thr Asn Asn Arg His Ser Trp Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Leu Ser Tyr Ser Asp
85 90 95
Ala Arg Leu Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 547

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-39 VL chain (aa)

<220><221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = any amino acid

<220><221> VARIANT

<222> 34

<223> Xaa = any amino acid

<400> 547

Asp Ile Gln Xaa Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Tyr Glu

20 25 30
Leu Xaa Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ala Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95
 Thr Phe Gly Arg Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 548

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-40 VL chain (aa)

<400> 548

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Ser Lys Tyr
 20 25 30

Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln Pro Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Ile Ile Tyr Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Gln Gly Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Gly Gly Ser
 85 90 95

Arg Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 549

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-41 VL chain (aa)

<400> 549

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Pro Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Gly Asn

20 25 30

Ser Val Asp Trp Phe Gln Glu Val Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Ala Asn Asp Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Thr Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Arg Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Asp Asp Asp Ala His Tyr Tyr Cys Glu Ser Trp Asp Asp Ala Leu

85 90 95

Asn Gly His Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 550

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-42 VL chain (aa)

<400> 550

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Leu Val Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Asn Gly
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Leu
35 40 45

Phe Ala Ala Ser Arg Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Val Glu Asp Ala Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 551

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-52 CDR-L3 (aa)

<400> 551

Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu Asn Gly Leu Val

1 5 10

<210> 552

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-44 VL chain (aa)

<400> 552

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Asn Leu Leu Tyr Ser
20 25 30
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 553

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-45 VL chain (aa)

<400> 553

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Arg Ser
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Lys Gln Lys Pro Gly Gly Val Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45
His Asp Ala Ser Ser Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ser

65 70 75 80
Glu Asp Ser Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Leu Asn Gly Tyr Pro Trp

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 554

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-47 VL chain (aa)

<400> 554

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys

1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val

20 25 30

His Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Gln Gly Pro Val Val Val Ile Gln

35 40 45

Tyr Asp Thr Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Lys Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Ala Gly

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Leu Trp Asp Ser Asp Ser Asp Asp

85 90 95

Phe Ala Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 555

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-48 VL chain (aa)

<400> 555

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys

1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val

20 25 30

His Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Gln Gly Pro Val Val Val Ile Gln

35 40 45

Tyr Asp Thr Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

85 90 95

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 556

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-49 VL chain (aa)

<400> 556

Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asp Gln Ile Gly Arg Lys Ser Val

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Met Ser

35 40 45

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

65 70 75 80

Asp Glu Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Thr Gly Gln

85 90 95

Tyr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 557

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-51 VL chain (aa)

<400> 557

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Asp Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Phe Gly Ala Ser Ile Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asp Gly Ala Pro Pro

85

90

95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 558

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-24 scFv sequence (aa)

<220><221> VARIANT

<222> 204

<223> Xaa = any amino acid

<400> 558

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20

25

30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Asp Leu Gly Pro Pro Tyr Gly Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp

100

105

110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115

120

125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser

130 135 140
Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

145 150 155 160
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

165 170 175
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

180 185 190
Trp Gly Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Xaa Phe Ser Gly Ser

195 200 205
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu

210 215 220
Asp Val Ala Ile Tyr His Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Leu Pro Trp Thr

225 230 235 240
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

245 250

<210> 559

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-25 scFv sequence (aa)

<400> 559

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Ala Trp Ser Ala Pro Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu
130 135 140

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gln
145 150 155 160

Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala
165 170 175

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
180 185 190

Ser Arg Phe Arg Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Glu Phe Ser Leu Thr Ile
195 200 205

Asp Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser
210 215 220

Tyr Thr Ser Arg Gln Thr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Asp Ile Lys
225 230 235 240

<210> 560

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-26 scFv sequence (aa)

<400> 560

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Val Asp Gly Pro Pro Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser
 130 135 140

 Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Ala Asn Asn Ile
 145 150 155 160
 Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 165 170 175
 Met Leu Val Val Tyr Asp Asp Asp Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu
 180 185 190
 Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

 Gly Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys His Leu Trp Asp
 210 215 220
 Arg Ser Arg Asp His Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val
 225 230 235 240
 Leu

<210> 561

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-27 scFv sequence (aa)

<400> 561

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Gly Gly Leu Gly Ile Thr Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro

130 135 140

Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly

145 150 155 160

Gly Lys Thr Val Asn Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Thr Ala Pro Gln

165 170 175

Leu Leu Ile Tyr Ser Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg

180 185 190
Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Ser Leu Asp Ile Ser Gly
195 200 205

Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Tyr Tyr Tyr Cys Gly Ser Trp Asp Asp
210 215 220
Ser Leu Asn Ala Trp Val Phe Gly Gly Glu Thr Lys Leu Thr Val Leu
225 230 235 240

<210> 562

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-28 scFv sequence (aa)

<220><221> VARIANT

<222> 59

<223> Xaa = any amino acid

<400> 562

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Xaa Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Leu Gly Pro Pro Tyr Gly Asp Asp Ala Phe Asp Ile Gly

100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser
 130 135 140
 Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
 145 150 155 160
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
 165 170 175
 Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu
 180 185 190
 Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly

195 200 205
 Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp
 210 215 220
 Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Trp Thr
 225 230 235 240
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 245 250

<210> 563

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-29 scFv sequence (aa)

<220><221> VARIANT

<222> 242

<223> Xaa = any amino acid

<400> 563

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr			
	20	25	30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
	35	40	45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val			
	50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Asp Leu Gly Pro Pro Tyr Gly Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp			
	100	105	110
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly			
	115	120	125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro			
	130	135	140
Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr			
145	150	155	160
Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln			
	165	170	175
Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Val Ser Lys			
	180	185	190
Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn			
	195	200	205
Thr Ala Ser Pro Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp			
	210	215	220
Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Ser Thr Ser Arg Asp Val Phe			
225	230	235	240
Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu			
	245		

<210> 564

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-30 scFv sequence (aa)

<400> 564

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Leu Asp Pro Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr

130 135 140

Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser

145 150 155 160

Gln Pro Ile Arg Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

165 170 175

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile

180 185 190
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
195 200 205
Ile Ser Arg Leu Glu His Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Arg Arg His
210 215 220
Tyr Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

225 230 235

<210> 565

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-31 scFv sequence (aa)

<400> 565

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Ala Ala Trp Ser Ala Pro Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu
130 135 140
Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln
145 150 155 160
Ser Val Leu Asn Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Val Ala Trp Tyr Lys
165 170 175
Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Val Ile Ser Trp Ala Ser Thr
180 185 190
Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val
210 215 220
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Asp Ile Lys
245
<210> 566
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic
<220>
<223> BCMA-32 scFv sequence (aa)
<400> 566
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

 Ala Lys Val Asp Gly Pro Pro Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser
 130 135 140
 Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile
 145 150 155 160

 Gly Ser Lys Gly Val His Trp Tyr Arg Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro
 165 170 175
 Glu Val Val Ile Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp
 180 185 190
 Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Val Arg
 195 200 205
 Gly Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp
 210 215 220

 Ser Ser Ser Asp His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
 225 230 235 240
 Leu

<210> 567

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-33 scFv sequence (aa)

<400> 567

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Gly Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Asp Ser Ser Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Asn Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val

130 135 140

Ala Pro Gly Lys Thr Ala Met Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly

145 150 155 160

Phe Lys Gly Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Gly Gln Ala Pro Val

165 170 175

Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg

180 185 190

Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg

195 200 205

Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser

210 215 220

Ala Ser Asp His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

225 230 235 240

<210> 568

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-34 scFv sequence (aa)

<400> 568

Thr Gly Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Leu Gly Pro Asp Tyr Asp Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser

130 135 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Asp Arg Ala Thr Leu Ser Cys

145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys

165 170 175

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala
 180 185 190
 Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 195 200 205
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
 210 215 220

Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 225 230 235 240
 Lys Leu Asp Ile Lys
 245

<210> 569

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-35 scFv sequence (aa)

<400> 569

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
 Ala Arg Val Asp Gly Asp Tyr Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val
 130 135 140
 Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Ala Asn Asn Ile Gly

 145 150 155 160
 Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Met
 165 170 175
 Leu Val Val Tyr Asp Asp Asp Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg
 180 185 190
 Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly
 195 200 205
 Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys His Leu Trp Asp Arg

 210 215 220
 Ser Arg Asp His Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
 225 230 235 240
 <210> 570
 <211> 243
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <220>
 <223> BCMA-36 scFv sequence (aa)
 <400> 570
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Val Asp Gly Asp Tyr Val Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
130 135 140
Val Ser Pro Gly Glu Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
145 150 155 160
Pro Val Thr Ser Ala His Ser Pro Ser Trp Phe Gln Lys Lys Pro Gly
165 170 175
Gln Ala Pro Thr Thr Leu Ile Tyr Glu Thr Thr Asn Arg His Ser Trp
180 185 190
Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
195 200 205
Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu
210 215 220
Leu Ser Ser Gly Asp Ala Arg Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240
Thr Val Leu

<210> 571

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-37 scFv sequence (aa)

<400> 571

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Asp Gly Asp Tyr Val Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Leu Val Leu Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr

130 135 140

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly

145 150 155 160

Ala Val Thr Asn Gly His Ser Pro Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly

165 170 175

Gln Ala Pro Arg Thr Leu Ile Tyr Asp Thr Thr Asn Arg His Ser Trp

180 185 190

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu

195 200 205

Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ser

210 215 220

Leu Ser His Ala Gly Asp Arg Val Phe Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 225 230 235 240
 Thr Val Leu

<210> 572

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-38 scFv sequence (aa)

<400> 572

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
 Ala Arg Val Asp Gly Asp Tyr Val Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Leu Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
 130 135 140

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly

145 150 155 160
 Ala Val Thr Asn Gly His Ser Pro Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
 165 170 175
 Gln Ala Pro Arg Thr Leu Ile Tyr Asp Thr Asn Asn Arg His Ser Trp
 180 185 190
 Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
 195 200 205
 Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu

210 215 220
 Leu Ser Tyr Ser Asp Ala Arg Leu Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 225 230 235 240
 Thr Val Leu

<210> 573

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-39 scFv sequence (aa)

<220><221> VARIANT

<222> 141

<223> Xaa = any amino acid

<220><221> VARIANT

<222> 171

<223> Xaa = any amino acid

<400> 573

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Leu Gly Pro Pro Tyr Gly Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125

 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Xaa Thr Gln Ser
 130 135 140
 Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 145 150 155 160
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Tyr Glu Leu Xaa Trp Tyr Gln Gln Lys
 165 170 175
 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln
 180 185 190

 Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 195 200 205
 Ala Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
 210 215 220
 Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Arg Gly Thr Lys
 225 230 235 240
 Leu Glu Ile Lys

<210> 574

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

Synthetic

<220>

<223> BCMA-40 scFv sequence (aa)

<400> 574

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Val Asp Gly Asp Tyr Thr Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser

130 135 140

Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser

145 150 155 160

Asp Val Ser Lys Tyr Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln Pro Pro Gly

165 170 175

Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly

180 185 190

Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu

195 200 205

Thr Ile Ser Gly Leu Gln Gly Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys

210 215 220
 Ser Tyr Gly Gly Ser Arg Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu
 225 230 235 240
 Thr Val Leu

<210> 575

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-41 scFv sequence (aa)

<400> 575

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Val Asp Gly Asp Tyr Val Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Ser Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser
 130 135 140

Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Pro Cys Ser Gly Ser Ser Ser
 145 150 155 160
 Asn Ile Gly Gly Asn Ser Val Asp Trp Phe Gln Glu Val Pro Gly Thr
 165 170 175

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Asn Asp Arg Arg Pro Ser Gly Val
 180 185 190
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Thr Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala
 195 200 205
 Ile Arg Gly Leu Gln Ser Asp Asp Asp Ala His Tyr Tyr Cys Glu Ser
 210 215 220
 Trp Asp Asp Ala Leu Asn Gly His Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 225 230 235 240

Thr Val Leu

<210> 576

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-42 scFv sequence (aa)

<400> 576

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile

65				70				75				80			
Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
				85				90				95			
Tyr	Cys	Ala	Ala	Trp	Ser	Ala	Pro	Thr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
100								105				110			
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
115								120				125			
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Leu	Val
130								135				140			
Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln
145								150				155			
Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala
				165								170			
												175			
Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Phe	Ala	Ala	Ser	Arg	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro
180								185				190			
Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile
195								200				205			
Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr
210								215				220			
Val	Glu	Asp	Ala	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Asp	Ile	Lys
225								230				235			
												240			

<210> 577

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic

 $\langle 220 \rangle$

<223> BCMA-52 VH (aa)

<400> 577

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 578

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-44 scFv sequence (aa)

<400> 578

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile

65 70 75 80
 Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Ala Ala Trp Ser Ala Pro Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu
 130 135 140
 Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln
 145 150 155 160
 Asn Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln

 165 170 175
 Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr
 180 185 190
 Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 195 200 205
 Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val
 210 215 220
 Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

 225 230 235 240
 Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 245
 <210> 579
 <211> 240
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <220>
 <223> BCMA-45 scFv sequence (aa)
 <400> 579

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Ala Ala Trp Ser Ala Pro Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
130 135 140
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln
145 150 155 160
Gly Ile Gly Arg Ser Leu Ala Trp Tyr Lys Gln Lys Pro Gly Gly Val
165 170 175
Pro Gln Leu Leu Ile His Asp Ala Ser Ser Leu Arg Ser Gly Val Pro
180 185 190
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
195 200 205
Ser Gly Val Gln Ser Glu Asp Ser Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Leu
210 215 220
Asn Gly Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
225 230 235 240
<210> 580

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-47 scFv sequence (aa)

<400> 580

Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Asp Ser Pro Ser Pro Gly Thr Thr Pro Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Val Asp Gly Pro Pro Ser Phe Asp Ile Trp Arg Gln Gly Thr

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser

130 135 140

Val Ala Pro Gly Lys Thr Ala Thr Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile

145 150 155 160

Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Gln Gly Pro

165 170 175

Val Val Val Ile Gln Tyr Asp Thr Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Gly Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Leu Trp Asp
210 215 220

Ser Asp Ser Asp Asp Phe Ala Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val
225 230 235 240

Leu

<210> 581

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-48 scFv sequence (aa)

<400> 581

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Asp Gly Pro Pro Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Ser Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser
 130 135 140
 Val Ala Pro Gly Lys Thr Ala Thr Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile
 145 150 155 160

Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Gln Gly Pro
 165 170 175
 Val Val Val Ile Gln Tyr Asp Thr Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu
 180 185 190
 Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205
 Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp
 210 215 220

Ser Ser Ser Asp His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
 225 230 235 240
 Leu

<210> 582

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-49 scFv sequence (aa)

<400> 582

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Asp Gly Pro Pro Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser
130 135 140

Val Ala Pro Gly Lys Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asp Gln Ile
145 150 155 160

Gly Arg Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
165 170 175

Val Leu Val Met Ser Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp
210 215 220

Ser Ser Thr Gly Gln Tyr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
225 230 235 240

Val Leu

<210> 583

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-51 scFv sequence (aa)

<400> 583

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Ala Trp Ser Ala Pro Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu

130 135 140

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln

145 150 155 160

Asn Ile Gly Asp Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala

165 170 175

Pro Lys Leu Leu Ile Phe Gly Ala Ser Ile Leu Glu Ser Gly Val Pro

180 185 190

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile

195 200 205

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr

210 215 220

Asp Gly Ala Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

225 230 235 240

Lys

<210> 584

<211> 729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-41 scFv sequence (nt)

<400> 584

caggtgcagc tgggtgcaatc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggttaatac catatactac 180
gcagactctg taaagggccg attcaccatc tccagggaca acgcaaaaaa ctcaactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gaaagtggac 300
ggtagactac tcgatgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggtgga 360
ggcggttcag gcggagggtg ctctggcgggt ggccggtcgc agcctgtgct gactcagcca 420
ccctcagtgt ctgggacccc cgggcagagg gtcacatcc cttgttctgg aagcagctcc 480
aacatcggag gtaactctgt agactggttc caggaggtcc cagggacggc ccccaaaactc 540
ctcatctacg ctaatgatcg gcggccctcg ggtgtccctg accgtttctc tggcaccaag 600
tcgggcacct cagcctccct ggccatcagg gggctccagt ctgacgatga cgctcattat 660
tactgtgaat cctgggacga tgcctgaac ggtcacgtgt tcggcggagg gaccaagctg 720

accgtccta 729

<210> 585

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-C1 VH-VL scFv (aa)

<400> 585

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala

130 135 140

Met Ser Leu Gly Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser

145 150 155 160

Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

165 170 175

Gly Gln Pro Pro Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr

180 185 190

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr

195 200 205

Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys

210 215 220

Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

225	230	235	240
Glu Ile Lys			
<210> 586			
<211> 244			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220>			
<223> Synthetic			
<220>			
<223> BCMA-C2 VL-VH scFv (aa)			
<400> 586			
Asp Val Val Met Thr Gln Ser His Arg Phe Met Ser Thr Ser Val Gly			
1	5	10	15
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala			
	20	25	30
Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile			
	35	40	45
Phe Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly			
50	55	60	
Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala			
65	70	75	80
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp			
	85	90	95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser			
	100	105	110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Gln Leu Val Gln			
	115	120	125
Ser Gly Pro Asp Leu Lys Lys Pro Gly Glu Thr Val Lys Leu Ser Cys			
130	135	140	
Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe Gly Met Asn Trp Val Lys			
145	150	155	160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Phe Lys Trp Met Ala Trp Ile Asn Thr Tyr

165 170 175

Thr Gly Glu Ser Tyr Phe Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe

180 185 190

Ser Val Glu Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu

195 200 205

Lys Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Glu Ile Tyr

210 215 220

Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

225 230 235 240

Thr Val Ser Ala

<210> 587

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-52 VL (aa)

<400> 587

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser His

20 25 30

Ser Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu

85 90 95
Asn Gly Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 588

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-55 CDR-H1 (aa)

<400> 588

Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr Tyr

1 5

<210> 589

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-55 CDR-H2 (aa)

<400> 589

Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr

1 5

<210> 590

<211> 11

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-55 CDR-H3 (aa)

<400> 590

Ala Arg Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 591

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-55 CDR-L1 (aa)

<400> 591

Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp

1 5

<210> 592

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223>

> BCMA-55 CDR-L2 (aa)

<400> 592

Glu Asp Ser

1

<210> 593

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-55 CDR-L3 (aa)

<400> 593

Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val

1 5 10

<210> 594

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-55 VH (aa)

<400> 594

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Ser Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 595

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-55 VL (aa)

<400> 595

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Gln

1	5	10	15
Ser	Ile	Ala	Ile
Ser	Cys	Thr	Gly
Thr	Ser	Ser	Asp
Val	Gly	Trp	Tyr
20	25	30	
Gln	Gln	His	Pro
Gly	Lys	Ala	Pro
Lys	Leu	Met	Ile
Tyr	Glu	Asp	Ser
35	40	45	
Lys	Arg	Pro	Ser
Gly	Val	Ser	Asn
Arg	Phe	Ser	Gly
Ser	Lys	Ser	Gly
50	55	60	
Asn	Thr	Ala	Ser
Leu	Thr	Ile	Ser
Gly	Leu	Gln	Ala
Glu	Asp	Glu	Ala

65	70	75	80
Asp	Tyr	Tyr	Cys
Ser	Ser	Asn	Thr
Arg	Ser	Ser	Thr
Leu	Val	Phe	Gly
85	90	95	
Gly	Gly	Thr	Lys
Leu	Thr	Val	Leu
Gly			
100	105		

<210> 596

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> T2A

<400> 596

Leu Glu Gly Gly Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp

1	5	10	15

Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Arg

20

<210> 597

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> T2A

<400> 597

Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro

1 5 10 15

Gly Pro

<210> 598

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> P2A

<400> 598

Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val

1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 599

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> P2A

<400> 599

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn

1 5 10 15
Pro Gly Pro

<210> 600

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> E2A

<400> 600

Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser

1 5 10 15
Asn Pro Gly Pro

20

<210> 601

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> F2A

<400> 601

Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val

1 5 10 15
Glu Ser Asn Pro Gly Pro

20

<210> 602

<211> 357

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> EGFRt

<400> 602

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly
20 25 30

Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe
35 40 45

Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala

50 55 60

Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile
85 90 95

Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu
100 105 110

Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala

115 120 125

Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu
130 135 140

Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr
145 150 155 160

Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys
165 170 175

Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly

180 185 190

Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu
195 200 205

Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys

210 215 220
Val Asp Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu
225 230 235 240
Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met

245 250 255
Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala
260 265 270
His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val
275 280 285
Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His
290 295 300
Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro

305 310 315 320
Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala
325 330 335
Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Gly
340 345 350
Ile Gly Leu Phe Met

355

<210> 603

<211> 335

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> EGFRt

<400> 603

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu

1 5 10 15
Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile
20 25 30

Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe
35 40 45

Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr
50 55 60

Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn
65 70 75 80

Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg
85 90 95

Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile
100 105 110

Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val
115 120 125

Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp
130 135 140

Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn
145 150 155 160

Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu
165 170 175

Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser
180 185 190

Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu
195 200 205

Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln
210 215 220

Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly
225 230 235 240

Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro
245 250 255

His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr
260 265 270

Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His

275 280 285
Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro
290 295 300
Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala
305 310 315 320
Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met

325 330 335

<210> 604

<211> 720

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-25 scFv sequence (nt)

<400> 604

gaggtgcagc tgggtgcagag cggaggaggc ctggtgcagc ctggcaggtc cctgcgcctg 60
tcttgaccg ccagcggctt cacatttggc gactatgcca tgtcctggtt caggcaggca 120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgggcttt atccgctcta aggcctacgg cggcaccaca 180
gagtatgccg ccagcgtgaa gggccgggtt accatcagcc gggacgactc taagagcatc 240
gcctacctgc agatgaactc tctgaagacc gaggacacag ccgtgtacta ttgcgcagca 300

tggagcgccc caaccgatta ttggggccag ggcaccctgg tgacagttag ctccggcggc 360
ggcggctctg gaggaggagg aagcggagga ggaggatccg acatccagat gacacagtcc 420
cctgccttct tgtccgcctc tgtgggcgat aggggtgacc tgacatgtcg cgcctcccag 480
ggcatctcta actacctggc ctggtatcag cagaagcccg gcaatgcccc tcggctgctg 540
atctacagcg cctccaccct gcagagcggg gtgccctccc ggttcagagg aaccggctat 600
ggcacagagt tttctctgac catcgacagc ctgcagccag aggatttcgc cacatactat 660
tgtcagcagt cttacaccag ccggcagaca tttggccccg gcacaagact ggatatcaag 720

<210> 605

<211> 723

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-26 scFv sequence (nt)

<400> 605

gaggtgcagc tggtaggagtc cggaggaggc ctggtgaagc caggaggctc tctgaggctg 60
agctgcgcag cctccggctt caccttttct gactactata tgagctggat caggcaggca 120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtcttac atcagctcct ctggcagcac aatctactat 180
gccgactccg tgaagggcag gttcaccatc tctcgcgata acgccaagaa tagcctgtat 240
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggat acagccgtgt actattgcgc caaggtaggac 300
ggccccctt cctttgatat ctggggccag ggcacaatgg tgaccgtgag ctccggagga 360

ggaggatccg gcggaggagg ctctggcggc ggcggctcta gctatgtgct gacccagcca 420
ccatccgtgt ctgtggcacc tggacagaca gcaaggatca cctgtggagc aaacaatata 480
ggcagcaagt ccgtgcactg gtaccagcag aagcctggcc agggcccaat gctgggtggtg 540
tatgacgatg acgatcggcc cagcggcatc cctgagagat tttctggcag caactccggc 600
aataccgcca cactgacat ctctggagtg gaggcaggcg acgaggcaga ttacttctgt 660
cacctgtggg accggagcag agatcactac gtgttcggca caggcaccaa gctgaccgtg 720
ctg 723

<210> 606

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-52 scFv sequence (nt)

<400> 606

tcctatgagc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc cgggcagag ggtcaccatg 60
tcttgttctg gaaccagctc caacatcgga agtcactctg taaactggta ccagcagctc 120
ccaggaacgg cccccaact cctcatctat actaataatc agcgccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tggcctccag 240
tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg gcagcctgaa tggctctgta 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggttctagag gtggtggtgg tagcggcggc 360

ggcggctctg gtggtggtgg atccctcgag atggccgagg tgcagctggt gcagtctgga 420
gcagaggtga aaaagcccg ggagtctctg aagatctcct gtaagggttc tggatacagc 480
tttaccagct aciggtatcg ctgggtgcgc cagatgccc ggaaagcct ggagtggatg 540
gggatcatct atcttggtga ctctgatacc agatacagcc cgtccttcca aggccacgtc 600
accatctcag ctgacaagtc catcagcact gcctacctgc agtggagcag cctgaaggcc 660
tcggacaccg ccatgtatta ctgtgcgcgc tactctggtt ctttcgataa ctggggtcaa 720
ggtactctgg tgaccgtctc ctca 744

<210> 607

<211> 732

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA-55 scFv sequence (nt)

<400> 607

caatctgccc tgactcagcc tgccctcgtg tctgcgtctc ctggacagtc gatcgccatc 60
tcttgactg gaaccagcag tgacgttggg ttgtatcaac agcaccagc caaagccccc 120
aaactcatga tttatgagga cagtaagcgg cctcagggg tttctaactg cttctctggc 180
tccaagtctg gcaacacggc ctcctgacc atctctgggc tccaggctga ggacaggct 240
gattattact gcagctcaaa tacaagaagc agcactttgg tgttcggcgg agggaccaag 300
ctgaccgtcc taggttctag aggtggtggt ggtagcggcg gcggcggctc tgggtggtgt 360

ggatccctcg agatggccga agtgcagctg gtgcagtctg gggctgagat gaagaagcct 420
ggggcctcac tgaagctctc ctgcaaggct tctggataca cttcatcga ctactatgta 480
tactggatgc gacaggcccc tggacaaggg cttgagtcca tgggatggat caaccctaac 540
agtgttgga caaactatgc acagaagttt caggcaggg tcaccatgac caggacacg 600
tccatcagca cagcctacat ggagctgagc aggctgagat ctgacgacac cgccatgtat 660
tactgtgcgc gctcccagcg tgacggttac atggattact ggggtcaagg tactctggtg 720
accgtctcct ca 732

<210> 608

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA epitope

<400> 608

Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg

1 5 10

<210> 609

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA epitope

<400> 609

Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg

1 5

<210> 610

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA epitope

<400> 610

Ser Val Thr Asn Ser Val Lys

1 5

<210> 611

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA epitope

<400> 611

Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe

1 5

<210> 612

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA epitope

<400> 612

Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg

1 5 10

<210> 613

<211> 5

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA epitope

<400> 613

Gln Asn Glu Tyr Phe

1 5

<210> 614

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA epitope

<400> 614

Cys Ile Pro Cys Gln Leu

1 5

<210> 615

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA epitope

<400> 615

Cys Gln Arg Tyr Cys

1 5

<210> 616

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA epitope

<400> 616

Met Leu Met Ala Gly

1 5

<210> 617

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA epitope

<400> 617

Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu

1 5

<210> 618

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA epitope

<400> 618

Tyr Phe Asp Ser Leu

1 5

<210> 619

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA epitope

<400> 619

Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu

1 5 10

<210> 620

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<223> BCMA epitope

<400> 620

Tyr Phe Asp Ser Leu Leu

1

5