



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

(21) BR 112020008323-2 A2



(22) Data do Depósito: 01/11/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 03/11/2020

(54) Título: ANTICORPOS E RECEPTORES DE ANTÍGENOS QUIMÉRICOS ESPECÍFICOS PARA ANTÍGENO DE MATURAÇÃO DE CÉLULAS B

(51) Int. Cl.: A61K 31/454; C07K 16/28; A61K 39/00.

(30) Prioridade Unionista: 01/11/2017 US 62/580,431; 08/12/2017 US 62/596,772.

(71) Depositante(es): JUNO THERAPEUTICS INC.

(72) Inventor(es): BLYTHE D. SATHER; STEVEN M. SHAMAH; YAN CHEN; REBECCA WU; COLLIN HAUSKINS; CSABA PAZMANY; JUI DUTTA-SIMMONS; KIMBERLY HARRINGTON.

(86) Pedido PCT: PCT US2018058767 de 01/11/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/089969 de 09/05/2019

(85) Data da Fase Nacional: 27/04/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a moléculas de ligação ao BCMA, incluindo anticorpos anti-BCMA e seus fragmentos de ligação ao antígeno, como regiões variáveis da cadeia pesada (VH) e fragmentos de anticorpo de cadeia única e receptores quiméricos que compreendem as moléculas de ligação anti-BCMA, como receptores de antígeno quiméricos (CARs). Em algumas formas de realização, os anticorpos anti-BCMA ou seus fragmentos de ligação ao antígeno se ligam especificamente ao BCMA-1. Entre os anticorpos anti-BCMA estão os anticorpos humanos, incluindo aqueles que competem pela ligação ao BCMA com anticorpos de referência, como um anticorpo de referência não humano. Também são fornecidas células geneticamente modificadas que expressam as moléculas de ligação a CARs ou BCMA e seus usos, como na terapia celular adotiva.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"ANTICORPOS E RECEPTORES DE ANTÍGENOS QUIMÉRICOS
ESPECÍFICOS PARA ANTÍGENOS DE MATURAÇÃO DE CÉLULAS
B".**

Referência Cruzada a Pedidos Relacionados

[001] Este pedido reivindica prioridade do pedido provisório Norte-Americano Nº 62/580.431, apresentado em 1º de novembro de 2017, intitulado "ANTIBODIES AND CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS SPECIFIC FOR B-CELL MATURATION ANTIGEN", e do pedido provisório Norte-Americano Nº 62/596.772, apresentado em 8 de dezembro de 2017, intitulado "ANTIBODIES AND CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS SPECIFIC FOR B-CELL MATURATION ANTIGEN", cujo conteúdo é incorporado por referência em sua totalidade.

Incorporação por Referência da Listagem de Sequências

[002] O presente pedido está sendo apresentado juntamente com uma Listagem de Sequências em formato eletrônico. A Listagem de sequência é fornecida como um arquivo intitulado 735042004340SeqList.txt, criado em 1 de novembro de 2018, com 373 quilobites de tamanho. As informações no formato eletrônico da Listagem de sequências são incorporadas por referência em sua totalidade.

Campo

[003] A presente descrição refere-se em alguns aspectos às moléculas de ligação ao BCMA, em particular, a anticorpos anti-BCMA, incluindo fragmentos de anticorpos. A presente descrição refere-se ainda a receptores recombinantes contendo tais anticorpos, incluindo receptores de antígeno quiméricos (CARs), que contêm tais

anticorpos. A descrição refere-se ainda a células geneticamente modificadas que expressam esses receptores e anticorpos, e a sua utilização na terapia de células adotivas.

Antecedente

[004] O antígeno de maturação das células B (BCMA) é uma proteína de transmembrana tipo III expressa em linfócitos B maduros. Após a ligação do BCMA aos seus ligantes, ativador de células B da família TNF (BAFF) e um ligante indutor de proliferação (APRIL), um sinal de célula pró-sobrevivência é liberado à célula B, que foi considerado necessário para a sobrevivência das células plasmáticas. A expressão do BCMA tem sido associada a várias doenças, incluindo câncer, distúrbios autoimunes e doenças infecciosas. Devido ao papel do BCMA em várias doenças e condições, incluindo o câncer, o BCMA é um alvo terapêutico. Estão disponíveis várias moléculas de ligação ao BCMA, incluindo anticorpos anti-BCMA e receptores de antígeno quiméricos contendo porções de anticorpos anti-BCMA e células que expressam esses receptores de antígeno quiméricos. São necessárias moléculas de ligação ao BCMA melhoradas e células de direcionamento ao BCMA modificadas. Por exemplo, há uma necessidade de moléculas e células com imunogenicidade reduzida e anticorpos totalmente humanos, incluindo fragmentos de anticorpos que se ligam especificamente ao BCMA e receptores quiméricos que expressam esses anticorpos humanos para uso em terapia de células adotivas. Aqui são fornecidas modalidades que atendem a essas necessidades.

Sumário

[005] São fornecidas aqui moléculas de ligação ao BCMA, incluindo polipeptídeos, como anticorpos anti-BCMA, incluindo fragmentos de anticorpo de ligação ao antígeno, como anticorpos de domínio único (por exemplo, somente região V_H), fragmentos de

anticorpo de cadeia única, incluindo fragmentos scFv e polipeptídeos que contêm esses anticorpos, incluindo proteínas de fusão, receptores, por exemplo, receptores recombinantes, incluindo receptores quiméricos, tais como receptores de antígeno quiméricos (CARs) contendo o anticorpo como um componente de reconhecimento de antígeno. Em modalidades particulares, os anticorpos são anticorpos humanos, como fragmentos de anticorpos de cadeia única humana, incluindo scFvs.

[006] São aqui fornecidos anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno, incluindo aqueles que se ligam especificamente ao BCMA, como o BCMA humano. Em algumas modalidades, os anticorpos contêm regiões de determinação de complementaridade particulares (CDRs), incluindo CDRs de cadeia pesada (ou seja, CDR-H1, CDR-H2 e/ou CDR-H3) e CDRs de cadeia leve (ou seja, CDR-L1, CDR-L2 e/ou CDR-L3), como qualquer um aqui descrito. Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno inclui uma região variável de cadeia pesada (V_H). Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno inclui uma região V_H e uma região variável de cadeia leve (V_L).

[007] Em algumas modalidades, são aqui fornecidos anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno, em que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região V_H que compreende uma região de determinação da complementaridade de cadeia pesada 3 (CDR-H3) que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 7-11, 149-157, 279-287 e 376-378 ou uma CDR-H3 contida dentro da sequência de aminoácidos da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533.

[008] Em alguns aspectos, são aqui fornecidos anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno, em que o anticorpo ou

fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região V_H que compreende pelo menos 90% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533, como pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência a isto.

[009] Em algumas dessas modalidades, a região V_H compreende uma CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (SEQ ID N^o: 355), em que X₁ é A, D, E, G, L, V ou W; X₂ é A, D, G, L, P, Q ou S; X₃ é A, D, G, L ou Y; X₄ é D, G, P, R, S, V, Y ou nulo; X₅ é D, I, P, S, T, Y ou nulo; X₆ é A, G, I, S, T, V, Y ou nulo; X₇ é A, D, E, F, L, P, S, Y ou nulo; X₈ é P, Q, T, Y ou nulo; X₉ é D, G, R, Y ou nulo; X₁₀ é A, F, Y ou nulo; X₁₁ é D, F ou nulo; X₁₂ é F ou nulo; X₁₃ é D, T ou Y; e X₁₄ é I, L, N, V ou Y.

[0010] Em algumas dessas modalidades, a região V_H inclui uma CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido selecionada de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 7-11, 149-157, 279-287 e 376-378 ou uma CDR-H3 contida dentro da sequência de aminoácidos da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533.

[0011] Em algumas dessas modalidades, a região V_H compreende uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1) que compreende a sequência de aminoácido X₁X₂X₃MX₄ (SEQ ID N^o: 353) X₁ é D ou S; X₂ é Y ou S; X₃ é A, G, W ou Y; e X₄ é H, Q ou S; e/ou uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 2 (CDR-H2) que compreende a sequência de aminoácido de X₁IX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁YX₁₂ X₁₃ X₁₄ X₁₅ X₁₆ X₁₇ (SEQ ID N^o: 354), em que X₁ é F, G, H, V, W ou Y; X₂ é N, R, S ou V; X₃ é P, Q, S, V, W ou Y; X₄ é K ou nulo; X₅ é A ou nulo; X₆ é D, G, N, S ou Y; X₇ é G ou S; X₈ é G ou S; X₉ é E, G, N, T ou S; X₁₀ é I, K ou T;

X₁₁ é E, G, N ou Y; X₁₂ é A ou V; X₁₃ é A, D ou Q; X₁₄ é K ou S; X₁₅ é F ou V; X₁₆ é K ou Q; e X₁₇ é E ou G.

[0012] Em algumas dessas modalidades, a região V_H compreende uma CDR-H1 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 1-3 e 140-144; e/ou uma CDR-H2 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 4-6, 145-148 e 372-374.

[0013] Em algumas dessas modalidades, a região V_H compreende uma CDR-H1 contida dentro da sequência de aminoácidos da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533; e/ou uma CDR-H2 contida dentro da sequência de aminoácidos da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533.

[0014] Em algumas modalidades, são aqui fornecidos anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno que incluem uma CDR-H1 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 1-3 e 140-144 ou uma CDR-H1 contida dentro da sequência de aminoácidos da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533; uma CDR-H2 que compreende a sequência de aminoácido selecionada de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 4-6, 145-148 e 372-374 ou uma CDR-H2 contida dentro da sequência de aminoácidos da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533; e/ou uma CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 7-11, 149-157, 279-287 e 376-378 ou uma CDR-H3 contida dentro da sequência de aminoácidos da região V_H selecionada de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533.

[0015] Em algumas dessas modalidades, o anticorpo ou seu

fragmento de ligação ao antígeno inclui uma região V_H que compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 selecionada a partir de CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 1, 4 e 7, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 8, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 9, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 11, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 140, 145 e 149, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 141, 145 e 149, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 141, 145 e 150, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 142, 146 e 151, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 152, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 143, 147 e 153, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 144, 148 e 154, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 155, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 156, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 157, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3

que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 6 e 376, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 3, 372 e 376, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 376, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 377, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 373 e 152, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 378, respectivamente; ou CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 374 e 9, respectivamente.

[0016] Em algumas modalidades, são aqui fornecidos anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno, que compreende uma região V_H que compreende uma CDR-H1, uma CDR-H2 e uma CDR-H3, respectivamente, que compreendem a sequência de aminoácido de uma CDR-H1, uma CDR -H2 e uma CDR-H3 contida dentro da sequência de aminoácidos da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533.

[0017] Em algumas dessas modalidades, a região V_H compreende uma região de estrutura 1 (FR1), uma FR2, uma FR3 e/ou uma FR4 que compreende pelo menos 90% de identidade de sequência, respectivamente, para uma FR1, FR2, FR3 e/ou FR4 contida dentro da sequência de aminoácidos da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533. Em algumas modalidades, a região V_H contém uma sequência de região de estrutura 1 (FR1), FR2, FR3 e/ou FR4 que compreende pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência, respectivamente, para uma FR1, FR2, FR3

e/ou FR4 contida dentro da sequência de aminoácidos da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533. Em algumas modalidades, a região V_H compreende uma FR1, uma FR2, uma FR3 e/ou uma FR4, selecionada a partir de: uma FR1 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 59-63, 195-203 e 434-439; uma FR2 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 64-66 e 204-209; uma FR3 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 67-69, 210-216, 441 e 443; e/ou uma FR4 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 70-71, 217-220, 444 e 445.

[0018] Em algumas dessas modalidades, a região V_H compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533.

[0019] Em algumas dessas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno não compreende uma região variável de cadeia leve (V_L), não compreende uma região de determinação da complementaridade de cadeia leve (CDR-L1), CDR-L2 e/ou CDR-L3 e/ou é um anticorpo de domínio único (sdAb) que compreende apenas a região V_H. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é um sdAb que compreende apenas a região V_H.

[0020] Em algumas modalidades de qualquer um dos anticorpos ou fragmentos que contêm qualquer uma das sequências da região V_H acima, o anticorpo ou fragmento contém ainda uma região V_L. Em algumas dessas modalidades, a região V_L compreende pelo menos 90% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido da região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557, como em identidade de

sequência de pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% e 99% da sequência de aminoácidos da região V_L selecionada de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116- 127, 257-267, 534-550 e 552-557.

[0021] Em algumas de tais modalidades, a região V_L compreende uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 3 (CDR-L3) que compreende a sequência de aminoácido X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂, (SEQ ID N^o: 358), em que X₁ é A, C, G, H, I, Q ou S; X₂ é A, Q, S ou V; X₃ é S, W ou Y; X₄ é D, F, G, H ou Y; X₅ é D, G, M, R, S ou T; X₆ é A, G, H, L, R, S, T ou Y; X₇ é L, P, R, S ou nulo; X₈ é D, G, N, R, S, T ou nulo; X₉ é A, G, H, L, P ou nulo; X₁₀ é F, S ou nulo; X₁₁ é L, P, W ou Y; e X₁₂ é S, T ou V.

[0022] Em algumas de tais modalidades, a região V_L compreende uma CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 47-58, 184-194, 415-427 e 429-433, ou a CDR-L3 contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557.

[0023] Em algumas de tais modalidades, a região V_L compreende uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1) que compreende a sequência de aminoácido de X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ X₁₅ X₁₆ X₁₇ (SEQ ID N^o: 356), em que X₁ é G, K, R, S ou T; X₂ é A, G ou S; X₃ é G, N, S ou T; X₄ é G, K, N, Q, R ou S; X₅ é S ou nulo; X₆ é D, N, V ou nulo; X₇ é L, V ou nulo; X₈ é H, S, Y ou nulo; X₉ é S, T ou nulo; X₁₀ é S ou nulo; X₁₁ é D, G, I, N, S ou nulo; X₁₂ é D, E, G, K, I, N ou nulo; X₁₃ é F, G, K, N, R, S, Y ou nulo; X₁₄ é D, K, N, T ou nulo; X₁₅ é A, D, G, L, N, S, T ou Y; X₁₆ é L ou V; X₁₇ é A, H, N, Q ou S; e/ou uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 2 (CDR-L2) que compreende a sequência de aminoácido de X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇ (SEQ ID N^o: 357), em

que X_1 é A, D, E, N, S, V ou W; X_2 é A, D, N, S ou V; X_3 é A, D, H, I, N ou S; X_4 é D, K, N, Q, R ou T; X_5 é L, R ou V; X_6 é A, E, P ou Q; e X_7 é A, D, S ou T.

[0024] Em algumas de tais modalidades, a região V_L compreende uma CDR-L1 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 26-36, 174-178, 380-392 e 394-398; e/ou a CDR-L2 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 37-46, 179-183, 399-409 e 411-414.

[0025] Em algumas de tais modalidades, a região V_L compreende uma CDR-L1 contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557; e/ou a CDR-L2 contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557.

[0026] Em algumas de tais modalidades, a região V_L compreende uma CDR-L1 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 26-36, 174-178, 380-392 e 394-398; uma CDR-L2 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 37-46, 179-183, 399-409 e 411-414; e a CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 47-58, 184-194, 415-427 e 429-433.

[0027] Em algumas de tais modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo inclui uma região V_L que compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 selecionada a partir de: CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 26, 37 e 47, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 27, 38 e 48, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3

que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 28, 39 e 49, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 29, 40, e 50, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 30, 39, e 51, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 31, 41, e 52, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 32, 42, e 53, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 30, 39, e 54, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 33, 43, e 55, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 34, 44, e 56, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 35, 45, e 57, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 36, 46, e 58, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 184, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 185, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 186, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 187, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 175, 180 e 188, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a

sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 189, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 176, 181 e 190, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 177, 182 e 191, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 192, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 178, 183 e 193, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 178, 183 e 194, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 30, 399 e 415, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 380, 400 e 416, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 33, 43 e 421, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 381, 401 e 417, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 382, 402 e 418, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 383, 403 e 419, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 384, 39, e 54, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 385, 180, e 58, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 175, 180 e 188, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a

sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 386, 404 e 420, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 387, 405 e 422, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 388, 406 e 423, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 388, 407 e 424, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 389, 408 e 425, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 390, 183 e 193, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 391, 409 e 426, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 392, 40 e 427, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 394, 39 e 429, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 395, 411 e 430, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 396, 412 e 431, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 396, 412, e 58, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 397, 413 e 432, respectivamente; ou as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 398, 414 e 433, respectivamente.

[0028] Em algumas de tais modalidades, a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente, contidas dentro da

sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557.

[0029] Em algumas de tais modalidades, a região V_L compreende a região de estrutura 1 (FR1), FR2, FR3 e/ou FR4 que compreende pelo menos 90% de identidade de sequência, respectivamente, para a FR1, FR2, FR3, e/ou FR4 da sequência de aminoácido contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557. Em algumas modalidades, a região V_L compreende a região de estrutura 1 (FR1), FR2, FR3 e/ou FR4 sequência que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% de identidade de sequência, respectivamente, para a FR1, FR2, FR3, e/ou FR4 da sequência de aminoácido contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557. Em algumas modalidades, a região V_H compreende a FR1, uma FR2, uma FR3, e/ou uma FR4, selecionada a partir de uma FR1 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 72-82, 221-227, 446-459 e 461-466; uma FR2 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 83-92, 228-232, 467-477 e 479-482; uma FR3 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 93-101, 233-242, 483-495 e 497-501; e/ou uma FR4 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 102-109, 243-246, 502-506 e 508.

[0030] Em algumas de tais modalidades, a região V_L compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557.

[0031] São aqui fornecidos anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos que compreendem CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, respectivamente, que compreendem as sequências de aminoácido de sequências de CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533; e/ou CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente, que compreendem as sequências de aminoácido de sequências de CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557.

[0032] São aqui fornecidos anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, em que o referido anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada (V_H) que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533; e uma região variável de cadeia leve (V_L) que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido da região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557.

[0033] Em algumas das modalidades, o referido anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região V_H que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110, 256 e 519; e uma região V_L que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a

sequência de aminoácido da região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 47, 51, 194 e 416. Em algumas das modalidades, o referido anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região V_H que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido de região V_H de SEQ ID N^o: 115; e uma região V_L que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido de região V_L de SEQ ID N^o: 536.

[0034] São aqui fornecidos anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, que compreende: uma região variável de cadeia pesada (V_H) que compreende uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1), CDR-H2 e CDR-H3, em que: a CDR-H1 compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 1-3 e 140-144; a CDR-H2 compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 4-6, 145-148 e 372-374; e a CDR-H3 compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 7-11, 149-157, 279-287 e 376-378; e uma região variável de cadeia leve (V_L) que compreende uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-L1), CDR-L2 e CDR-L3, em que: a CDR-L1 compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 26-36, 174-178, 380-392 e 394-398; a CDR-L2 compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 37-46, 179-183, 399-409 e 411-414; e a CDR-L3 compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 47-58, 184-194, 415-427 e 429-433.

[0035] Em algumas das modalidades, a CDR-H1 compreende a

sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 1 e 2; a CDR-H2 compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 4 e 5; e a CDR-H3 compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 7 e 157; e a CDR-L1 compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 26, 30, 178 e 380; a CDR-L2 compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 37, 39, 183 ou 400; e a CDR-L3 compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 47, 51, 194 e 416. Em algumas das modalidades, a CDR-H1 compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 2; a CDR-H2 compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 5; e a CDR-H3 compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 10; e a CDR-L1 compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 33; a CDR-L2 compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 43; e a CDR-L3 compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 421.

[0036] São aqui fornecidos anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, que compreendem uma região variável de cadeia pesada (V_H) e uma região variável de cadeia leve (V_L), em que: a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 26, 37 e 47, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 8, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 27, 38 e 48, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de

aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 28, 39 e 49, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 29, 40, e 50, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 30, 39, e 51, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 31, 41, e 52, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 32, 42, e 53, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 30, 39, e 54, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 9, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 33, 43, e 55, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-

H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 34, 44, e 56, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 11, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 35, 45, e 57, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 36, 46, e 58, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 140, 145 e 149, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 184, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 141, 145 e 149, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 185, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 141, 145 e 150, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 186, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 142, 146 e 151, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 187,

respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 152, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 175, 180 e 188, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 143, 147 e 153, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 189, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 144, 148 e 154, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 176, 181 e 190, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 155, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 177, 182 e 191, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 156, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 192, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 157, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 178, 183 e 193, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 157, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que

compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 178, 183 e 194, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 6 e 376, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 30, 399 e 415, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 380, 400 e 416, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 33, 43 e 421, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 155, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 177, 182 e 191, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 3, 372 e 376, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 381, 401 e 417, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 376, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 382, 402 e 418, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 377, respectivamente,

e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 383, 403 e 419, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 384, 39, e 54, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 385, 180, e 58, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 373 e 152, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 175, 180 e 188, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 11, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 386, 404 e 420, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 378, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 33, 43 e 421, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 9, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 387, 405 e 422, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a

sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 9, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 388, 406 e 423, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 9, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 388, 407 e 424, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 376, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 389, 408 e 425, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 157, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 390, 183 e 193, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 374, e 9, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 391, 409 e 426, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 392, 40 e 427, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 394, 39 e 429, respectivamente; a região

V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 395, 411 e 430, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 28, 39 e 49, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 396, 412 e 431, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 396, 412, e 58, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 397, 413 e 432, respectivamente; ou a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 398, 414 e 433, respectivamente.

[0037] Em algumas das modalidades, a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L

compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 26, 37 e 47, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 30, 39, e 51, respectivamente; a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 157, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 178, 183 e 194, respectivamente; ou a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 380, 400 e 416, respectivamente. Em algumas das modalidades, a região V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10, respectivamente, e a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 33, 43 e 421, respectivamente.

[0038] São aqui fornecidos anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, que compreende: uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1), CDR-H2 e CDR-H3, respectivamente, que compreendem as sequências de aminoácido de CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533; e/ou uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1), CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente, que

compreende as sequências de aminoácido de CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557.

[0039] Em algumas das modalidades, as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, respectivamente, compreendem as sequências de aminoácido de CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110, 256 e 519; e uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1), CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente, que compreende as sequências de aminoácido de CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116, 120, 267 e 535.

[0040] Em algumas das modalidades, as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, respectivamente, compreendem as sequências de aminoácido de CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N^o: 115; e uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1), CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente, que compreende as sequências de aminoácido de CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N^o: 536.

[0041] São aqui fornecidos anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, que compreendem uma região variável de cadeia pesada (V_H) e uma região variável de cadeia leve (V_L), em que: a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N^o: 110, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N^o: 116; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3

contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 111, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 117; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 110, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 118; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 110, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 119; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 110, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 120; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 110, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 121; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 110, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 122; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 110, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 123; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 112, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3

contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID Nº: 124; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID Nº: 113, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID Nº: 125; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID Nº: 114, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID Nº: 126; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID Nº: 115, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID Nº: 127; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID Nº: 247, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID Nº: 257; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID Nº: 248, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID Nº: 258; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID Nº: 249, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID Nº: 259; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID Nº: 250, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID Nº: 260; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3

contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 251, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 261; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 252, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 262; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 253, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 263; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 254, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 264; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 255, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 265; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 256, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 266; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 256, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 267; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 518, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3

contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID Nº: 534; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID Nº: 519, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID Nº: 535; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID Nº: 115, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID Nº: 536; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID Nº: 520, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID Nº: 264; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID Nº: 521, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID Nº: 537; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID Nº: 522, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID Nº: 538; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID Nº: 523, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID Nº: 539; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID Nº: 519, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID Nº: 540; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3

contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 524, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 541; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 525, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 261; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 526, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 542; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 527, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 543; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 528, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 544; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 529, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 545; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 528, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 546; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 522, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3

contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID Nº: 547; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID Nº: 256, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID Nº: 548; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID Nº: 530, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID Nº: 549; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID Nº: 531, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID Nº: 550; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID Nº: 519, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID Nº: 552; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID Nº: 110, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID Nº: 553; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID Nº: 110, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID Nº: 118; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID Nº: 533, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID Nº: 554; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3

contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 115, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 555; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 524, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 556; ou a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 519, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 557, respectivamente.

[0042] Em algumas das modalidades, a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 110, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 116; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 110, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 120; a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 256, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 267; ou a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 519, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 535. Em algumas das modalidades, a região V_H é ou compreende as CDR-

H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N^o: 115, e a região V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N^o: 536, respectivamente.

[0043] São aqui fornecidos anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos que compreendem uma região V_H e uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 116, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 111 e 117, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 118, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 119, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 120, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 121, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 122, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 123, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 112 e 124, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}:

113 e 125, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 114 e 126, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 115 e 127, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 247 e 257, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 248 e 258, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 249 e 259, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 250 e 260, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 251 e 261, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 252 e 262, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 253 e 263, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 254 e 264, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 255 e 265, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}:

256 e 266, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 256 e 267, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 518 e 534, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 519 e 535, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 115 e 536, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 520 e 264, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 521 e 537, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 522 e 538, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 523 e 539, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 519 e 540, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 524 e 541, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 525 e 261, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}:

526 e 542, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 527 e 543, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 528 e 544, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 529 e 545, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 528 e 546, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 522 e 547, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 256 e 548, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 530 e 549, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 531 e 550, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 519 e 552, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 553, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 118, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}:

533 e 554, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 115 e 555, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 524 e 556, respectivamente; ou uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 519 e 557, respectivamente.

[0044] Em algumas das modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 116, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 120, respectivamente; uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 256 e 267, respectivamente; ou uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 519 e 535, respectivamente. Em algumas das modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 115 e 536, respectivamente.

[0045] Em algumas modalidades, anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos compreende uma sequência de região V_H que é pelo menos ou cerca de 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% idêntica a uma tal SEQ ID N^o e/ou uma sequência de região V_L que é pelo menos ou cerca de 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% idêntica a uma tal SEQ ID N^o.

[0046] Em algumas modalidades, as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 116, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 111 e 117, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 118, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 119, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 120, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 121, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 122, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 123, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 112 e 124, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 113 e 125, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 114 e 126, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 115 e 127, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 247 e 257, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 248 e 258, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 249 e 259, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 250 e 260, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 251 e 261, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 252 e 262, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}:

253 e 263, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 254 e 264, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 255 e 265, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 256 e 266, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 256 e 267, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 518 e 534, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 519 e 535, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 115 e 536, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 520 e 264, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 521 e 537, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 522 e 538, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 523 e 539, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 519 e 540, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 524 e 541, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 525 e 261, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 526 e 542, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 527 e 543, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 528 e 544, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 529 e 545, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 528 e

546, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 522 e 547, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 256 e 548, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 530 e 549, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 531 e 550, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 519 e 552, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 553, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 118, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 533 e 554, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 115 e 555, respectivamente; as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 524 e 556, respectivamente; ou as regiões V_H e V_L compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 519 e 557, respectivamente.

[0047] Em algumas das modalidades, as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 116, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 120, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 256 e 267, respectivamente; ou as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 519 e 535, respectivamente. Em algumas das modalidades, as regiões V_H e V_L do

anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 115 e 536, respectivamente.

[0048] Em algumas dessas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno se liga especificamente a uma proteína de BCMA. Em algumas modalidades, a proteína de BCMA é uma proteína de BCMA humano, uma proteína de BCMA de camundongo ou uma proteína de BCMA de primata não humano. Em algumas modalidades, a proteína de BCMA é uma proteína humana BCMA. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno se liga ainda mais especificamente a um BCMA de camundongo ou a um BCMA de primata não humano. Em algumas modalidades, a proteína de BCMA humano compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID N^o: 367 ou 368.

[0049] Em algumas dessas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno tem uma afinidade de ligação para uma proteína de BCMA com uma EC₅₀ que é de ou de cerca de 0,1 nM a 400 nM, de ou de cerca de 0,5 nM a 200 nM, de ou de cerca de 1 nM a 100 nM, ou de ou de cerca de 2 nM a 50 nM; ou o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno tem uma afinidade de ligação para uma proteína de BCMA com uma EC₅₀ que é menor ou menor que cerca de 400 nM, menor que ou menor que cerca de 300 nM, menor que ou menor que cerca de 200 nM, menor que ou menor que cerca de 100 nM, menor que ou menor que cerca de 50 nM, menor que ou menor que cerca de 25 nM ou menor que ou menor que cerca de 5 nM.

[0050] Em algumas dessas modalidades, a afinidade de ligação do referido anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno para uma proteína de BCMA humano é pelo menos tão alta ou substancialmente tão alta quanto a afinidade de ligação de um anticorpo que

compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 328, 329, 585 e/ou 586 para o BCMA humano. Em algumas dessas modalidades, o referido anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compete pela ligação a uma proteína de BCMA humano com um anticorpo que compreende a sequência de aminoácido das SEQ ID N^{os}: 328, 329, 585 e/ou 586. Em algumas dessas modalidades, o referido anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno se liga especificamente ao mesmo epítopo ou de sobreposição de uma proteína de BCMA humano como um anticorpo que compreende a sequência de aminoácido das SEQ ID N^{os}: 328, 329, 585 e/ou 586.

[0051] Em algumas dessas modalidades, o referido anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno não compete pela ligação a uma proteína de BCMA humano com um anticorpo que compreende a sequência de aminoácido das SEQ ID N^{os}: 328, 329, 585 e/ou 586. Em algumas das qualquer uma dessas modalidades, o referido anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno se liga especificamente a um epítopo diferente de uma proteína de BCMA humano como um anticorpo que compreende a sequência de aminoácido das SEQ ID N^{os}: 328, 329, 585 e/ou 586. Em algumas dessas modalidades, o referido anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno inibe a ligação de um anticorpo que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 328, 329, 585 e/ou 586 a uma proteína de BCMA humano em maior ou maior que cerca de 80% ou maior que ou maior que cerca de 90%. Em algumas dessas modalidades, a referida proteína de BCMA humano compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID N^o: 367 ou 368.

[0052] Em algumas dessas modalidades, o anticorpo não compreende as sequências de CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 e/ou CDR-L3 com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade com as sequências de

CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 e/ou CDR-L1, CDR-L2, CDR-L2, CDR-L3 contidas dentro de um anticorpo que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 328, 329, 585 e/ou 586. Em algumas dessas modalidades, o anticorpo não compreende sequências de CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 e/ou CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 contidas em um anticorpo que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 328 e/ou um anticorpo que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 329 e/ou um anticorpo que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 585 e/ou um anticorpo que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 586. Em algumas dessas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é humano.

[0053] São fornecidos aqui anticorpos humanos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno que se ligam especificamente ao mesmo epítopo ou de sobreposição de uma proteína de BCMA, que opcionalmente é BCMA humano, como o epítopo especificamente ligado por um anticorpo de referência, em que o anticorpo de referência é o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno ou um anticorpo que compreende a sequência de aminoácido das SEQ ID N^{os}: 328, 329, 585 e/ou 586, o referido anticorpo humano ou fragmento de ligação ao antígeno que compreende CDRs das cadeias pesada e leve que são distintas das CDRs de cadeias pesada e leve contidas no anticorpo que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 328, 329, 585 e/ou 586.

[0054] São fornecidos aqui anticorpos humanos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno que se ligam especificamente ao BCMA e competem pela ligação ao BCMA com um anticorpo de referência, cujo BCMA é opcionalmente BCMA humano, em que o anticorpo de referência é o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno ou um anticorpo que compreende a sequência de aminoácido

de SEQ ID N^{os}: 328, 329, 585 e/ou 586, o referido anticorpo humano ou fragmento de ligação ao antígeno que compreende CDRs de cadeia pesada e leve que são distintas das CDRs de cadeia pesada e leve contidas no anticorpo que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 328, 329, 585 e/ou 586.

[0055] Em algumas dessas modalidades, o anticorpo humano ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região V_H, a referida região V_H que compreende uma porção com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácido codificada por um segmento V de cadeia pesada humana de nucleotídeo de linha germinativa, uma porção com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácido codificada por um segmento D de cadeia pesada humana de nucleotídeo de linha germinativa e/ou uma porção com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácido codificada por um segmento J de cadeia pesada humana do nucleotídeo de linha germinativa; e/ou o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região V_L, a referida região V_L que compreende uma porção com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácido codificada por um segmento V da cadeia kappa ou lambda humana de nucleotídeo de linha germinativa e/ou uma porção com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácido codificada por um segmento J de cadeia kappa ou lambda humana de nucleotídeo de linha germinativa.

[0056] Em algumas dessas modalidades, o anticorpo humano ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma CDR-H1 e/ou CDR-H2 que compreende uma sequência 100% idêntica ou com não

mais que uma diferença de aminoácido em comparação a uma sequência de aminoácido de uma CDR-H1 e/ou CDR-H2, respectivamente, dentro de uma sequência codificada por um segmento V de cadeia pesada humana de nucleotídeo de linha germinativa; e/ou contém uma CDR-L1 e/ou CDR-L2 que compreende uma sequência 100% idêntica ou com não mais que uma diferença de aminoácido em comparação a uma sequência de aminoácido de uma CDR-L1 e/ou CDR-L2, respectivamente, dentro de uma sequência codificada por um segmento v de cadeia capa ou lambda humana de nucleotídeo de linha germinativa.

[0057] Em algumas dessas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é recombinante. Em algumas dessas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é monoclonal. Em algumas dessas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é um fragmento de ligação ao antígeno. Em algumas dessas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é um fragmento de cadeia única.

[0058] Em algumas dessas modalidades, o anticorpo é um fragmento que compreende regiões V_H e V_L unidas por um ligante flexível. Em algumas dessas modalidades, o fragmento compreende um scFv. Em algumas modalidades, o scFv compreende um ligante que compreende a sequência de aminoácido GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID N°: 361). Em algumas modalidades, o scFv compreende a sequência de aminoácido selecionada de qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 128-139, 268-278, 558-576 e 578-583, ou uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido selecionada de qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 128-139, 268-278, 558- 576 e 578-583.

[0059] Em algumas modalidades, o scFv compreende a sequência

de aminoácido selecionada de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 128, 132, 278 e 502, ou uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido selecionada de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 128, 132, 278 e 502. Em algumas modalidades, o scFv compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 560, ou uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^o: 560.

[0060] Em algumas modalidades, o receptor inclui um domínio de ligação ao antígeno que se liga ao mesmo ou substancialmente o mesmo epítipo no BCMA, ou compete pela ligação ao BCMA com qualquer um dos anticorpos e fragmentos ou anticorpos com as combinações fornecidas de V_H/V_L ou sequências de CDR, aqui descritas, incluindo em qualquer uma das modalidades anteriores. Em algumas modalidades, o domínio de ligação reconhece um epítipo que compreende uma porção de uma ou mais sequências de aminoácidos dentro de um polipeptídeo BCMA. Em alguns aspectos, uma ou mais sequências de aminoácidos são ou compreendem: MLMAG (SEQ ID N^o: 616), YFDSL (SEQ ID N^o: 618) e QLRCSSNTPPL (SEQ ID N^o: 619). Em alguns aspectos, uma ou mais sequências de aminoácidos são ou compreendem: MLMAG (SEQ ID N^o: 616), YFDSLL (SEQ ID N^o: 620) e QLRCSSNTPPL (SEQ ID N^o: 619). Em alguns aspectos, uma ou mais sequências de aminoácidos são ou compreendem: MLMAG (SEQ ID N^o: 616), QNEYFDSLL (SEQ ID N^o: 617) e QLRCSSNTPPL (SEQ ID N^o: 619). Em alguns aspectos, essas uma ou mais sequências de aminoácidos são ou compreendem: QNEYF (SEQ ID N^o: 613), CIPCQL (SEQ ID N^o: 614) e CQRYC (SEQ ID N^o: 615). Em alguns aspectos, essas uma ou mais sequências de

aminoácidos são ou compreendem: CSQNEYF (mencionada na SEQ ID N°: 611) e LLHACIPCQLR (mencionada na SEQ ID N°: 612).

[0061] Também é aqui fornecida uma proteína de superfície celular de cadeia única que compreende qualquer um dos fragmentos de anticorpo de cadeia única aqui fornecidos. Em algumas modalidades, a proteína da superfície celular de cadeia única contém qualquer um dos anticorpos de domínio único fornecidos.

[0062] É fornecida uma proteína de superfície celular de cadeia única que compreende a sequência de aminoácido de scFv selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 128-139, 268-278, 558-576 e 578-583 ou que compreende a sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 110-115, 247-256, 518-531 e 533. Também são fornecidas aqui proteínas de superfície celular de cadeia única que compreende a sequência de aminoácido de scFv selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 128-139, 268-278, 558-576 e 578-583. Em algumas dessas modalidades, o scFv compreende a sequência de aminoácido selecionada de qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 128, 132, 278 e 502. Em algumas dessas modalidades, o scFv compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N°: 560

[0063] Em algumas dessas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende ainda pelo menos uma porção de uma região constante de imunoglobulina. Em algumas modalidades, a porção de uma região constante de imunoglobulina compreende pelo menos uma porção da região de articulação. Em algumas modalidades, a porção de uma região constante de imunoglobulina compreende uma região de Fc. Em algumas modalidades, a região de Fc é uma região de Fc de uma IgG humana.

[0064] Também é fornecido um conjugado que compreende qualquer um dos anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno

fornecidos e uma molécula ou porção heteróloga. Também é fornecido um conjugado contendo qualquer uma das proteínas de superfície celular de cadeia única fornecidas.

[0065] Também é fornecido um receptor de antígeno quimérico (CAR) incluindo uma porção extracelular contendo qualquer um dos anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno fornecidos e um domínio de sinalização intracelular. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende um domínio V_H apenas (por exemplo, um sdAb) ou um scFv, e o domínio de sinalização intracelular compreende um ITAM. Em algumas modalidades, o domínio de sinalização intracelular compreende um domínio de sinalização de uma cadeia zeta de uma cadeia de CD3-zeta (CD3 ζ), opcionalmente uma CD3 ζ humana ou uma porção de sinalização.

[0066] Em algumas dessas modalidades, o CAR compreende ainda um domínio de transmembrana ligando o domínio extracelular, e o domínio de sinalização intracelular. Em algumas modalidades, o domínio de transmembrana compreende uma porção de transmembrana de uma molécula coestimuladora, como uma molécula coestimuladora de células T, por exemplo, CD28 e/ou 4-1BB, opcionalmente uma CD28 humana. Em algumas modalidades, a molécula coestimuladora de células T é CD28 ou 4-1BB. Em algumas modalidades, o domínio de sinalização intracelular também inclui um domínio intracelular de uma molécula coestimuladora de células T. Em alguns aspectos, a molécula coestimuladora de células T é CD28 ou 4-1BB. Em algumas modalidades, o domínio de sinalização coestimulador compreende um domínio de sinalização intracelular de uma 4-1BB, opcionalmente uma 4-1BB humana.

[0067] Em algumas modalidades de qualquer um dos CARs fornecidos, o CAR contém um anticorpo ou fragmento de ligação ao

antígeno do mesmo, conforme aqui fornecido, um domínio de transmembrana que é uma porção de CD28 ou uma variante da mesma e um domínio de sinalização intracelular contendo uma porção de sinalização de CD28 ou sua variante funcional e uma porção de sinalização de CD3 zeta ou sua variante funcional. Em algumas dessas modalidades, o CAR inclui ainda um espaçador contendo uma articulação de Ig, por exemplo, uma articulação de IgG4, como um espaçador apenas de articulação. Em algumas dessas modalidades, o CAR inclui ainda uma sequência de EGFR truncada. Em algumas dessas modalidades, o CAR inclui ainda uma sequência sinal de Ig capa e/ou uma sequência sinal de CD33.

[0068] Em algumas modalidades de qualquer um dos CARs fornecidos, o CAR contém um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, conforme aqui fornecido, um domínio de transmembrana que é uma porção de CD28 ou sua variante e um domínio de sinalização intracelular contendo uma porção de sinalização de uma 4-1BB ou sua variante funcional e uma porção de sinalização de CD3 zeta ou sua variante funcional. Em algumas dessas modalidades, o CAR inclui ainda um espaçador contendo uma articulação de Ig, por exemplo, uma articulação de IgG4, como um espaçador apenas de articulação. Em algumas dessas modalidades, o CAR inclui ainda uma sequência de EGFR truncada. Em algumas dessas modalidades, o CAR inclui ainda uma sequência sinal de Ig capa e/ou uma sequência sinal de CD33.

[0069] São ainda aqui fornecidos ácidos nucleicos que codificam qualquer um dos anticorpos fornecidos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno, qualquer uma das proteínas de superfície celular de cadeia única fornecidas, qualquer um dos conjugados fornecidos ou qualquer um dos CARs fornecidos. Em algumas modalidades, o ácido nucleico codifica ainda uma sequência sinal de GM-CSF, uma

sequência sinal de CD8, uma sequência sinal de capa de Ig ou uma sequência sinal de CD33.

[0070] Também são fornecidos vetores que compreende um ácido nucleico aqui fornecido. Em algumas modalidades, o vetor é um vetor de expressão. Em algumas dessas modalidades, o vetor é um vetor viral. Em algumas dessas modalidades, o vetor é um vetor retroviral. Em algumas dessas modalidades, o vetor viral é um vetor lentiviral. Em algumas dessas modalidades, o vetor lentiviral é derivado do HIV-1.

[0071] São fornecidas aqui células que contêm qualquer um dos anticorpos fornecidos suas proteínas, qualquer uma das proteínas de superfície celular de cadeia única fornecidas, qualquer um dos conjugados fornecidos ou qualquer um dos CARs fornecidos. Em algumas modalidades, a célula é uma célula modificada que expressa um receptor (por exemplo, um receptor de antígeno quimérico) que compreende qualquer um dos anticorpos fornecidos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno, qualquer uma das proteínas de superfície celular de cadeia única fornecidas, qualquer um dos conjugados fornecidos, ou qualquer um dos CARs fornecidos. Em algumas modalidades, a célula ou célula modificada é uma célula T. Também são fornecidas células modificadas que compreendem um vetor aqui fornecido.

[0072] São fornecidas composições ou composições farmacêuticas que compreende qualquer um dos anticorpos fornecidos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno, qualquer uma das proteínas de superfície celular de cadeia única fornecidas, qualquer um dos conjugados fornecidos, qualquer um dos CARs fornecidos ou qualquer uma das células fornecidas. Em algumas modalidades, a composição ou composição farmacêutica contém um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[0073] Também são aqui fornecidos métodos de tratamento que incluem a administração de qualquer uma ou mais das composições ou composições farmacêuticas fornecidas a um indivíduo com uma doença ou distúrbio associado ao BCMA. São fornecidos métodos de tratamento que incluem a administração de qualquer um dos anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno fornecidos, qualquer uma das proteínas da superfície celular de cadeia única fornecidas, qualquer um dos conjugados fornecidos, qualquer um dos CARs ou qualquer uma das células fornecidas (por exemplo, célula T modificada) a um indivíduo com uma doença ou distúrbio associado ao BCMA.

[0074] São aqui fornecidas quaisquer composições ou composições farmacêuticas fornecidas para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio associado ao BCMA. É fornecida a utilização de qualquer uma das composições ou composições farmacêuticas fornecidas para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou distúrbio associado ao BCMA. Também são aqui fornecidos o uso de qualquer uma das composições ou composições farmacêuticas aqui descritas para o tratamento de uma doença ou distúrbio associado ao BCMA. Em algumas modalidades, uma composição ou composição farmacêutica aqui fornecida compreende qualquer um dos anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno fornecidos, qualquer uma das proteínas da superfície celular de cadeia única fornecidas, qualquer um dos conjugados fornecidos, qualquer um dos CARs ou qualquer um dos CARs fornecidos células (por exemplo, célula T modificada).

[0075] Em algumas dessas modalidades, a doença ou distúrbio associado ao BCMA está associado à expressão do BCMA. Em algumas dessas modalidades, a doença ou distúrbio associado ao BCMA é um distúrbio relacionado à célula B. Em algumas dessas

modalidades, a doença ou distúrbio associado ao BCMA é uma doença ou distúrbio autoimune. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio autoimune é lúpus eritematoso sistêmico (LES), nefrite do lúpus, doença inflamatória intestinal, artrite reumatoide (por exemplo, artrite reumatoide juvenil), vasculite associada a ANCA, púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), trombocitopenia trombótica (ITP)), trombocitopenia autoimune, doença de Chagas, doença de Grave, granulomatose de Wegener, poliarterite nodosa, síndrome de Sjogren, pênfigo vulgar, esclerodermia, esclerodermia, esclerose múltipla, psoríase, nefropatia por IgA, polineuropatias por IgM, vasculite, diabetes melito, síndrome de Reynaud, síndrome antifosfolípídeo, doença de Goodpasture, doença de Kawasaki, anemia hemolítica autoimune, miastenia grave ou glomerulonefrite progressiva.

[0076] Em algumas dessas modalidades, a doença ou distúrbio associado ao BCMA é um câncer. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer de expressão de BCMA. Em algumas modalidades, o câncer é uma malignidade de células B. Em qualquer uma dessas modalidades, o câncer é um linfoma, uma leucemia ou uma malignidade de células plasmáticas. Em algumas modalidades, o linfoma é linfoma de Burkitt (por exemplo, linfoma endêmico de Burkitt ou linfoma esporádico de Burkitt), linfoma não Hodgkin (NHL), linfoma de Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma folicular, linfoma de células não clivadas pequenas, linfoma do tecido linfático associado à mucosa (MALT), linfoma da zona marginal, linfoma esplênico, linfoma de célula B monocitoide nodal, linfoma imunoblástico, linfoma de células grandes, linfoma difuso de células mistas, linfoma angiocêntrico de células B pulmonares, linfoma linfocítico pequeno, linfoma de células B mediastinal primário, linfoma linfoplasmocítico (LPL) ou linfoma de células de revestimento (MCL). Em algumas modalidades, a leucemia é leucemia linfocítica crônica

(CLL), leucemia de células plasmáticas ou leucemia linfocítica aguda (ALL). Em algumas modalidades, a malignidade das células plasmáticas é o mieloma múltiplo (por exemplo, mieloma múltiplo não secretório, mieloma múltiplo latente) ou plasmacitoma. Em algumas das modalidades aqui, a doença ou distúrbio associado ao BCMA é um ou mais glioblastoma, granulomatose linfomatoide, distúrbio linfoproliferativo pós-transplante, distúrbio imunorregulador, doença da cadeia pesada, amiloidose primária ou associada a imunócitos e gamopatia monoclonal de significado indeterminado.

[0077] Deve ser entendido que uma, algumas, ou todas as propriedades das várias modalidades aqui descritas podem ser combinadas para formar outras modalidades da presente invenção. Estes e outros aspectos da invenção tornar-se-ão evidentes para alguém versado na técnica. Estas e outras modalidades da invenção são ainda descritas pela descrição detalhada a seguir.

Descrição Detalhada

[0078] São fornecidas moléculas de ligação ao BCMA, incluindo anticorpos (incluindo fragmentos de anticorpo de ligação ao antígeno, como regiões de cadeia pesada variável (V_H) e fragmentos de cadeia única, incluindo scFvs) e receptores recombinantes, incluindo receptores quiméricos e proteínas da superfície celular de cadeia única contendo esses anticorpos e fragmentos de ligação ao antígeno, ácidos nucleicos que codificam esses anticorpos e fragmentos e receptores de ligação ao antígeno, e células, como células recombinantes ou modificadas para expressar e produzir esses anticorpos e fragmentos ou receptores de ligação ao antígeno. Também são fornecidos métodos para preparar e usar os anticorpos e fragmentos de ligação ao antígeno, bem como células (por exemplo, células modificadas) que expressam ou contêm os anticorpos e fragmentos ou receptores de ligação ao antígeno. Também são

fornecidas composições, incluindo composições farmacêuticas, contendo tais anticorpos, fragmentos de ligação ao antígeno, receptores ou células. Em alguns aspectos, as composições, anticorpos, fragmentos de ligação ao antígeno, receptores ou células fornecidos podem ser usados em conexão com uma terapia ou um método de tratamento.

[0079] Todas as publicações, incluindo documentos de patentes, artigos científicos e bancos de dados, mencionados neste pedido, são incorporados por referência em sua totalidade para todos os fins, na mesma extensão que se cada publicação individual fosse incorporada individualmente por referência. Se uma definição mencionada aqui for contrária ou inconsistente com uma definição mencionada nas patentes, pedidos, pedidos publicados e outras publicações que são aqui incorporadas por referência, a definição aqui estabelecida prevalece sobre a definição aqui incorporada por referência.

[0080] O cabeçalho da seção aqui utilizado é apenas para fins organizacionais e não deve ser interpretado como limitante do assunto descrito.

I. MOLÉCULAS DE LIGAÇÃO AO BCMA

[0081] São fornecidos em alguns aspectos moléculas de ligação ao BCMA, como polipeptídeos de ligação ao BCMA. Tais moléculas de ligação incluem anticorpos (incluindo fragmentos de ligação ao antígeno) que se ligam especificamente às proteínas de BCMA, como uma proteína de BCMA humano. Também entre as moléculas de ligação estão polipeptídeos contendo tais anticorpos, incluindo proteínas da superfície celular de cadeia única, por exemplo, receptores recombinantes, como receptores de antígeno quimérico (CARs), contendo esses anticorpos.

A. Anticorpos de BCMA

[0082] São fornecidos anticorpos anti-BCMA, incluindo fragmentos

funcionais de ligação ao antígeno. Em algumas modalidades, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno incluem aqueles que são anticorpos de domínio único, contendo uma região variável de cadeia pesada (V_H) que, sem emparelhamento com um sítio de ligação ao antígeno de cadeia leve (por exemplo, região variável de cadeia leve (V_L)) e/ou sem nenhum domínio de anticorpo ou sítio de ligação adicional, são capazes de se ligar especificamente ao BCMA. Também entre os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno estão os anticorpos de múltiplos domínios, como os que contêm os domínios V_H e V_L , compreendidos no domínio V_H ou no sítio de ligação ao antígeno do anticorpo de domínio único. Em algumas modalidades, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno incluem uma região variável de cadeia pesada e uma região variável da cadeia leve, como scFvs. Os anticorpos incluem anticorpos que se ligam especificamente ao BCMA, por exemplo, BCMA humano. Entre os anticorpos anti-BCMA fornecidos estão os anticorpos humanos. Os anticorpos incluem anticorpos isolados. Também são fornecidas moléculas de ligação ao BCMA contendo tais anticorpos, por exemplo, proteínas de cadeia única, proteínas de fusão e/ou receptores recombinantes, como receptores quiméricos, incluindo receptores de antígeno. As moléculas de ligação ao BCMA incluem moléculas isoladas.

[0083] O termo "anticorpo" aqui é usado no sentido mais amplo e inclui anticorpos policlonais e monoclonais, incluindo anticorpos intactos e fragmentos de anticorpos funcionais (ligação ao antígeno), incluindo fragmentos de ligação ao antígeno (Fab), fragmentos $F(ab')_2$, fragmentos Fab', fragmentos de Fv, fragmentos de IgG recombinante (rIgG), regiões variáveis de cadeia pesada (V_H) capazes de se ligar especificamente ao antígeno, fragmentos de anticorpos de cadeia única, incluindo fragmentos variáveis de cadeia única (scFv) e anticorpos de domínio único (por exemplo, sdAb, fragmentos de sdFv,

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

[0084] Os termos "região de determinação de complementaridade" e "CDR", sinônimo de "região hipervariável" ou "HVR", são conhecidos na técnica por se referirem as sequências não contíguas de aminoácidos nas regiões variáveis de anticorpos, que conferem especificidade ao antígeno e/ou afinidade de ligação. Em geral, existem três CDRs em cada região variável de cadeia pesada (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) e três CDRs em cada região variável de cadeia leve (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3). "Regiões de estrutura" e "FR" são conhecidas na técnica por se referirem às porções não CDR das regiões variáveis das cadeias pesada e leve. Em geral, existem quatro FRs em cada região variável de cadeia pesada de tamanho natural (FR-H1, FR-H2, FR-H3 e FR-H4) e quatro FRs em cada região variável de cadeia leve de tamanho natural (FR-L1, FR-L2, FR-L3 e FR-L4).

[0085] Os limites precisos da sequência de aminoácidos de uma determinada CDR ou FR podem ser facilmente determinados usando qualquer um de vários esquemas bem conhecidos, incluindo os descritos por Kabat *et al.* (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5a. Ed. Public Health Service, National

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

[0086] Os limites de uma determinada CDR ou FR podem variar dependendo do esquema usado para identificação. Por exemplo, o esquema de Kabat é baseado em alinhamentos estruturais, enquanto o esquema de Chothia é baseado em informações estruturais. A numeração para os esquemas de Kabat e Chothia baseia-se nos comprimentos de sequência da região de anticorpo mais comuns, com inserções acomodadas por letras de inserção, por exemplo, "30a" e exclusões em alguns anticorpos. Os dois esquemas colocam determinadas inserções e exclusões ("indels") em posições diferentes, resultando em numeração diferencial. O esquema de contato é baseado na análise de estruturas cristalinas complexas e é semelhante em muitos aspectos ao esquema de numeração de Chothia. O esquema de AbM é um compromisso entre as definições de Kabat e Chothia, com base no usado pelo software de modelagem de anticorpos AbM da Oxford Molecular.

[0087] A **Tabela 1**, abaixo, lista limites de posição exemplares das CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 e CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, conforme identificados pelos esquemas de Kabat, Chothia, AbM e Contact, respectivamente. Para CDR-H1, a numeração de resíduos é listada usando os esquemas de numeração de Kabat e Chothia. FRs estão localizadas entre CDRs, por exemplo, com FR-L1 localizada antes de CDR-L1, FR-L2 localizada entre CDR-L1 e CDR-L2, FR-L3 localizada entre CDR-L2 e CDR-L3 e assim por diante. Note-se que, como o esquema de numeração de Kabat mostrado coloca inserções em H35A e H35B, o final da alça de CDR-H1 de Chothia quando numerado usando a convenção de numeração de Kabat mostrada varia entre H32 e H34, dependendo do comprimento da alça.

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

CDR	Kabat	Chothia	AbM	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 (numeração de Kabat ¹)	H31--H35B	H26--H32.,34	H26--H35B	H30--H35B
CDR-H1 (numeração de Chothia ²)	H31--H35	H26--H32	H26--H35	H30--H35
CDR-H2	H50--H65	H52--H56	H50--H58	H47--H58
CDR-H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101

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

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

[0088] Assim, a menos que especificado de outra forma, uma "CDR" ou "região de determinação complementar" ou CDRs especificadas individuais (por exemplo, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) de um determinado anticorpo ou região do mesmo, como uma região variável deve ser entendida como abrangendo uma (ou específica) região de determinação complementar, conforme definido por qualquer um dos esquemas mencionados acima, ou outros esquemas conhecidos. Por exemplo, quando se afirma que uma CDR específica (por exemplo, uma CDR-H3) contém a sequência de aminoácidos de uma CDR correspondente em uma sequência de aminoácidos da região V_H ou V_L, entende-se que essa CDR tem uma sequência da CDR correspondente (por exemplo, CDR-H3) dentro da região variável, conforme definido por qualquer um dos esquemas mencionados acima, ou outros esquemas conhecidos. Em algumas modalidades, sequências de CDR específicas são especificadas. Sequências exemplares de CDR de anticorpos fornecidos são descritas usando vários esquemas de numeração (veja, por exemplo, **Tabela 2**, **Tabela 3** e **Tabela 4**), embora se entenda que um anticorpo fornecido pode incluir CDRs, como descrito em qualquer um dos outros esquemas de numeração acima mencionados ou outros esquemas de numeração conhecidos por alguém versado na técnica.

[0089] Da mesma forma, a menos que seja especificado de outra forma, uma FR ou FR (s) especificada (s) (por exemplo, FR-H1, FR-H2, FR-H3, FR-H4) de um determinado anticorpo ou região do mesmo, como uma região variável do mesmo, deve ser entendida como abrangendo uma região da estrutura (ou a específica), conforme definido por qualquer um dos esquemas conhecidos. Em alguns casos, o esquema para identificação de uma CDR, FR ou FR ou CDR específica é especificado, como a CDR, conforme definido pelo método de Kabat, Chothia, AbM ou Contact, ou outros esquemas

conhecidos. Em outros casos, é dada a sequência de aminoácidos específica de uma CDR ou FR.

[0090] O termo "região variável" ou "domínio variável" refere-se ao domínio de um anticorpo de cadeia pesada ou leve que está envolvido na ligação do anticorpo ao antígeno. As regiões variáveis da cadeia pesada e de cadeia leve (V_H e V_L , respectivamente) de um anticorpo nativo geralmente têm estruturas semelhantes, com cada domínio que compreende quatro regiões de estrutura conservadas (FRs) e três CDRs. (Veja, por exemplo, Kindt *et al.* Kuby Immunology, 6ª ed., WH Freeman e Co., página 91 (2007). Um único domínio V_H ou V_L pode ser suficiente para conferir especificidade de ligação ao antígeno. Além disso, anticorpos que se ligam a um determinado o antígeno pode ser isolado usando um domínio V_H ou V_L de um anticorpo que liga o antígeno para rastrear uma biblioteca de domínios V_L ou V_H complementares, respectivamente. Veja, por exemplo, Portolano *et al.*, J. Immunol. 150: 880-887 (1993); Clarkson *et al.*, Nature 352: 624-628 (1991).

[0091] Entre os anticorpos fornecidos estão fragmentos de anticorpos. Um "fragmento de anticorpo" ou "fragmento de ligação ao antígeno" refere-se a uma molécula que não seja um anticorpo intacto que compreende uma porção de um anticorpo intacto que liga o antígeno ao qual o anticorpo intacto se liga. Exemplos de fragmentos de anticorpo incluem, mas não estão limitados a, Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; diacorpos; anticorpos lineares; regiões variáveis de cadeia pesada (V_H), moléculas de anticorpo de cadeia única como scFvs e anticorpos de domínio único que compreendem apenas a região V_H ; e anticorpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticorpo. Em algumas modalidades, o anticorpo é ou compreende um fragmento de anticorpo que compreende uma região variável de cadeia pesada (V_H) e uma variável de cadeia leve (V_L). Em

modalidades particulares, os anticorpos são fragmentos de anticorpo de cadeia única que compreende uma região variável de cadeia pesada (V_H) e/ou uma região variável de cadeia leve (V_L), como scFvs.

[0092] Anticorpos de domínio único (sdAbs) são fragmentos de anticorpo que compreende toda ou uma porção da região variável de cadeia pesada ou toda ou uma porção da região variável de cadeia leve de um anticorpo. Em certas modalidades, um anticorpo de domínio único é um anticorpo de domínio único humano.

[0093] Os fragmentos de anticorpos podem ser produzidos por várias técnicas, incluindo, entre outros, a digestão proteolítica de um anticorpo intacto, bem como a produção por células hospedeiras recombinantes. Em algumas modalidades, os anticorpos são fragmentos produzidos de forma recombinante, como fragmentos que compreende arranjos que não ocorrem naturalmente, como aqueles com duas ou mais regiões ou cadeias de anticorpos unidas por ligantes sintéticos, por exemplo, ligantes peptídicos e/ou que podem não ser produzido pela digestão enzimática de um anticorpo intacto de ocorrência natural. Em alguns aspectos, os fragmentos de anticorpo são scFvs.

[0094] Um anticorpo "humanizado" é um anticorpo no qual todos ou substancialmente todos os resíduos de aminoácidos de CDR são derivados de CDR não humanas e todos ou substancialmente todos os resíduos de aminoácidos de FR são derivados de FRs humanas. Um anticorpo humanizado pode opcionalmente incluir pelo menos uma porção de uma região constante de anticorpo derivada de um anticorpo humano. Uma "forma humanizada" de um anticorpo não humano, refere-se a uma variante do anticorpo não humano que foi submetido à humanização, tipicamente para reduzir a imunogenicidade para seres humanos, mantendo a especificidade e afinidade do anticorpo não humano parental. Em algumas

modalidades, alguns resíduos de FR em um anticorpo humanizado é substituído por resíduos correspondentes de um anticorpo não humano (por exemplo, o anticorpo do qual os resíduos de CDR são derivados), por exemplo, para restaurar ou melhorar a especificidade ou afinidade do anticorpo.

[0095] Entre os anticorpos anti-BCMA fornecidos estão os anticorpos humanos. Um "anticorpo humano" é um anticorpo com uma sequência de aminoácidos correspondente à de um anticorpo produzido por uma célula humana ou humana, ou fonte não humana que utiliza repertórios de anticorpos humanos ou outras sequências que codificam anticorpos, incluindo bibliotecas de anticorpos humanos. O termo exclui formas humanizadas de anticorpos não humanos que compreende regiões de ligação ao antígeno não humanos, tais como aquelas nas quais todas ou substancialmente todas as CDRs não são humanas. O termo inclui fragmentos de ligação ao antígeno de anticorpos humanos.

[0096] Os anticorpos humanos podem ser preparados pela administração de um imunogênio a um animal transgênico que foi modificado para produzir anticorpos humanos intactos ou anticorpos intactos com regiões variáveis humanas em resposta ao desafio antigênico. Tais animais tipicamente contêm todos ou uma porção dos loci de imunoglobulina humana, que substituem os loci de imunoglobulina endógena, ou que estão presentes de forma extracromossômica ou integrados aleatoriamente nos cromossomos do animal. Nesses animais transgênicos, os loci de imunoglobulina endógena geralmente foram inativados. Os anticorpos humanos também podem ser derivados de bibliotecas de anticorpos humanos, incluindo bibliotecas de exibição de fagos e sem células, contendo sequências codificadoras de anticorpos derivadas de um repertório humano.

[0097] Entre os anticorpos fornecidos estão os anticorpos monoclonais, incluindo fragmentos de anticorpos monoclonais. O termo "anticorpo monoclonal", quando aqui usado, refere-se a um anticorpo obtido de ou dentro de uma população de anticorpos substancialmente homogêneos, ou seja, os anticorpos individuais que compõem a população são idênticos, exceto para possíveis variantes que contêm mutações de ocorrência natural ou que surgem durante a produção de uma preparação de anticorpo monoclonal, estando essas variantes geralmente presentes em pequenas quantidades. Em contraste com as preparações de anticorpos policlonais, que tipicamente incluem diferentes anticorpos direcionados contra diferentes epítomos, cada anticorpo monoclonal de uma preparação de anticorpo monoclonal é direcionado contra um único epítomo em um antígeno. O termo não deve ser interpretado como requerendo a produção do anticorpo por qualquer método particular. Um anticorpo monoclonal pode ser produzido por uma variedade de técnicas, incluindo, entre outras, a geração a partir de um hibridoma, métodos de DNA recombinante, exibição de fagos e outros métodos de exibição de anticorpos.

[0098] Os termos "polipeptídeo" e "proteína" são usados de forma intercambiável para se referir a um polímero de resíduos de aminoácidos, e não estão limitados a um comprimento mínimo. Os polipeptídeos, incluindo os anticorpos e cadeias de anticorpos fornecidos e outros peptídeos, por exemplo, ligantes e peptídeos de ligação ao BCMA, podem incluir resíduos de aminoácidos, incluindo resíduos de aminoácidos naturais e/ou não naturais. Os termos também incluem modificações pós-expressão do polipeptídeo, por exemplo, glicosilação, sialilação, acetilação, fosforilação e semelhantes. Em alguns aspectos, os polipeptídeos podem conter modificações em relação a uma sequência nativa ou natural, desde

que a proteína mantenha a atividade desejada. Essas modificações podem ser deliberadas, como por meio de mutagênese direcionada ao sítio, ou podem ser acidentais, como por meio de mutações de hospedeiros que produzem as proteínas ou erros devido à amplificação por PCR.

a. Anticorpos Exemplares

[0099] Em algumas modalidades, o anticorpo, por exemplo, o anticorpo anti-BCMA ou seu fragmento de ligação ao antígeno, contém uma sequência de região variável de cadeia pesada e/ou leve (V_H e/ou V_L) como descrito, ou uma porção suficiente de ligação ao antígeno. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-BCMA ou seu fragmento de ligação ao antígeno, contém uma sequência da região V_H ou uma porção suficiente da ligação ao antígeno que contém uma CDR-H1, CDR-H2 e/ou CDR-H3, como descrito. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-BCMA ou seu fragmento de ligação ao antígeno, contém uma sequência da região V_L ou porção de ligação ao antígeno suficiente que contém uma CDR-L1, CDR-L2 e/ou CDR-L3, como descrito. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-BCMA ou seu fragmento de ligação ao antígeno, contém uma sequência da região V_H que contém uma CDR-H1, CDR-H2 e/ou CDR-H3 como descrito e contém uma sequência da região V_L que contém uma CDR-L1, CDR-L2 e/ou CDR-L3 como descrito. Também entre os anticorpos fornecidos estão aqueles que possuem sequências pelo menos iguais a 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 98%, ou cerca de 99% idêntico a essa sequência.

[00100] Em algumas modalidades, o anticorpo, por exemplo, seu fragmento de ligação ao antígeno, possui uma região variável de cadeia pesada (V_H) com a sequência de aminoácido selecionada de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533, ou uma sequência de aminoácidos que possui pelo menos 90%, 91%,

92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência aminoácido de região V_H selecionado a partir de qualquer uma das SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533, ou contém uma CDR-H1,+ CDR-H2 e/ou CDR-H3 presente nessa sequência V_H.

[00101] Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo anti-BCMA é aquela que inclui uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (CDR-H3) que compreende a sequência de aminoácido X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (SEQ ID N^o: 355), em que X₁ é A, D, E, G, L, V ou W; X₂ é A, D, G, L, P, Q ou S; X₃ é A, D, G, L ou Y; X₄ é D, G, P, R, S, V, Y ou nulo; X₅ é D, I, P, S, T, Y ou nulo; X₆ é A, G, I, S, T, V, Y ou nulo; X₇ é A, D, E, F, L, P, S, Y ou nulo; X₈ é P, Q, T, Y ou nulo; X₉ é D, G, R, Y ou nulo; X₁₀ é A, F, Y ou nulo; X₁₁ é D, F ou nulo; X₁₂ é F ou nulo; X₁₃ é D, T ou Y; e X₁₄ é I, L, N, V ou Y. Em algumas modalidades, na referida CDR-H3, X₁ é V; X₂ é D; X₃ é G; X₄ é D; X₅ é Y; X₆ é V; X₇ é D; X₈ é nulo; X₉ é nulo; X₁₀ é nulo; X₁₁ é nulo; X₁₂ é nulo; X₁₃ é D; e X₁₄ é Y.

[00102] Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 7-11, 149-157, 279-287 e 376-378 de acordo com a numeração de Kabat. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-H3 que tem a sequência de aminoácido que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 7-11, 149-157, 279-287 e 376-378 de acordo com a numeração de Chothia ou numeração de AbM. Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-H3 que tem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 9 de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM.

Em qualquer um desses exemplos, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo pode conter uma sequência de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533, nas quais a sequência de CDR-H3 correspondente contida aqui (por exemplo, correspondente aos resíduos de aminoácido H95 a H102 pela numeração de Kabat) é substituída por uma sequência de CDR-H3 selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 7-11, 149-157, 279-287 e 376-378 de acordo com a numeração de Kabat ou qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 7-11, 149-157, 279-287 e 376-378 de acordo com a numeração de Chothia ou numeração de AbM.

[00103] Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 7-10, 149, 153-157 e 376, de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM. Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 7, 9, 10 e 157, de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM. Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 10 e 157, de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM.

[00104] Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-H3 contida dentro da sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115,

247-256, 518-531 e 533. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-H3 contida dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 112. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-H3 contida dentro da sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 110-113, 115, 248, 252-256 e 518-522. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-H3 contida dentro da sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 110, 112, 115, 256 e 519. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-H3 contida dentro da sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 115 e 256.

[00105] Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é aquela que inclui uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1) que compreende a sequência de aminoácido de X₁X₂X₃MX₄ (SEQ ID N°: 353) X₁ é D ou S; X₂ é Y ou S; X₃ é A, G, W, ou Y; e X₄ é H, Q, ou S. Em algumas modalidades, na referida CDR-H1, X₁ é D; X₂ é Y; X₃ é Y; e X₄ é S.

[00106] Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-H1 que tem a sequência de aminoácido que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 1-3 e 140-144 de acordo com a numeração de Kabat. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-H1

que tem a sequência de aminoácido que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 12-15 e 158-160 de acordo com a numeração de Chothia. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-H1 que tem a sequência de aminoácido que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 19-22, 165-169 e 509 de acordo com a numeração de AbM. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-H1 que tem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 2, 13 ou 20. Em qualquer um desses exemplos, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo pode conter uma sequência de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533, nas quais a sequência de CDR-H1 correspondente contida aqui (por exemplo, correspondente aos resíduos de aminoácido H31 a H35 pela numeração de Kabat) é substituída por uma sequência de CDR-H1 selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 1-3 e 140-144 de acordo com a numeração de Kabat, qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 12-15 e 158-160 de acordo com a numeração de Chothia, ou qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 19-22, 165-169 e 509 de acordo com a numeração de AbM.

[00107] Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-H1 que tem a sequência de aminoácido que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 1-3, 141, 143 e 144 de acordo com a numeração de Kabat, qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 12-15, 158 e 160 de acordo com a numeração de Chothia, ou qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 19-

22, 166, 168 ou 169 de acordo com a numeração de AbM. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-H1 que tem a sequência de aminoácido que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 1 e 2 de acordo com a numeração de Kabat, qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 12 e 13 de acordo com a numeração de Chothia, ou qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 19 e 20 de acordo com a numeração de AbM. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-H1 que tem a sequência de aminoácido que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 2 de acordo com a numeração de Kabat, SEQ ID N^o: 13 de acordo com a numeração de Chothia, ou SEQ ID N^o: 20 de acordo com a numeração de AbM.

[00108] Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-H1 contida dentro da sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-H1 contida dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N^o: 112. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-H1 contida dentro da sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-113, 115, 248, 252-256 e 518-522. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-H1 contida dentro da sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110, 112, 115, 256 e 519. Em algumas modalidades, a

região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-H1 contida dentro da sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 115 e 256.

[00109] Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é aquela que inclui uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 2 (CDR-H2) que compreende a sequência de aminoácido de X₁IX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁YX₁₂ X₁₃ X₁₄ X₁₅ X₁₆ X₁₇ (SEQ ID N^o: 354), em que X₁ é F, G, H, V, W ou Y; X₂ é N, R, S ou V; X₃ é P, Q, S, V, W ou Y; X₄ é K ou nulo; X₅ é A ou nulo; X₆ é D, G, N, S, ou Y; X₇ é G ou S; X₈ é G ou S; X₉ é E, G, N, T ou S; X₁₀ é I, K, ou T; X₁₁ é E, G, N ou Y; X₁₂ é A ou V; X₁₃ é A, D ou Q; X₁₄ é K ou S; X₁₅ é F ou V; X₁₆ é K ou Q; e X₁₇ é E ou G. Em algumas modalidades na referida CDR-H2, X₁ é Y; X₂ é S, X₃ é S; X₄ é nulo; X₅ é nulo; X₆ é S; X₇ é G; X₈ é S; X₉ é T; X₁₀ é I; X₁₁ é Y; X₁₂ é A; X₁₃ é D; X₁₄ é S; X₁₅ é V; X₁₆ é K; e X₁₇ é G.

[00110] Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-H2 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 4-6, 145-148 e 372-374 de acordo com a numeração de Kabat. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-H2 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 16-18, 161-164 e 514-516 de acordo com a numeração de Chothia. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-H2 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 23-25, 170-173 e 510-512 de acordo

com a numeração de AbM. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-H2 que tem a sequência de aminoácido de SEQ ID N°: 5 de acordo com a numeração de Kabat. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-H2 que tem a sequência de aminoácido de SEQ ID N°: 17 de acordo com a numeração de Chothia. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-H2 que tem a sequência de aminoácido de SEQ ID N°: 24 de acordo com a numeração de AbM. Em qualquer um desses exemplos, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo pode conter uma sequência de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 110-115, 247-256, 518-531 e 533, nas quais a sequência de CDR-H2 correspondente contida aqui (por exemplo, correspondente aos resíduos de aminoácido H50 a H65 pela numeração de Kabat) é substituída por uma sequência de CDR-H2 selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 4-6, 145-148 e 372-374, qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 16-18, 161-164 e 514-516 de acordo com a numeração de Chothia, ou qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 23-25, 170-173 e 510-512 de acordo com a numeração de AbM.

[00111] Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-H2 que tem a sequência de aminoácido que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 4-6, 145, 147, 148 e 372 de acordo com a numeração de Kabat, qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 16-18, 161, 163, 164 e 514 de acordo com a numeração de Chothia, ou qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 23-25, 170, 172, 173 e 510 de acordo com a numeração de AbM.

Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-H2 que tem a sequência de aminoácido que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 4 e 5 de acordo com a numeração de Kabat, qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 16 e 17 de acordo com a numeração de Chothia, ou qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 23 e 24 de acordo com a numeração de AbM. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-H2 que tem a sequência de aminoácido que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 5 de acordo com a numeração de Kabat, SEQ ID N^o: 17 de acordo com a numeração de Chothia, ou SEQ ID N^o: 24 de acordo com a numeração de AbM.

[00112] Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-H2 contida dentro da sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-H2 contida dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N^o: 112. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-H2 contida dentro da sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-113, 115, 248, 252-256 e 518-522. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-H2 contida dentro da sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110, 112, 115, 256 e 519. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno

do mesmo compreende uma CDR-H2 contida dentro da sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 115 e 256.

[00113] Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-H1 que é ou compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 1-3 e 140-144 de acordo com a numeração de Kabat; uma CDR-H2 que é ou compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 4-6, 145-148 e 372-374 de acordo com a numeração de Kabat; e a CDR-H3 que é ou compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 7-11, 149-157, 279-287 e 376-378 de acordo com a numeração de Kabat. Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-H1 que é ou compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 12-15 e 158-160 de acordo com a numeração de Chothia; uma CDR-H2 que é ou compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 16-18, 161-164 e 514-516 de acordo com a numeração de Chothia; e a CDR-H3 que é ou compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 7-11, 149-157, 279-287 e 376-378 de acordo com a numeração de Chothia. Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-H1 que é ou compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^o: 19-22, 165-169 e 509 de acordo com a numeração de AbM; uma CDR-H2 que é ou compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 23-25, 170-173 e 510-512 de acordo com a numeração de AbM; e a CDR-H3 que

é ou compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 7-11, 149-157, 279-287 e 376-378 de acordo com a numeração de AbM.

[00114] Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-H1, CDR-H2, e/ou CDR-H3 de acordo com a numeração de Kabat como mostrado nas **Tabela 2** e **Tabela 4**. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-H1, CDR-H2, e/ou CDR-H3 de acordo com a numeração de Chothia como mostrado na **Tabela 4**. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-H1, CDR-H2, e/ou CDR-H3 de acordo com a numeração de AbM como mostrado na **Tabela 4**.

[00115] Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma região V_H que compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 selecionada a partir do grupo que consiste em: CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4 e 7, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 8, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 9, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 11, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 140, 145 e 149, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 141, 145 e 149,

respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 141, 145 e 150, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 142, 146 e 151, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 152, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 143, 147 e 153, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 144, 148 e 154, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 155, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 156, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 157, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 6 e 376, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 3, 372 e 376, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 376, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 377, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 373 e 152, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 378, respectivamente; CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 374, e 9, respectivamente, de acordo com a numeração de Kabat. Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende

uma região V_H que compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 9, respectivamente, de acordo com a numeração de Kabat. Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma região V_H que compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 13, 17, e 9, respectivamente, de acordo com a numeração de Chothia. Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma região V_H que compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 20, 24, e 9, respectivamente, de acordo com a numeração de AbM.

[00116] Por exemplo, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aqui fornecido compreende uma região V_H que compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido selecionada dentre: SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7; SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 8; SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 9; SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10; SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 11; SEQ ID N^{os}: 140, 145 e 149; SEQ ID N^{os}: 141, 145 e 149; SEQ ID N^{os}: 141, 145 e 150; SEQ ID N^{os}: 142, 146 e 151; SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 152; SEQ ID N^{os}: 143, 147 e 153; SEQ ID N^{os}: 144, 148 e 154; SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 155; SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 156; SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 157; SEQ ID N^{os}: 2, 6 e 376; SEQ ID N^{os}: 3, 372 e 376; SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 376; SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 377; SEQ ID N^{os}: 2, 373 e 152; SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 378; SEQ ID N^{os}: 2, 374, e 9, respectivamente, de acordo com a numeração de Kabat.

[00117] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aqui fornecido compreende uma região V_H que compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido selecionada dentre: SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7; SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 8; SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 9; SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10; SEQ

ID N^{os}: 141, 145 e 149; SEQ ID N^{os}: 143, 147 e 153; SEQ ID N^{os}: 144, 148 e 154; SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 155; SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 156; SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 157; SEQ ID N^{os}: 2, 6 e 376; SEQ ID N^{os}: 3, 372 e 376; e SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 376, respectivamente, de acordo com a numeração de Kabat. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aqui fornecido compreende uma região V_H que compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido selecionada dentre: SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7; SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 9; SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10; e SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 157, respectivamente, de acordo com a numeração de Kabat. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aqui fornecido compreende uma região V_H que compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem a sequência de aminoácido selecionada dentre: SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10; e SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 157, respectivamente, de acordo com a numeração de Kabat.

[00118] Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, respectivamente, que compreendem a sequência de aminoácido de uma CDR-H1, uma CDR-H2, e uma CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533. Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, respectivamente, que compreendem a sequência de aminoácido de uma CDR-H1, uma CDR-H2, e uma CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N^o: 112. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, respectivamente, que compreendem a sequência de aminoácido de uma CDR-H1, uma CDR-H2, e uma CDR-H3

contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-113, 115, 248, 252-256 e 518-522. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, respectivamente, que compreendem a sequência de aminoácido de uma CDR-H1, uma CDR-H2, e uma CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110, 112, 115, 256 e 519. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, respectivamente, que compreendem a sequência de aminoácido de uma CDR-H1, uma CDR-H2, e uma CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 115 e 256.

[00119] Em algumas modalidades do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aqui fornecido, a região V_H compreende quaisquer das CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 como descrito e compreende uma região de estrutura 1 (FR1), uma FR2, uma FR3 e/ou uma FR4 que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência, respectivamente, para uma FR1, uma FR2, uma FR3 e/ou uma FR4 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533. Por exemplo, o anticorpo anti-BCMA ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo pode compreender CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, respectivamente, contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533, e uma região de estrutura (por exemplo, uma FR1, uma FR2, uma FR3 e/ou uma FR4) que contém pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%,

98%, 99% de identidade de sequência para uma região de estrutura (por exemplo, uma FR1, uma FR2, uma FR3 e/ou uma FR4) contida dentro da sequência de aminoácido de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533. Em algumas modalidades, a região V_H compreende a FR1, uma FR2, uma FR3 e/ou uma FR4 selecionada a partir de uma FR1 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 59-63, 195-203 e 434-439; uma FR2 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 64-66 e 204-209; uma FR3 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 67-69, 210-216, 441 e 443; e/ou uma FR4 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 70-71, 217-220, 444 e 445. Em algumas modalidades, a região V_H compreende a FR1 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 61, uma FR2 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 65, uma FR3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 69, e/ou uma FR4 que compreende o aminoácido de SEQ ID N^o: 70.

[00120] Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma região V_H que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533. Em algumas modalidades, anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma região V_H que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-113, 115, 248, 252-256 e 518-522. Em algumas modalidades, anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma região V_H que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID

N^{os}: 110, 112, 115, 256 e 519. Em algumas modalidades, anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma região V_H que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 115 e 256.

[00121] São também fornecidos anticorpos e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos que tem sequências pelo menos ou cerca de pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% idênticas a tais sequências. Por exemplo, é aqui fornecido um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno que compreende uma região V_H que compreende uma sequência de aminoácido que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácido de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533.

[00122] Em algumas modalidades, o anticorpo é um anticorpo de domínio único (sdAb) que compreende apenas uma sequência de região V_H ou uma porção de ligação ao antígeno do mesmo do mesmo, como quaisquer dentre as sequências V_H acima descritas (por exemplo, uma CDR-H1, uma CDR-H2, uma CDR-H3 e/ou uma CDR-H4).

[00123] Em algumas modalidades, um anticorpo aqui fornecido (por exemplo, um anticorpo anti-BCMA) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que compreende uma região V_H também compreende uma cadeia leve ou uma porção de ligação ao antígeno suficiente do mesmo. Por exemplo, em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma região V_H, e uma região V_L, ou uma porção de ligação ao antígeno do mesmo de uma região V_H e V_L. Em tais modalidades, uma sequência de região V_H pode ser quaisquer das sequências V_H acima descritas. Em algumas tais modalidades, o anticorpo é um fragmento de ligação

ao antígeno, como um Fab ou um scFv. Em algumas tais modalidades, o anticorpo é um anticorpo de tamanho natural que também contém uma região constante.

[00124] Em algumas modalidades, o anticorpo, por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, tem uma região variável de cadeia leve (V_L) que tem a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557, ou uma sequência de aminoácido que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557.

[00125] Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo aqui descrito (por exemplo, um anticorpo anti-BCMA) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é aquela que inclui uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 3 (CDR-L3) que compreende a sequência de aminoácido $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$, (SEQ ID N^o: 358), em que X_1 é A, C, G, H, I, Q ou S; X_2 é A, Q, S ou V; X_3 é S, W ou Y; X_4 é D, F, G, H ou Y; X_5 é D, G, M, R, S ou T; X_6 é A, G, H, L, R, S, T ou Y; X_7 é L, P, R, S ou nulo; X_8 é D, G, N, R, S, T ou nulo; X_9 é A, G, H, L, P ou nulo; X_{10} é F, S ou nulo; X_{11} é L, P, W ou Y; e X_{12} é S, T ou V. Em algumas modalidades, na referida CDR-L3, X_1 é H; X_2 é V; X_3 é W; X_4 é D; X_5 é R; X_6 é S; X_7 é R; X_8 é D; X_9 é H; X_{10} é nulo; X_{11} é Y; e X_{12} é V.

[00126] Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 47-58, 184-194, 415-427 e 429-433 de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM. Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido

ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-L3 que tem a sequência de aminoácido de SEQ ID N°: 55 de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM. Em qualquer um desses exemplos, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo pode conter uma sequência de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557, nas quais a sequência de CDR-L3 correspondente contida aqui (por exemplo, correspondente aos resíduos de aminoácido L89 a L97 pela numeração de Kabat) é substituída por uma sequência de CDR-L3 selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 47-58, 184-194, 415-427 e 429-433 de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM.

[00127] Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 47-49, 51, 52, 55, 56, 185, 189-194, 415-418 e 421, de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM. Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 47, 51, 55, 194, 416 e 421, de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM. Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 194 e 421, de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM.

[00128] Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo

fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-L3 contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557. Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N^o: 124. Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-L3 contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 e 534-538. Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-L3 contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116, 120, 124, 267, 535 e 536. Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-L3 contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 267 e 536.

[00129] Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo aqui descrito (por exemplo, um anticorpo anti-BCMA) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é aquela que inclui uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1) que contém a sequência de aminoácido: X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇ (SEQ ID N^o: 356), em que X₁ é G, K, R, S ou T; X₂ é A, G ou S; X₃ é G, N, S ou T; X₄ é G, K, N, Q, R ou S; X₅ é S ou nulo; X₆ é D, N, V ou nulo; X₇ é L, V ou nulo; X₈ é H, S, Y ou nulo; X₉ é S, T ou nulo; X₁₀ é S ou nulo; X₁₁ é D, G, I, N, S ou nulo; X₁₂ é D, E, G, K, I, N ou nulo; X₁₃ é F, G, K, N, R, S, Y ou

nulo; X₁₄ é D, K, N, T ou nulo; X₁₅ é A, D, G, L, N, S, T ou Y; X₁₆ é L ou V; X₁₇ é A, H, N, Q ou S. Em algumas modalidades, X₁ é G; X₂ é A; X₃ é N; X₄ é N; X₅ é nulo; X₆ é nulo; X₇ é nulo; X₈ é nulo; X₉ é nulo; X₁₀ é nulo; X₁₁ é I; X₁₂ é G; X₁₃ é S; X₁₄ é K; X₁₅ é S; X₁₆ é V; X₁₇ é H.

[00130] Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-L1 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 26-36, 174-178, 380-392 e 394-398 de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM. Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-L1 que tem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 33 de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM. Em qualquer um desses exemplos, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo pode conter uma sequência de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557, nas quais o correspondente sequência de CDR-L1 contida aqui (por exemplo, correspondente aos resíduos de aminoácido L24 a L34 pela numeração de Kabat) é substituída por uma sequência de CDR-L1 selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 26-36, 174-178, 380-392 e 394-398 de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM.

[00131] Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-L1 que tem a sequência de aminoácido que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 26-28, 30, 31, 33, 34, 174, 176-178 e 380-382, de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM. Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo fornecido ou

fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-L1 que tem a sequência de aminoácido que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 26, 30, 33, 178 e 380, de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM. Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-L1 que tem a sequência de aminoácido que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 33 e 178, de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM.

[00132] Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-L1 contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557. Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-L1 contida dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N^o: 124. Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-L1 contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 e 534-538, de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM. Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-L1 contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116, 120, 124, 267, 535 e 536, de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM. Em algumas

modalidades, a região V_L do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-L1 contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 267 e 536, de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM.

[00133] Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo aqui fornecido (por exemplo, um anticorpo anti-BCMA) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é aquela que inclui uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 2 (CDR-L2) que contém a sequência de aminoácido de $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$ (SEQ ID N^o: 357), em que X_1 é A, D, E, N, S, V ou W; X_2 é A, D, N, S ou V; X_3 é A, D, H, I, N ou S; X_4 é D, K, N, Q, R ou T; X_5 é L, R ou V; X_6 é A, E, P ou Q; e X_7 é A, D, S ou T. Em algumas modalidades, X_1 é D; X_2 é D; X_3 é D; X_4 é D; X_5 é R; X_6 é P; e X_7 é S.

[00134] Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-L2 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 37-46, 179-183, 399-409 e 411-414 de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM. Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-L2 que tem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 43 de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM. Em qualquer um desses exemplos, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo pode conter uma sequência de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557, nas quais a sequência de CDR-L2 correspondente contida aqui (por exemplo, correspondente aos resíduos de aminoácido L50 a L56 pela numeração de Kabat) é substituída por uma sequência de CDR-L2 selecionada a partir de

qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 37-46, 179-183, 399-409 e 411-414 de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM.

[00135] Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-L2 contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 37-39, 41, 43, 44, 179, 181-183 e 399-401, de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM. Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-L2 contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 37, 39, 43, 183 e 400, de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM. Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-L2 contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 43 e 183, de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM.

[00136] Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-L2 contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557. Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-L2 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N^o: 124. Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-L2 contida

dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 e 534-538. Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-L2 contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116, 120, 124, 267, 535 e 536. Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-L2 contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 267 e 536.

[00137] Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma CDR-L1 que é ou compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 26-36, 174-178, 380-392 e 394-398 de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM; uma CDR-L2 que é ou compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 37-46, 179-183, 399-409 e 411-414 de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM; e a CDR-L3 que é ou compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 47-58, 184-194, 415-427 e 429-433 de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM.

[00138] Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-L1, CDR-L2, e/ou CDR-L3 de acordo com a numeração de Kabat como mostrado na **Tabela 2 e Tabela 4**. Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-L1, CDR-L2,

e/ou CDR-L3 de acordo com a numeração de Chothia como mostrado na **Tabela 4**. Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-L1, CDR-L2, e/ou CDR-L3 de acordo com a numeração de AbM como mostrado na **Tabela 4**.

[00139] Em algumas modalidades do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aqui fornecido, a região V_L compreende uma CDR-L1, uma CDR-L2 e uma CDR-L3 selecionada dentre: uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 26, 37 e 47, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 27, 38 e 48, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 28, 39 e 49, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 29, 40, e 50, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 30, 39, e 51, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 31, 41, e 52, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 32, 42, e 53, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 30, 39, e 54, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 33, 43, e 55, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 34, 44, e 56, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 35, 45, e 57, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a

sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 36, 46, e 58, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 184, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 185, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 186, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 187, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 175, 180 e 188, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 189, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 176, 181 e 190, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 177, 182 e 191, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 192, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 178, 183 e 193, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 178, 183 e 194, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 30, 399 e 415, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 380, 400 e 416, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 33, 43 e 421, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a

sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 381, 401 e 417, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 382, 402 e 418, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 383, 403 e 419, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 384, 39, e 54, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 385, 180, e 58, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 175, 180 e 188, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 386, 404 e 420, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 387, 405 e 422, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 388, 406 e 423, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 388, 407 e 424, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 389, 408 e 425, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 390, 183 e 193, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 391, 409 e 426, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 392, 40 e 427, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 394, 39 e 429, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a

sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 395, 411 e 430, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 396, 412 e 431, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 396, 412, e 58, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 397, 413 e 432, respectivamente; CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 398, 414 e 433, respectivamente. Em algumas modalidades do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aqui fornecido, a região V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 33, 43 e 55.

[00140] Por exemplo, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aqui fornecido compreende uma região V_L que compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido selecionada dentre: SEQ ID N^{os}: 26, 37 e 47; SEQ ID N^{os}: 27, 38 e 48; SEQ ID N^{os}: 28, 39 e 49; SEQ ID N^{os}: 29, 40, e 50; SEQ ID N^{os}: 30, 39, e 51; SEQ ID N^{os}: 31, 41, e 52; SEQ ID N^{os}: 32, 42, e 53; SEQ ID N^{os}: 30, 39, e 54; SEQ ID N^{os}: 33, 43, e 55; SEQ ID N^{os}: 34, 44, e 56; SEQ ID N^{os}: 35, 45, e 57; SEQ ID N^{os}: 36, 46, e 58; SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 184; SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 185; SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 186; SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 187; SEQ ID N^{os}: 175, 180 e 188; SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 189; SEQ ID N^{os}: 176, 181 e 190; SEQ ID N^{os}: 177, 182 e 191; SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 192; SEQ ID N^{os}: 178, 183 e 193; SEQ ID N^{os}: 178, 183 e 194; SEQ ID N^{os}: 30, 399 e 415; SEQ ID N^{os}: 380, 400 e 416; SEQ ID N^{os}: 33, 43 e 421; SEQ ID N^{os}: 381, 401 e 417; SEQ ID N^{os}: 382, 402 e 418; SEQ ID N^{os}: 383, 403 e 419; SEQ ID N^{os}: 384, 39, e 54; SEQ ID N^{os}: 385, 180, e 58; SEQ ID N^{os}: 175, 180 e 188; SEQ ID N^{os}: 386, 404 e 420; SEQ ID N^{os}: 387, 405 e 422; SEQ ID

N^{os}: 388, 406 e 423; SEQ ID N^{os}: 388, 407 e 424; SEQ ID N^{os}: 389, 408 e 425; SEQ ID N^{os}: 390, 183 e 193; SEQ ID N^{os}: 391, 409 e 426; SEQ ID N^{os}: 392, 40 e 427; SEQ ID N^{os}: 394, 39 e 429; SEQ ID N^{os}: 395, 411 e 430; SEQ ID N^{os}: 396, 412 e 431; SEQ ID N^{os}: 396, 412, e 58; SEQ ID N^{os}: 397, 413 e 432; SEQ ID N^{os}: 398, 414 e 433, respectivamente.

[00141] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aqui fornecido compreende uma região V_L que compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido selecionada dentre: SEQ ID N^{os}: 26, 37 e 47; SEQ ID N^{os}: 27, 38 e 48; SEQ ID N^{os}: 28, 39 e 49; SEQ ID N^{os}: 30, 39, e 51; SEQ ID N^{os}: 31, 41, e 52; SEQ ID N^{os}: 33, 43, e 55; SEQ ID N^{os}: 34, 44, e 56; SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 185; SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 189; SEQ ID N^{os}: 176, 181 e 190; SEQ ID N^{os}: 177, 182 e 191; SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 192; SEQ ID N^{os}: 178, 183 e 193; SEQ ID N^{os}: 178, 183 e 194; SEQ ID N^{os}: 30, 399 e 415; SEQ ID N^{os}: 380, 400 e 416; SEQ ID N^{os}: 33, 43 e 421; SEQ ID N^{os}: 381, 401 e 417; e SEQ ID N^{os}: 382, 402 e 418, respectivamente, de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM.

[00142] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aqui fornecido compreende uma região V_L que compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido selecionada dentre: SEQ ID N^{os}: 26, 37 e 47; SEQ ID N^{os}: 30, 39, e 51; SEQ ID N^{os}: 33, 43, e 55; SEQ ID N^{os}: 178, 183 e 194; SEQ ID N^{os}: 380, 400 e 416; e SEQ ID N^{os}: 33, 43 e 421, respectivamente, de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aqui fornecido compreende uma região V_L que compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem a sequência de aminoácido selecionada dentre: SEQ ID N^{os}: 178, 183 e 194; e SEQ ID N^{os}: 33, 43

e 421, respectivamente, de acordo com a numeração de Kabat, numeração de Chothia ou numeração de AbM.

[00143] Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente, contidas dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557. Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido contém CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente, contidas dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada de SEQ ID N^o: 124. Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente, contidas dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 e 534-538. Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente, contidas dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116, 120, 124, 267, 535 e 536. Em algumas modalidades, a região V_L do anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente, contidas dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 267 e 536.

[00144] Em algumas modalidades do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aqui fornecido, a região V_L compreende quaisquer dentre as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 como descrito e compreende uma região de estrutura 1 (FR1), uma FR2, uma FR3 e/ou uma FR4 que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência, respectivamente,

para uma FR1, uma FR2, uma FR3 e/ou uma FR4 contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557. Por exemplo, o anticorpo anti-BCMA ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo pode compreender CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente, contidas dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557, e uma região de estrutura (por exemplo, uma FR1, uma FR2, uma FR3 e/ou uma FR4) que contém pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% de identidade de sequência para uma região de estrutura (por exemplo, uma FR1, uma FR2, uma FR3 e/ou uma FR4) contida dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557. Em algumas modalidades, a região V_L compreende a FR1, uma FR2, uma FR3 e/ou uma FR4 selecionada a partir de uma FR1 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 72-82, 221-227, 446-459 e 461-466; uma FR2 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 83-92, 228-232, 467-477 e 479-482; uma FR3 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 93-101, 233-242, 483-495 e 497-501; e/ou uma FR4 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 102-109, 243-246, 502-506 e 508. Em algumas modalidades, a região V_L compreende a FR1 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 79, uma FR2 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 89, uma FR3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 98, e/ou uma FR4 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 108.

[00145] Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma região V_L que compreende uma sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557. Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma região V_L compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 124. Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma região V_L que compreende uma sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 e 534-538. Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma região V_L que compreende uma sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116, 120, 124, 267, 535 e 536. Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma região V_L que compreende uma sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 267 e 536.

[00146] São também fornecidos anticorpos que tem sequências pelo menos ou cerca de pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% idênticas a tais sequências.

[00147] Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo ou fragmento compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533, e a região V_L do anticorpo ou fragmento compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo ou fragmento compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre

SEQ ID N^{os}: 110-113, 115, 248, 252-256 e 518-522, e a região V_L do anticorpo ou fragmento compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 e 534-538. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo ou fragmento compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110, 112, 115, 256 e 519, e a região V_L do anticorpo ou fragmento compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116, 120, 124, 267, 535 e 536. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo ou fragmento compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 115 e 256, e a região V_L do anticorpo ou fragmento compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 267 e 536.

[00148] São também fornecidos anticorpos e fragmentos de ligação ao antígeno do mesmo que tem sequências pelo menos ou cerca de pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% idênticas a tais sequências. Por exemplo, é aqui fornecido um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno contendo uma região V_L que compreende uma sequência de aminoácido que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557 e/ou que compreende uma sequência de aminoácido que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácido de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno contém uma região V_L que compreende a sequência de

aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557 e uma região V_H a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533.

[00149] Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem uma CDR-H1, uma CDR-H2, uma CDR-H3, respectivamente, que compreende as sequências de aminoácido de CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533; e a região V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem uma CDR-L1, uma CDR-L2, uma CDR-L3, respectivamente, que compreende as sequências de aminoácido de CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente contidas dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557.

[00150] Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo ou fragmento compreende uma CDR-H1, uma CDR-H2, uma CDR-H3, respectivamente, que compreende as sequências de aminoácido de CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533, e a região V_L do anticorpo ou fragmento compreende uma CDR-L1, uma CDR-L2, uma CDR-L3, respectivamente, que compreende as sequências de aminoácido de CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente contidas dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo ou fragmento compreende uma CDR-H1, uma CDR-H2, uma CDR-H3, respectivamente, que compreende as sequências de aminoácido de

CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-113, 115, 248, 252-256 e 518-522, e a região V_L do anticorpo ou fragmento compreende uma CDR-L1, uma CDR-L2, uma CDR-L3, respectivamente, que compreende as sequências de aminoácido de CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente contidas dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 e 534-538. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo ou fragmento compreende uma CDR-H1, uma CDR-H2, uma CDR-H3, respectivamente, que compreende as sequências de aminoácido de CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110, 112, 115, 256 e 519, e a região V_L do anticorpo ou fragmento compreende uma CDR-L1, uma CDR-L2, uma CDR-L3, respectivamente, que compreende as sequências de aminoácido de CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente contidas dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116, 120, 124, 267, 535 e 536. Em algumas modalidades, a região V_H do anticorpo ou fragmento compreende uma CDR-H1, uma CDR-H2, uma CDR-H3, respectivamente, que compreende as sequências de aminoácido de CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 115 e 256, e a região V_L do anticorpo ou fragmento compreende uma CDR-L1, uma CDR-L2, uma CDR-L3, respectivamente, que compreende as sequências de aminoácido de CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente contidas dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 267 e 536.

[00151] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende a V_H que tem pelo menos 90% de identidade de sequência para a sequência V_H selecionada a partir de quaisquer dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533; e a V_L que tem pelo menos 90% de identidade de sequência para a sequência V_L selecionada a partir de quaisquer dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557.

[00152] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende a V_H que tem pelo menos 90% de identidade de sequência para a sequência V_H selecionada a partir de quaisquer dentre SEQ ID N^{os}: 110, 256 e 519; e a V_L que tem pelo menos 90% de identidade de sequência para a sequência V_L selecionada a partir de quaisquer dentre SEQ ID N^{os}: 47, 51, 194 e 416. Em algumas modalidades, o referido anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende a V_H que tem pelo menos 90% de identidade de sequência para a sequência V_H de SEQ ID N^o: 115; e a V_L que tem pelo menos 90% de identidade de sequência para a sequência V_L de SEQ ID N^o: 536.

[00153] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende a V_H que compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, em que: a CDR-H1 compreende a sequência selecionada a partir de quaisquer dentre SEQ ID N^{os}: 1-3 e 140-144; a CDR-H2 compreende a sequência selecionada a partir de quaisquer dentre SEQ ID N^{os}: 4-6, 145-148 e 372-374; e a CDR-H3 compreende a sequência selecionada a partir de quaisquer dentre SEQ ID N^{os}: 7-11, 149-157, 279-287 e 376-378; e a V_L que compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3, em que: a CDR-L1 compreende a sequência selecionada a partir de quaisquer dentre SEQ ID N^{os}: 26-36, 174-178, 380-392 e 394-398; a CDR-L2 compreende a sequência selecionada a partir de quaisquer dentre

SEQ ID N^{os}: 37-46, 179-183, 399-409 e 411-414; e a CDR-L3 compreende a sequência selecionada a partir de quaisquer dentre SEQ ID N^{os}: 47-58, 184-194, 415-427 e 429-433.

[00154] Em algumas modalidades, a CDR-H1 compreende a sequência selecionada a partir de quaisquer dentre SEQ ID N^{os}: 1 e 2; a CDR-H2 compreende a sequência selecionada a partir de quaisquer dentre SEQ ID N^{os}: 4 e 5; e a CDR-H3 compreende a sequência selecionada a partir de quaisquer dentre SEQ ID N^{os}: 7 e 157; e a CDR-L1 compreende a sequência selecionada a partir de quaisquer dentre SEQ ID N^{os}: 26, 30, 178 e 380; a CDR-L2 compreende a sequência selecionada a partir de quaisquer dentre SEQ ID N^{os}: 37, 39, 183 ou 400; e a CDR-L3 compreende a sequência selecionada a partir de quaisquer dentre SEQ ID N^{os}: 47, 51, 194 e 416. Em algumas modalidades, a CDR-H1 compreende a sequência de SEQ ID N^o: 2; a CDR-H2 compreende a sequência de SEQ ID N^o: 5; e a CDR-H3 compreende a sequência de SEQ ID N^o: 10; e a CDR-L1 compreende a sequência de SEQ ID N^o: 33; a CDR-L2 compreende a sequência de SEQ ID N^o: 43; e a CDR-L3 compreende a sequência de SEQ ID N^o: 421.

[00155] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende a V_H, e a V_L, em que: a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 26, 37 e 47, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 8, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 27, 38 e 48, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID

N^{os}: 28, 39 e 49, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 29, 40, e 50, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 30, 39, e 51, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 31, 41, e 52, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 32, 42, e 53, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 30, 39, e 54, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 9, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 33, 43, e 55, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 34, 44, e 56, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 11, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 35, 45, e 57, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 36, 46, e 58, respectivamente; a V_H

compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 140, 145 e 149, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 184, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 141, 145 e 149, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 185, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 141, 145 e 150, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 186, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 142, 146 e 151, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 187, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 152, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 175, 180 e 188, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 143, 147 e 153, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 189, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 144, 148 e 154, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 176, 181 e 190, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 155, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 177, 182 e 191, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 156, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 192, respectivamente; a V_H

compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 157, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 178, 183 e 193, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 157, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 178, 183 e 194, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 2, 6 e 376, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 30, 399 e 415, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 380, 400 e 416, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 33, 43 e 421, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 155, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 177, 182 e 191, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 3, 372 e 376, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 381, 401 e 417, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 376, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 382, 402 e 418, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 377, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 383, 403 e 419, respectivamente; a V_H

compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 384, 39, e 54, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 385, 180, e 58, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 2, 373 e 152, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 175, 180 e 188, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 11, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 386, 404 e 420, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 378, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 33, 43 e 421, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 9, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 387, 405 e 422, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 9, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 388, 406 e 423, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 9, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 388, 407 e 424, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 376, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 389, 408 e 425, respectivamente; a V_H

compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 157, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 390, 183 e 193, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 2, 374, e 9, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 391, 409 e 426, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 392, 40 e 427, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 394, 39 e 429, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 395, 411 e 430, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 28, 39 e 49, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 396, 412 e 431, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 396, 412, e 58, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 397, 413 e 432, respectivamente; ou a V_H

compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 398, 414 e 433, respectivamente.

[00156] Em algumas modalidades, a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 26, 37 e 47, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 1, 4 e 7, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 30, 39 e 51, respectivamente; a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 157, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 178, 183 e 194, respectivamente; ou a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 1, 4 e 7, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 380, 400 e 416, respectivamente. Em algumas modalidades, a V_H compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10, respectivamente, e a V_L compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreendem SEQ ID N^{os}: 33, 43 e 421, respectivamente.

[00157] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, respectivamente, que compreendem as sequências de CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da sequência V_H selecionada a partir de quaisquer dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533; e/ou as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente, que compreendem as sequências de CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da sequência V_L selecionada a partir de quaisquer dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557.

[00158] Em algumas modalidades, as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, respectivamente, compreendem as sequências de CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da sequência V_H selecionada a partir de quaisquer dentre SEQ ID N^{os}: 110, 256 e 519; e as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente, que compreendem as sequências de CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da sequência V_L selecionada a partir de quaisquer dentre SEQ ID N^{os}: 116, 120, 267 e 535.

[00159] Em algumas modalidades, as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, respectivamente, compreendem as sequências de CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID N^o: 115; e as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente, que compreendem as sequências de CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID N^o: 536.

[00160] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende a V_H , e a V_L , em que: a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID N^o: 110, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID N^o: 116; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID N^o: 111, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID N^o: 117; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID N^o: 110, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID N^o: 118; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID N^o: 110, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID N^o: 119; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID N^o: 110, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID N^o: 120; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID N^o: 110, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID N^o: 121; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID N^o: 110, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro

da SEQ ID Nº: 122; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 110, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 123; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 112, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 124; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 113, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 125; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 114, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 126; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 115, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 127; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 247, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 257; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 248, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 258; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 249, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 259; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 250, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 260; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 251, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 261; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 252, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 262; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 253, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 263; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 254, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-

L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID N°: 264; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID N°: 255, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID N°: 265; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID N°: 256, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID N°: 266; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID N°: 256, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID N°: 267; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID N°: 518, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID N°: 534; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID N°: 519, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID N°: 535; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID N°: 115, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID N°: 536; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID N°: 520, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID N°: 264; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID N°: 521, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID N°: 537; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID N°: 522, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID N°: 538; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID N°: 523, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID N°: 539; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID N°: 519, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID N°: 540; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID N°: 524, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID N°: 541; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID N°: 525, e a V_L é ou

compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 261; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 526, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 542; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 527, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 543; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 528, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 544; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 529, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 545; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 528, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 546; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 522, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 547; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 256, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 548; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 530, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 549; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 531, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 550; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 519, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 552; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 110, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 553; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 110, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 118; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID

Nº: 533, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 554; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 115, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 555; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 524, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 556; ou a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 519, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 557, respectivamente.

[00161] Em algumas modalidades, a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 110, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 116; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 110, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 120; a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 256, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 267; ou a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 519, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 535. Em algumas modalidades, a V_H é ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 dentro da SEQ ID Nº: 115, e a V_L é ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 dentro da SEQ ID Nº: 536, respectivamente.

[00162] Em algumas modalidades, as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID Nºs: 110 e 116, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID Nºs: 111 e 117, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID Nºs: 110 e

118, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 119, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 120, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 121, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 122, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 123, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 112 e 124, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 113 e 125, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 114 e 126, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 115 e 127, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 247 e 257, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 248 e 258, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 249 e

259, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 250 e 260, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 251 e 261, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 252 e 262, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 253 e 263, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 254 e 264, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 255 e 265, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 256 e 266, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 256 e 267, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 518 e 534, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 519 e 535, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 115 e 536, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 520 e

264, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 521 e 537, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 522 e 538, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 523 e 539, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 519 e 540, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 524 e 541, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 525 e 261, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 526 e 542, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 527 e 543, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 528 e 544, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 529 e 545, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 528 e 546, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 522 e

547, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 256 e 548, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 530 e 549, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 531 e 550, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 519 e 552, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 553, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 118, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 533 e 554, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 115 e 555, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 524 e 556, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 519 e 557, respectivamente, ou qualquer anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que tem pelo menos 90% de identidade de sequência para quaisquer das V_H e V_L acima, como pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência a isto. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento

de ligação ao antígeno compreende as regiões V_H e V_L que compreendem a sequência que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 116, respectivamente; as regiões V_H e V_L que compreendem a sequência que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 120, respectivamente; as regiões V_H e V_L que compreendem a sequência que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 256 e 267, respectivamente; ou as regiões V_H e V_L que compreendem a sequência que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 519 e 535, respectivamente. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende as regiões V_H e V_L que compreendem a sequência que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 115 e 536, respectivamente.

[00163] Por exemplo, as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aqui fornecidas compreendem a sequência de aminoácidos selecionada a partir de: SEQ ID N^{os}: 110 e 116; SEQ ID N^{os}: 111 e 117; SEQ ID N^{os}: 110 e 118; SEQ ID N^{os}: 110 e 119; SEQ ID N^{os}: 110 e 120; SEQ ID N^{os}: 110 e 121; SEQ ID N^{os}: 110 e 122; SEQ ID N^{os}: 110 e 123; SEQ ID N^{os}: 112 e 124; SEQ ID N^{os}: 113 e 125; SEQ ID N^{os}: 114 e 126; SEQ ID N^{os}: 115 e 127; SEQ ID N^{os}: 247 e 257; SEQ ID N^{os}: 248 e 258; SEQ ID N^{os}: 249 e 259; SEQ ID N^{os}: 250 e 260; SEQ ID N^{os}: 251 e 261; SEQ ID N^{os}: 252 e 262; SEQ ID N^{os}: 253 e 263; SEQ ID N^{os}: 254 e 264; SEQ ID N^{os}: 255 e 265; SEQ ID N^{os}: 256 e 266; SEQ ID N^{os}: 256 e 267; SEQ ID N^{os}: 518 e 534; SEQ ID N^{os}: 519 e 535; SEQ ID N^{os}: 115 e 536; SEQ ID N^{os}: 520 e 264; SEQ ID N^{os}: 521 e 537; SEQ ID N^{os}: 522 e 538; SEQ ID N^{os}: 523 e 539; SEQ ID N^{os}: 519 e 540; SEQ ID N^{os}: 524 e 541; SEQ ID N^{os}: 525 e 261; SEQ ID N^{os}: 526 e 542; SEQ ID N^{os}: 527 e 543; SEQ ID N^{os}: 528 e 544; SEQ ID N^{os}: 529 e 545; SEQ ID N^{os}: 528 e 546; SEQ ID N^{os}: 522 e 547; SEQ ID N^{os}: 256 e 548; SEQ ID N^{os}: 530 e 549; SEQ ID N^{os}: 531 e 550; SEQ ID N^{os}: 519 e

552; SEQ ID N^{os}: 110 e 553; SEQ ID N^{os}: 110 e 118; SEQ ID N^{os}: 533 e 554; SEQ ID N^{os}: 115 e 555; SEQ ID N^{os}: 524 e 556; SEQ ID N^{os}: 519 e 557, respectivamente.

[00164] Em algumas modalidades, as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aqui fornecidas compreendem a sequência de aminoácidos selecionada a partir de: SEQ ID N^{os}: 110 e 116; SEQ ID N^{os}: 111 e 117; SEQ ID N^{os}: 110 e 118; SEQ ID N^{os}: 110 e 120; SEQ ID N^{os}: 110 e 121; SEQ ID N^{os}: 112 e 124; SEQ ID N^{os}: 113 e 125; SEQ ID N^{os}: 248 e 258; SEQ ID N^{os}: 252 e 262; SEQ ID N^{os}: 253 e 263; SEQ ID N^{os}: 254 e 264; SEQ ID N^{os}: 255 e 265; SEQ ID N^{os}: 256 e 266; SEQ ID N^{os}: 256 e 267; SEQ ID N^{os}: 518 e 534; SEQ ID N^{os}: 519 e 535; SEQ ID N^{os}: 115 e 536; SEQ ID N^{os}: 520 e 264; SEQ ID N^{os}: 521 e 537; e SEQ ID N^{os}: 522 e 538, respectivamente. Em algumas modalidades, as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aqui fornecidas compreendem a sequência de aminoácidos selecionada a partir de: SEQ ID N^{os}: 110 e 116; SEQ ID N^{os}: 110 e 120; SEQ ID N^{os}: 112 e 124; SEQ ID N^{os}: 256 e 267; SEQ ID N^{os}: 519 e 535; e SEQ ID N^{os}: 115 e 536, respectivamente. Em algumas modalidades, as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo aqui fornecidas compreendem a sequência de aminoácidos selecionada a partir de: SEQ ID N^{os}: 256 e 267; e SEQ ID N^{os}: 115 e 536, respectivamente.

[00165] Em algumas modalidades, as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de SEQ ID N^{os}: 110 e 116, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de SEQ ID N^{os}: 110 e 120, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de SEQ

ID N^{os}: 256 e 267, respectivamente; ou as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de SEQ ID N^{os}: 519 e 535, respectivamente. Em algumas modalidades, as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de SEQ ID N^{os}: 115 e 536, respectivamente.

[00166] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma ou mais regiões variáveis de cadeia pesada (V_H) e uma ou mais regiões variáveis de cadeia leve (V_L), em qualquer ordem ou orientação. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região V_H e uma região V_L, e a região V_H é um amino-terminal à região V_L. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região V_H e uma região V_L, e a região V_H é carbóxi-terminal à região V_L. Em algumas modalidades, a região V_H, e a região V_L são ligadas direta ou indiretamente, opcionalmente através de um ligante.

[00167] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, por exemplo, scFv, pode incluir uma região V_H ou uma porção da mesma, seguida pelo ligante, seguida por uma região V_L ou uma porção da mesma. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, por exemplo, o scFv, pode incluir a região V_L ou sua porção, seguida pelo ligante, seguida pela região V_H ou sua porção.

[00168] Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno é um fragmento de anticorpo de cadeia única, como um fragmento variável de cadeia única (scFv) ou um diacorpo ou um anticorpo de domínio único (sdAb). Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é um anticorpo de domínio único que compreende apenas a região V_H. Em algumas

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

[00169] Por conseguinte, os anticorpos anti-BCMA fornecidos incluem fragmentos de anticorpo de cadeia única, como scFvs e diacorpos, particularmente fragmentos de anticorpo de cadeia única humana, tipicamente que compreende ligantes que unem dois domínios ou regiões de anticorpo, como regiões V_H e V_L . O ligante é tipicamente um ligante peptídico, por exemplo, um ligante peptídico flexível e/ou solúvel, como um rico em glicina e serina.

[00170] Em alguns aspectos, os ligantes ricos em glicina e serina (e/ou treonina) incluem pelo menos 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% desses aminoácidos. Em algumas modalidades, eles incluem pelo menos cerca de 50%, 55%, 60%, 70% ou 75% de glicina, serina e/ou treonina. Em algumas modalidades, o ligante é composto substancialmente inteiramente de glicina, serina e/ou treonina. Os ligantes geralmente têm entre cerca de 5 e cerca de 50 aminoácidos de comprimento, tipicamente entre cerca de 10 e cerca de 30, por exemplo, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20., 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ou 30 e em alguns exemplos entre 10 e 25 aminoácidos de comprimento. Ligantes exemplares incluem

ligantes com vários números de repetições da sequência GGGGS (4GS; SEQ ID N°: 359) ou GGGS (3GS; SEQ ID N°: 360), como entre 2, 3, 4 e 5 repetições dessa sequência. Ligantes exemplares incluem aqueles que possuem ou consistem em uma sequência mencionada na SEQ ID N°: 361 (GGGGSGGGGSGGGGS). Ligantes exemplares incluem ainda aqueles que possuem ou consistem na sequência mencionada na SEQ ID N°: 362 (GSTSGSGKPGSGEGSTKG).

[00171] Por conseguinte, em algumas modalidades, as modalidades fornecidas incluem fragmentos de anticorpo de cadeia única, por exemplo, scFvs, que compreende um ou mais dos ligantes mencionados acima, tais como ligantes ricos em glicina/serina, incluindo ligantes com repetições de GGGS ou GGGGS, como o ligante mencionado na SEQ ID N°: 361. Em algumas modalidades, o ligante tem uma sequência de aminoácidos contendo a sequência mencionada na SEQ ID N°: 361.

[00172] Em alguns aspectos, um scFv aqui fornecido compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 128-139, 268-278, 558-576 e 578-583, ou tem uma sequência de aminoácido que tem pelo menos a ou cerca de 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 128-139, 268-278, 558-576 e 578-583.

[00173] Por exemplo, o scFv aqui fornecido compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de quaisquer dentre SEQ ID N°s: 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 e 583, ou tem uma sequência de aminoácido que tem pelo menos a ou cerca de 90%, 91%, 92%,

93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 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 e 583.

[00174] Em algumas modalidades, o scFv aqui fornecido compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de quaisquer dentre SEQ ID N^{os}: 128, 129, 130, 132, 133, 136, 137, 269, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 558, 559, 560, 561, 562 e 563, ou tem uma sequência de aminoácido que tem pelo menos a ou cerca de 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 128, 129, 130, 132, 133, 136, 137, 269, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 558, 559, 560, 561, 562 e 563. Em algumas modalidades, o scFv aqui fornecido compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de quaisquer dentre SEQ ID N^{os}: 128, 132, 136, 278, 559 e 560, ou tem uma sequência de aminoácido que tem pelo menos a ou cerca de 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 128, 132, 136, 278, 559 e 560. Em algumas modalidades, o scFv aqui fornecido compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de quaisquer dentre SEQ ID N^{os}: 278 e 560 ou tem uma sequência de aminoácido que tem pelo menos a ou cerca de 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 278 e 560. Em algumas modalidades, o scFv compreende a sequência selecionada a partir de quaisquer dentre SEQ ID N^{os}: 128, 132, 278 e 502, ou uma sequência

que tem pelo menos 90% de identidade de sequência para a sequência selecionada a partir de quaisquer dentre SEQ ID N^{os}: 128, 132, 278 e 502. Em algumas modalidades, o scFv compreende a sequência de SEQ ID N^o: 560, ou uma sequência que tem pelo menos 90% de identidade de sequência para a sequência de SEQ ID N^o: 560.

[00175] A **Tabela 2** fornece a SEQ ID N^{os}: de anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno exemplares e regiões ou domínios dos mesmos que são aqui fornecidos. Em algumas modalidades, o anticorpo de ligação ao BCMA ou fragmento do mesmo compreende uma região V_H que compreende a sequência de CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 e uma região V_L que compreendem a sequência de CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 mencionada nas SEQ ID N^{os}: listadas em cada linha da **Tabela 2** abaixo (pela numeração de Kabat). Em algumas modalidades, o anticorpo de ligação ao BCMA ou fragmento do mesmo compreende uma sequência de região V_H e uma sequência de região V_L mencionada nas SEQ ID N^{os}: listadas em cada linha da **Tabela 2** abaixo, ou um anticorpo que compreende a V_H e sequência de aminoácido de região V_L que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de região V_H, e a sequência de região V_L mencionada nas SEQ ID N^{os}: listadas em cada linha da **Tabela 2** abaixo. Em algumas modalidades, o anticorpo de ligação ao BCMA ou fragmento do mesmo compreende uma sequência de região V_H e uma sequência de região V_L mencionada nas SEQ ID N^{os}: listadas em cada linha da **Tabela 2** abaixo. Em algumas modalidades, o anticorpo de ligação ao BCMA ou fragmento do mesmo compreende um sequência de scFv mencionada nas SEQ ID N^{os}: listadas em cada linha da **Tabela 2** abaixo, ou um anticorpo que compreende uma sequência de aminoácido de scFv que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a

seqüência de scFv mencionada nas SEQ ID N^{os}: listadas em cada linha da **Tabela 2** abaixo.

Tabela 2. Identificador de seqüência (SEQ ID N ^o) para Anticorpos e Domínios Exemplares									
Domínio de ligação ao antígeno	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	V_H	V_L	scFv
BCMA-1	1	4	7	26	37	47	110	116	128
BCMA-2	2	5	8	27	38	48	111	117	129
BCMA-3	1	4	7	28	39	49	110	118	130
BCMA-4	1	4	7	29	40	50	110	119	131
BCMA-5	1	4	7	30	39	51	110	120	132
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

Tabela 2. Identificador de sequência (SEQ ID N°) para Anticorpos e Domínios Exemplares									
Domínio de ligação ao antígeno	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	V_H	V_L	scFv
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

[00176] Entre os anticorpos fornecidos, por exemplo, fragmentos de

ligação ao antígeno, são anticorpos humanos. Em algumas modalidades de um anticorpo anti-BCMA humano fornecido, por exemplo, fragmentos de ligação ao antígeno, o anticorpo humano contém uma região V_H que compreende uma porção com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácido codificada por um segmento V de cadeia pesada humana de nucleotídeo de linha germinativa, uma porção com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácido codificada por um segmento D de cadeia pesada humana de nucleotídeo de linha germinativa e/ou uma porção com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácido codificada por um segmento J de cadeia pesada de nucleotídeo de linha germinativa; e/ou contém uma região V_L que compreende uma porção com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácido codificada por um segmento V de cadeia capa ou lambda humana de nucleotídeo de linha germinativa e/ou uma porção com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácido codificada por um segmento J de cadeia capa ou cadeia lambda humana de nucleotídeo de linha germinativa. Em algumas modalidades, a porção da região V_H corresponde à CDR-H1, CDR-H2 e/ou CDR-H3. Em algumas modalidades, a porção da região V_H corresponde à região de estrutura 1 (FR1), FR2, FR2 e/ou FR4. Em algumas modalidades, a porção da região V_L corresponde à CDR-L1, CDR-L2 e/ou CDR-L3. Em algumas modalidades, a porção da região V_L corresponde à FR1, FR2, FR2 e/ou FR4.

[00177] Em algumas modalidades, o anticorpo humano ou seu fragmento de ligação ao antígeno, contém uma CDR-H1 com pelo

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

[00178] Em algumas modalidades, o anticorpo humano ou seu fragmento de ligação ao antígeno, contém uma CDR-H2 com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácido da região CDR-H2 correspondente dentro de uma sequência codificada por um segmento V de cadeia pesada humana de nucleotídeo de linha germinativa. Por exemplo, o anticorpo humano em algumas modalidades contém uma CDR-H2 com uma sequência 100% idêntica ou com não mais que uma, duas ou três diferenças de aminoácidos em comparação com a região CDR-H2 correspondente dentro de uma sequência codificada por um segmento V de cadeia pesada humana de nucleotídeo de linha germinativa.

[00179] Em algumas modalidades, o anticorpo humano ou seu fragmento de ligação ao antígeno, contém uma CDR-H3 com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácido da região CDR-H3 correspondente dentro de uma sequência codificada pelos segmentos V, D e J de cadeia pesada humana de nucleotídeo de linha germinativa. Por exemplo, o anticorpo humano em algumas modalidades contém uma CDR-H3 com uma sequência

100% idêntica ou com não mais que uma, duas ou três diferenças de aminoácidos em comparação com a região CDR-H3 correspondente dentro de uma sequência codificada pelos segmentos V, D e J humano de cadeia pesada de nucleotídeo de linha germinativa.

[00180] Em algumas modalidades, o anticorpo humano ou seu fragmento de ligação ao antígeno, contém uma CDR-L1 com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácido da região CDR-L1 correspondente dentro de uma sequência codificada por um segmento V de cadeia leve humana de nucleotídeo de linha germinativa. Por exemplo, o anticorpo humano em algumas modalidades contém uma CDR-L1 com uma sequência 100% idêntica ou com não mais que uma, duas ou três diferenças de aminoácidos em comparação com a região CDR-L1 correspondente dentro de uma sequência codificada por um segmento V de cadeia leve humana de nucleotídeo de linha germinativa.

[00181] Em algumas modalidades, o anticorpo humano ou seu fragmento de ligação ao antígeno, contém uma CDR-L2 com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácido da região CDR-L2 correspondente dentro de uma sequência codificada por um segmento V de cadeia leve humana de nucleotídeo de linha germinativa. Por exemplo, o anticorpo humano em algumas modalidades contém uma CDR-L2 com uma sequência 100% idêntica ou com não mais que uma, duas ou três diferenças de aminoácidos em comparação com a região CDR-L2 correspondente dentro de uma sequência codificada por um segmento V de cadeia leve humana de nucleotídeo de linha germinativa.

[00182] Em algumas modalidades, o anticorpo humano ou seu

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

[00183] Em algumas modalidades, o anticorpo humano ou seu fragmento de ligação ao antígeno, contém uma região de estrutura que contém sequências de segmentos de genes de linha germinativa humana. Por exemplo, em algumas modalidades, o anticorpo humano contém uma região V_H na qual a região de estrutura, por exemplo FR1, FR2, FR3 e FR4, tem pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma região de estrutura codificada por um segmento de anticorpo de linha germinativa humana, como um segmento V e/ou segmento J. Em algumas modalidades, o anticorpo humano contém uma região V_L na qual a região de estrutura, por exemplo, FR1, FR2, FR3 e FR4, tem pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma região de estrutura codificada por um segmento de anticorpo de linha germinativa humana, como um segmento V e/ou segmento J. Por exemplo, em algumas dessas modalidades, a sequência da região de estrutura contida na região V_H e/ou na região V_L não difere em mais do que 10 aminoácidos, como não mais do que 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ou 1 aminoácido, em comparação com a sequência da região de estrutura codificada por um segmento de anticorpo de linha germinativa humana.

[00184] O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, pode conter pelo menos uma porção de uma região constante de imunoglobulina, como um ou mais domínios de região constante. Em algumas modalidades, as regiões constantes incluem uma região constante de cadeia leve e/ou uma região constante de cadeia pesada 1 (CH1). Em algumas modalidades, o anticorpo inclui um domínio CH2 e/ou CH3, como uma região de Fc. Em algumas modalidades, a região de Fc é uma região de Fc de uma IgG humana, como uma IgG1 ou IgG4.

[00185] Também são fornecidos ácidos nucleicos, por exemplo, polinucleotídeos, que codificam os anticorpos e/ou porções, por exemplo, cadeias dos mesmos. Entre os ácidos nucleicos fornecidos estão aqueles que codificam os anticorpos anti-BCMA (por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno) aqui descritos. Também são fornecidos ácidos nucleicos, por exemplo, polinucleotídeos que codificam um ou mais anticorpos e/ou porções dos mesmos, por exemplo, aqueles que codificam um ou mais dos anticorpos anti-BCMA (por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno) aqui descritos e/ou outros anticorpos e/ou porções dos mesmos, por exemplo, anticorpos e/ou porções dos mesmos que se ligam a outros antígenos alvo. Os ácidos nucleicos podem incluir aqueles que englobam nucleotídeos e bases naturais e/ou não naturais, por exemplo, incluindo aqueles com modificações na cadeia principal. Os termos "molécula de ácido nucleico", "ácido nucleico" e "polinucleotídeo" podem ser usados de forma intercambiável e referem-se a um polímero de nucleotídeos. Tais polímeros de nucleotídeos podem conter nucleotídeos naturais e/ou não naturais e incluem, mas não estão limitados a, DNA, RNA e PNA. "Sequência de ácido nucleico" refere-se à sequência linear de nucleotídeos que compreende a molécula ou polinucleotídeo de ácido nucleico.

[00186] Também são fornecidos vetores contendo os ácidos nucleicos, por exemplo, polinucleotídeos e células hospedeiras contendo os vetores, por exemplo, para a produção dos anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno. Também são fornecidos métodos para produzir os anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno. O ácido nucleico pode codificar uma sequência de aminoácidos que compreende a região V_L e/ou uma sequência de aminoácidos que compreende a região V_H do anticorpo (por exemplo, as cadeias leve e/ou pesada do anticorpo). O ácido nucleico pode codificar uma ou mais sequências de aminoácidos que compreendem a região V_L e/ou uma sequência de aminoácidos que compreende a região V_H do anticorpo (por exemplo, as cadeias leve e/ou pesada do anticorpo). Em algumas modalidades, o ácido nucleico, por exemplo, polinucleotídeo codifica uma ou mais regiões V_H e/ou uma ou mais regiões V_L do anticorpo, em qualquer ordem ou orientação. Em algumas modalidades, o ácido nucleico, por exemplo, polinucleotídeo codifica uma região V_H e uma região V_L , e a sequência de codificação para a região V_H está a montante da sequência de codificação para a região V_L . Em algumas modalidades, o ácido nucleico, por exemplo, polinucleotídeo codifica uma região V_H e uma região V_L , e a sequência de codificação para a região V_L está a montante da sequência de codificação para a região V_H .

[00187] Em uma modalidade adicional, um ou mais vetores (por exemplo, vetores de expressão) que compreendem esses ácidos nucleicos são fornecidos. Em uma outra modalidade, é fornecida uma célula hospedeira que compreende esses ácidos nucleicos. Em uma dessas modalidades, uma célula hospedeira compreende (por exemplo, foi transformada com) um vetor que compreende um ácido nucleico que codifica uma sequência de aminoácidos que compreende a região V_H do anticorpo. Em outra modalidade, uma célula hospedeira

compreende (por exemplo, foi transformada com) (1) um vetor que compreende um ácido nucleico que codifica uma sequência de aminoácidos que compreende a região V_L do anticorpo e uma sequência de aminoácidos que compreende a região V_H do anticorpo, ou (2) um primeiro vetor que compreende um ácido nucleico que codifica uma sequência de aminoácidos que compreende a região V_L do anticorpo e um segundo vetor que compreende um ácido nucleico que codifica uma sequência de aminoácidos que compreende a região V_H do anticorpo. Em algumas modalidades, uma célula hospedeira compreende (por exemplo, foi transformada com) um ou mais vetores que compreende um ou mais ácidos nucleicos que codificam uma ou mais sequências de aminoácidos que compreende um ou mais anticorpos e/ou porções dos mesmos, por exemplo, seus fragmentos de ligação ao antígeno. Em algumas modalidades, uma ou mais dessas células hospedeiras são fornecidas. Em algumas modalidades, é fornecida uma composição contendo uma ou mais dessas células hospedeiras. Em algumas modalidades, as uma ou mais células hospedeiras podem expressar anticorpos diferentes, ou o mesmo anticorpo. Em algumas modalidades, cada uma das células hospedeiras pode expressar mais de um anticorpo.

[00188] Também são fornecidos métodos para produzir os anticorpos anti-BCMA (incluindo fragmentos de ligação ao antígeno). Para a produção recombinante do anticorpo anti-BCMA, um sequenciador de ácido nucleico ou um polinucleotídeo que codifica um anticorpo, por exemplo, como descrito acima, pode ser isolado e inserido em um ou mais vetores para posterior clonagem e/ou expressão em uma célula hospedeira. Tais sequências de ácido nucleico podem ser facilmente isoladas e sequenciadas usando procedimentos convencionais (por exemplo, usando sondas oligonucleotídicas que são capazes de se ligar especificamente a

genes que codificam as cadeias pesada e leve do anticorpo). Em algumas modalidades, é fornecido um método para preparar o anticorpo anti-BCMA, em que o método compreende a cultura de uma célula hospedeira que compreende uma sequência de ácido nucleico que codifica o anticorpo, como fornecido acima, sob condições adequadas para expressão do anticorpo e, opcionalmente, a recuperação do anticorpo da célula hospedeira (ou meio de cultura da célula hospedeira).

[00189] Além dos procariotas, micróbios eucarióticos, como fungos filamentosos ou leveduras, são hospedeiros de clonagem ou expressão adequados para vetores codificadores de anticorpos, incluindo fungos e cepas de leveduras cujas vias de glicosilação foram modificadas para imitar ou aproximar-se das células humanas, resultando na produção de um anticorpo com um padrão de glicosilação parcial ou totalmente humano. Veja Gerngross, Nat. Biotecnologia. 22: 1409-1414 (2004) e Li *et al.*, Nat. Biotecnologia. 24: 210-215 (2006).

[00190] Células eucarióticas exemplares que podem ser usadas para expressar polipeptídeos incluem, mas não estão limitadas a, células de COS, incluindo células de COS 7; células 293, incluindo células 293-6E; células de CHO, incluindo CHO-S, DG44. Células Lec13 CHO e células FUT8 CHO; células PER.C6®; e células NSO. Em algumas modalidades, as cadeias pesadas e/ou cadeias leves de anticorpos (por exemplo, região V_H e/ou região V_L) podem ser expressas em leveduras. Veja, por exemplo, a publicação Norte-Americana Nº. US 2006/0270045 A1. Em algumas modalidades, uma célula hospedeira eucariótica específica é selecionada com base em sua capacidade de fazer modificações pós-traducionais desejadas nas cadeias pesadas e/ou cadeias leves (por exemplo, região V_H e/ou região V_L). Por exemplo, em algumas modalidades, as células de CHO

produzem polipeptídeos que têm um nível mais alto de sialilação do que o mesmo polipeptídeo produzido em células 293.

[00191] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno aqui fornecido é produzido em um sistema livre de células. Sistemas livres de células exemplares são descritos, por exemplo, em Sitaraman *et al.*, Methods Mol. Biol. 498: 229-44 (2009); Spirin, Trends Biotechnol. 22: 538-45 (2004); Endo *et al.*, Biotechnol. Adv. 21: 695-713 (2003).

[00192] As modalidades fornecidas incluem ainda vetores e células hospedeiras e outros sistemas de expressão para expressar e produzir os anticorpos e outras proteínas de ligação ao antígeno, incluindo células hospedeiras eucarióticas e procarióticas, incluindo bactérias, fungos filamentosos e leveduras, bem como células de mamíferos, como células humanas células, bem como sistemas de expressão sem células.

b. Características Exemplares

[00193] Em alguns aspectos, os anticorpos fornecidos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno têm uma ou mais características funcionais especificadas, tais como propriedades de ligação, incluindo a ligação a epítomos específicos.

[00194] Em algumas modalidades, os anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno se ligam especificamente à proteína de BCMA. Em algumas modalidades aqui fornecidas, a proteína de BCMA refere-se à proteína de BCMA humano, uma proteína de BCMA de camundongo ou uma proteína de BCMA de primata não humano (por exemplo, macaco cinomolgo). Em algumas modalidades de qualquer uma das modalidades aqui, a proteína de BCMA refere-se à proteína de BCMA humano. A observação de que um anticorpo ou outra molécula de ligação se liga à proteína de BCMA ou se liga especificamente à proteína de BCMA não significa

necessariamente que se liga a uma proteína de BCMA de todas as espécies. Por exemplo, em algumas modalidades, características de ligação à proteína de BCMA, como a capacidade de se ligar especificamente a ela e/ou de se ligar com uma afinidade específica até um determinado grau, em algumas modalidades, refere-se à capacidade em relação a um BCMA humano a proteína, e o anticorpo podem não ter esse recurso em relação a uma proteína de BCMA de outra espécie, como camundongo.

[00195] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno se liga a proteína de BCMA de mamífero, incluindo variantes de BCMA de ocorrência natural, como certas variantes de ligação ou variantes alélicas.

[00196] Em algumas modalidades, os anticorpos se ligam especificamente à proteína de BCMA humano, como um epítipo ou região da proteína de BCMA humano, como a proteína de BCMA humano que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N°: 367 (GenBank N°. BAB60895,1), ou SEQ ID N°: 368 (NCBI NP_001183,2) ou uma variante alélica ou variante de ligação da mesma. Em uma modalidade, a proteína de BCMA humano é codificada por uma variante de transcrição ou é uma isoforma que possui a sequência de aminoácidos mencionada na SEQ ID N°: 369. Em algumas modalidades, os anticorpos se ligam à proteína de BCMA de macaco cinomolgo, como a proteína de BCMA de macaco cinomolgo mencionada na SEQ ID N°: 371 (GenBank N°. EHH60172,1). Em algumas modalidades, os anticorpos se ligam ao BCMA humano, mas não se ligam ou se ligam em menor nível ou grau ou afinidade à proteína de BCMA de macaco cinomolgo, como a proteína de BCMA de macaco cinomolgo mencionada na SEQ ID N°: 371 (GenBank N°. EHH60172,1). Em algumas modalidades, os anticorpos não se ligam ou se ligam em um nível ou grau ou afinidade

mais baixo à proteína de BCMA de camundongo, como a proteína de BCMA de camundongo mencionada na SEQ ID Nº: 370 (NCBI NP_035738,1). Em algumas modalidades, os anticorpos se ligam à proteína de BCMA de camundongo, como a proteína de BCMA de camundongo mencionada na SEQ ID Nº: 370 (NCBI NP_035738,1). Em algumas modalidades, os anticorpos se ligam à proteína de BCMA de camundongo, com menor afinidade do que sua ligação a uma proteína de BCMA humano e/ou a uma proteína de BCMA de macaco cinomolgo. Em algumas modalidades, os anticorpos se ligam à proteína de BCMA de camundongo e/ou a uma proteína de BCMA de macaco cinomolgo com menor afinidade do que sua ligação a uma proteína de BCMA humano. Em algumas modalidades, os anticorpos se ligam à proteína de BCMA de camundongo e/ou a uma proteína de BCMA de macaco cinomolgo com afinidade de ligação semelhante em comparação à sua ligação a uma proteína de BCMA humano.

[00197] Em uma modalidade, a extensão da ligação de um anticorpo anti-BCMA a uma proteína não BCMA não relacionada, como uma proteína de BCMA não humano ou outra proteína não BCMA, é menor ou igual a cerca de 10% da ligação do anticorpo à proteína de BCMA humano como medido, por exemplo, por um radioimunoensaio (RIA). Em algumas modalidades, entre os anticorpos fornecidos estão os anticorpos nos quais a ligação à proteína de BCMA de camundongo é menor ou igual a cerca de 10% da ligação do anticorpo à proteína de BCMA humano. Em algumas modalidades, entre os anticorpos fornecidos estão os anticorpos nos quais a ligação à proteína de BCMA de macaco cinomolgo é menor ou igual a ou cerca de 10% da ligação do anticorpo à proteína de BCMA humano. Em algumas modalidades, entre os anticorpos fornecidos estão os anticorpos nos quais a ligação à proteína de BCMA de macaco cinomolgo e/ou uma proteína de BCMA de camundongo é

semelhante ou cerca de a mesma que a ligação do anticorpo à proteína de BCMA humano.

[00198] Em algumas modalidades, o anticorpo se liga especificamente a e/ou se liga a uma determinada afinidade em um grau específico, a uma proteína de BCMA, por exemplo, BCMA humano, uma proteína de BCMA de camundongo ou a uma proteína de BCMA de primata não humano (por exemplo, macaco cinomolgo).

[00199] Em algumas modalidades, os anticorpos fornecidos são capazes de se ligar à proteína de BCMA, como a proteína de BCMA humano, com pelo menos uma certa afinidade, conforme medido por qualquer um de vários métodos conhecidos. Em algumas modalidades, a afinidade é representada por uma constante de dissociação de equilíbrio (KD); em algumas modalidades, a afinidade é representada por EC₅₀.

[00200] Uma variedade de ensaios é conhecida por avaliar a afinidade de ligação e/ou determinar se uma molécula de ligação (por exemplo, um anticorpo ou fragmento do mesmo) se liga especificamente a um ligante específico (por exemplo, um antígeno, como uma proteína de BCMA). Está dentro do nível de alguém versado na técnica determinar a afinidade de ligação de uma molécula de ligação, por exemplo, um anticorpo, para um antígeno, por exemplo, BCMA, como BCMA humano ou BCMA humano ou BCMA de cinomolgo ou BCMA de camundongo, como o uso de número de ensaios de ligação que são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, em algumas modalidades, um instrumento BIAcore® pode ser usado para determinar a cinética de ligação e constantes de um complexo entre duas proteínas (por exemplo, um anticorpo ou fragmento do mesmo e um antígeno, como uma proteína de BCMA), usando análise por ressonância de plasmônio superficial (SPR) (veja, por exemplo, Scatchard *et al.*, Ann. NY Acad. Sci. 51: 660, 1949; Wilson, Science

295: 2103, 2002; Wolff *et al.*, Cancer Res. 53: 2560, 1993 e Patentes Norte-Americanas Nos. 5.283.173, 5.468.614, ou o equivalente).

[00201] A SPR mede alterações na concentração de moléculas na superfície do sensor, à medida que as moléculas se ligam ou se dissociam da superfície. A mudança no sinal de SPR é diretamente proporcional à mudança na concentração de massa próxima à superfície, permitindo assim a medição da cinética de ligação entre duas moléculas. A constante de dissociação para o complexo pode ser determinada pelo monitoramento de alterações no índice de refração em relação ao tempo em que o tampão é passado sobre o chip. Outros ensaios adequados para medir a ligação de uma proteína a outra incluem, por exemplo, imunoenaios como ensaios imunossorventes ligados à enzima (ELISA) e radioimunoenaios (RIA), ou determinação da ligação, monitorando a alteração nas propriedades espectroscópicas ou ópticas das proteínas através de fluorescência, absorção de UV, dicroísmo circular ou ressonância magnética nuclear (RMN). Outros ensaios exemplares incluem, mas não estão limitados a, Western blot, ELISA, ultracentrifugação analítica, espectroscopia, citometria de fluxo, sequenciação e outros métodos para detecção de ácidos nucleicos expressos ou ligação de proteínas.

[00202] Em algumas modalidades, a molécula de ligação, por exemplo, anticorpo ou fragmento do mesmo, se liga, como especificamente se liga, a um antígeno, por exemplo, uma proteína de BCMA ou um epítipo nela, com uma afinidade ou K_A (isto é, uma constante de associação de equilíbrio de uma interação de ligação particular com unidades de $1/M$; igual à relação da taxa on [k_{on} ou k_a], e da taxa off [k_{off} ou k_d] para esta reação de associação, assumindo interação bimolecular) igual ou maior a $10^5 M^{-1}$. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento do mesmo exibe uma afinidade

de ligação para o epítipo peptídico com uma K_D (isto é, uma constante de dissociação de equilíbrio de uma interação de ligação específica com unidades de M; igual à relação da taxa $_{off}$ [k_{off} ou k_d] para a taxa $_{on}$ [k_{on} ou k_a] para essa reação de associação, assumindo interação bimolecular) igual ou menor que 10^{-5} M. Por exemplo, a constante de dissociação de equilíbrio K_D varia de 10^{-5} M a 10^{-13} M, como 10^{-7} M a 10^{-11} M, 10^{-8} M a 10^{-10} M ou 10^{-9} M a 10^{-10} M. A taxa $_{on}$ (constante da taxa de associação; k_{on} ou k_a ; unidades de 1/Ms), e a taxa $_{off}$ (constante da taxa de dissociação; k_{off} ou k_d ; unidades de 1/s) podem ser determinadas usando qualquer um dos métodos de ensaio conhecidos na técnica, por exemplo, ressonância de plasmônio superficial (SPR).

[00203] Em algumas modalidades, a afinidade de ligação (EC_{50}) e/ou a constante de dissociação do anticorpo (por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno) a cerca da proteína de BCMA, como a proteína de BCMA humano, é a partir de ou a partir de cerca de 0,01 nM a cerca de 500 nM, a partir de ou a partir de cerca de 0,01 nM a cerca de 400 nM, a partir de ou a partir de cerca de 0,01 nM a cerca de 100 nM, a partir de ou a partir de cerca de 0,01 nM a cerca de 50 nM, a partir de ou a partir de cerca de 0,01 nM a cerca de 10 nM, a partir de ou a partir de cerca de 0,01 nM a cerca de 1 nM, a partir de ou a partir de cerca de 0,01 nM a cerca de 0,1 nM, é a partir de ou a partir de cerca de 0,1 nM a cerca de 500 nM, a partir de ou a partir de cerca de 0,1 nM a cerca de 400 nM, a partir de ou a partir de cerca de 0,1 nM a cerca de 100 nM, a partir de ou a partir de cerca de 0,1 nM a cerca de 50 nM, a partir de ou a partir de cerca de 0,1 nM a cerca de 10 nM, a partir de ou a partir de cerca de 0,1 nM a cerca de 1 nM, a partir de ou a partir de cerca de 0,5 nM a cerca de 200 nM, a partir de ou a partir de cerca de 1 nM a cerca de 500 nM, a partir de ou a partir de cerca de 1 nM a cerca de 100 nM, a partir de ou a partir de cerca

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

[00204] Em algumas modalidades, a afinidade de ligação pode ser classificada como alta afinidade ou baixa afinidade. Em alguns casos, a molécula de ligação (por exemplo, anticorpo ou fragmento do mesmo) que exibe ligação de afinidade baixa a moderada exibe uma K_A de até 10^7 M^{-1} , até 10^6 M^{-1} , até 10^5 M^{-1} . Em alguns casos, uma molécula de ligação (anticorpo ou fragmento do mesmo) que exibe ligação de alta afinidade a um epítipo específico interage com esse epítipo com uma K_A de pelo menos 10^7 M^{-1} , pelo menos 10^8 M^{-1} , pelo menos 10^9 M^{-1} , pelo menos 10^{10} M^{-1} , pelo menos 10^{11} M^{-1} , pelo menos 10^{12} M^{-1} ou pelo menos 10^{13} M^{-1} . Em algumas modalidades, a

afinidade de ligação (EC_{50}) e/ou a constante de dissociação de equilíbrio, K_D , da molécula de ligação, por exemplo, anticorpo anti-BCMA ou fragmento do mesmo, a uma proteína de BCMA, é de cerca de 0,01 nM a cerca de 1 μ M, 0,1 nM a 1 μ M, 1 nM a 1 μ M, 1 nM a 500 nM, 1 nM a 100 nM, 1 nM a 50 nM, 1 nM a 10 nM, 10 nM a 500 nM, 10 nM a 100 nM, 10 nM a 50 nM, 50 nM a 500 nM, 50 nM a 100 nM ou 100 nM a 500 nM. Em certas modalidades, a afinidade de ligação (EC_{50}) e/ou a constante de dissociação da constante de dissociação de equilíbrio, K_D , da molécula de ligação, por exemplo, anticorpo anti-BCMA ou seu fragmento, a uma proteína de BCMA, é igual ou inferior a do que a 1 μ M, 500 nM, 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM ou 1 nM ou menos.

[00205] Em algumas modalidades, a afinidade de ligação de uma molécula de ligação, como um anticorpo anti-BCMA, para diferentes antígenos, por exemplo, proteínas de BCMA de diferentes espécies pode ser comparada para determinar a reatividade cruzada da espécie. Por exemplo, a reatividade cruzada de espécies pode ser classificada como alta reatividade cruzada ou baixa reatividade cruzada. Em algumas modalidades, a constante de dissociação de equilíbrio, K_D , para diferentes antígenos, por exemplo, proteínas de BCMA de diferentes espécies, como humano, macaco cinomolgo ou camundongo, pode ser comparada para determinar a reatividade cruzada das espécies. Em algumas modalidades, a reatividade cruzada de espécies de um anticorpo anti-BCMA pode ser alta, por exemplo, o anticorpo anti-BCMA se liga ao BCMA humano e uma variante da espécie de BCMA em um grau semelhante, por exemplo, a relação de K_D para BCMA humano e K_D para a variante da espécie de BCMA é ou é cerca de 1. Em algumas modalidades, a reatividade

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

[00206] Em algumas modalidades, os anticorpos fornecidos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno se ligam em um grau semelhante a uma proteína de BCMA humano e uma proteína de BCMA não humano ou outras proteínas não BCMA. Por exemplo, em algumas modalidades, os anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno fornecidos se ligam a uma proteína de BCMA humano, como a proteína de BCMA humano que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N°: 367 (GenBank N°. BAB60895,1) ou SEQ ID N°: 368 (NCBI NP_001183,2) ou uma variante alélica ou variante de ligação, com uma constante de dissociação de equilíbrio (K_D), e a um BCMA não humano, como um BCMA de macaco cinomolgo, como a proteína de BCMA de macaco cinomolgo mencionada na SEQ ID N°: 371 (GenBank N°. EHH60172,1), com uma K_D que é semelhante, ou cerca de o mesmo, ou com menos de duas vezes de diferença ou com menos de 5 vezes de diferença.

[00207] Por exemplo, em algumas modalidades, os anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno fornecidos se ligam a um BCMA humano com uma K_D de cerca de ou menos do que cerca de 1 μ M, 500 nM, 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM ou 1 nM ou menos, e se

liga a um BCMA de macaco cinomolgo com uma K_D de cerca de ou menos que a ou cerca de 1 μ M, 500 nM, 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM ou 1 nM ou menos. Em algumas modalidades, os anticorpos fornecidos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno se ligam a uma proteína de BCMA de camundongo com uma K_D de cerca de ou menos do que cerca de 1 μ M, 500 nM, 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM ou 1 nM ou menos. Em algumas modalidades, os anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno fornecidos se ligam a um BCMA humano, a um BCMA de macaco cinomolgo, e a um BCMA de camundongo com alta afinidade. Em algumas modalidades, os anticorpos fornecidos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno se ligam a um BCMA humano e ao BCMA de macaco cinomolgo com alta afinidade, e a um BCMA de camundongo com baixa afinidade. Em algumas modalidades, os anticorpos fornecidos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno se ligam a um BCMA humano e BCMA de outras espécies, ou outras variantes da proteína de BCMA, com alta afinidade.

[00208] Em algumas modalidades, a capacidade total de ligação ($R_{\text{máx}}$), medida usando condições específicas de ressonância de plasmônio superficial (SPR), é usada para determinar a habilidade ou capacidade de ligação do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno fornecido ao antígeno, por exemplo, uma proteína de BCMA, tal como uma proteína de BCMA humano. Para a análise por SPR, o "ligante" é a molécula alvo imobilizada na superfície do sensor, por exemplo, uma proteína de BCMA, e o "analisado" é a molécula testada, por exemplo, anticorpo, para ligação ao "ligante". Por

exemplo, o "analisado" pode ser qualquer um dos anticorpos fornecidos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno que se liga a uma proteína de BCMA. Para um par de ligante e analisado particular na SPR, a $R_{\text{máx}}$ pode ser determinada assumindo um modelo de estequiometria de ligação 1:1, para uma condição específica. Em algumas modalidades, a capacidade de ligação ($R_{\text{máx}}$) pode ser determinada usando a seguinte fórmula: $R_{\text{máx}} \text{ (RU)} = (\text{peso molecular do analisado})/(\text{peso molecular do ligante}) \times \text{nível de ligante imobilizado (RU)}$. Em aspectos particulares das condições de SPR, a $R_{\text{máx}}$ de ligação entre qualquer anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno fornecido e uma proteína de BCMA, como um BCMA humano ou um BCMA de cinomolgo, é pelo menos ou pelo menos cerca de 50 unidades de ressonância (RU), como cerca de 25 RU, 20 RU, 15 RU, 10 RU, 5 RU ou 1 RU.

[00209] Em algumas modalidades, os anticorpos ou seu fragmento de ligação ao antígeno, como os anticorpos humanos, se ligam especificamente a um epítipo ou região específica da proteína de BCMA, como geralmente um epítipo ou região extracelular. A proteína de BCMA é uma proteína de aminoácido com membrana de tipo III 184 que contém um domínio extracelular, um domínio de transmembrana e um domínio citoplásmico. Com referência a uma sequência de aminoácidos de BCMA humano mencionada na SEQ ID N°: 367, o domínio extracelular corresponde aos aminoácidos 1-54, os aminoácidos 55-77 correspondem ao domínio de transmembrana e os aminoácidos 78-184 correspondem ao domínio citoplásmico.

[00210] Em algumas modalidades, os anticorpos ou seu fragmento de ligação ao antígeno ligam-se, por exemplo, ligam-se especificamente e/ou reconhecem, um ou mais epítipos no BCMA, por exemplo, BCMA humano. Em algumas modalidades, os epítipos são epítipos presentes no domínio extracelular do BCMA, por

exemplo, BCMA humano. Em algumas modalidades, os epítomos incluem epítomos peptídicos. Em algumas modalidades, o epítopo inclui epítomos lineares e/ou epítomos conformacionais ou combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, os epítomos no BCMA, que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, por exemplo, anticorpo anti-BCMA ou seu fragmento de ligação ao antígeno aqui fornecido, incluem epítomos conformacionais, por exemplo, epítomos que incluem vários trechos peptídicos de BCMA. Em algumas modalidades, os anticorpos anti-BCMA ou seu fragmento de ligação ao antígeno aqui fornecidos se ligam ou reconhecem uma ou uma combinação de ${}_{21}\text{CIPCQLR}_{27}$ (mencionada na SEQ ID N°: 375), ${}_{30}\text{SNTPLTCQR}_{39}$ (mencionada na SEQ ID N°: 379) e ${}_{44}\text{SVTNSVK}_{50}$ (mencionada na SEQ ID N°: 393). Em algumas modalidades, o epítopo compreende ${}_{30}\text{SNTPLTCQR}_{39}$ (SEQ ID N°: 379) e/ou ${}_{44}\text{SVTNSVK}_{50}$ (SEQ ID N°: 393). Em algumas modalidades, os anticorpos anti-BCMA ou seu fragmento de ligação ao antígeno aqui fornecidos se ligam ou reconhecem ${}_{30}\text{SNTPLTCQR}_{39}$ (mencionada na SEQ ID N°: 379). Em algumas modalidades, os anticorpos anti-BCMA ou seu fragmento de ligação ao antígeno aqui fornecidos se ligam ou reconhecem uma ou uma combinação de ${}_{8}\text{CSQNEYF}_{14}$ (mencionada na SEQ ID N°: 410) e ${}_{17}\text{LLHACIPCQLR}_{27}$ (mencionada na SEQ ID N°: 428). Em algumas modalidades, o epítopo compreende ${}_{17}\text{LLHACIPCQLR}_{27}$ (SEQ ID N°: 428).

[00211] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno se liga a um ou mais epítomos de uma proteína de BCMA humano selecionada dentre ${}_{21}\text{CIPCQLR}_{27}$ (SEQ ID N°: 375), ${}_{30}\text{SNTPLTCQR}_{39}$ (SEQ ID N°: 379) e ${}_{44}\text{SVTNSVK}_{50}$ (SEQ ID N°: 393), mas não inclui uma região V_H que compreende uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1), CDR-H2 e/ou CDR-H3, respectivamente, que compreende a

sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 496, 507 e/ou 513, respectivamente, e/ou o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno não compreende uma região V_L que compreende uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1), CDR-L2 e/ou CDR-L3, respectivamente, que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 517, 532 e/ou 551; ou inclui um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno que compreende uma região V_H contendo a sequência de aminoácidos mencionada na SEQ ID N^o: 577 ou uma sequência de aminoácidos que possui pelo menos 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de homologia a isto, e/ou uma região V_L contendo a sequência de aminoácidos mencionada na SEQ ID N^o: 587 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de homologia a isto.

[00212] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno se liga a um ou mais epítopos de uma proteína de BCMA humano selecionados dentre 8CSQNEYF14 (SEQ ID N^o: 410) e 17LLHACIPCQLR27 (SEQ ID N^o: 428), mas não compreende uma região V_H que compreende uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1), CDR-H2 e/ou CDR-H3, respectivamente, que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 496, 507 e/ou 513, respectivamente, e/ou o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno não compreende uma região V_L que compreende uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1), CDR-L2 e/ou CDR-L3, respectivamente, que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 517, 532 e/ou 551; ou inclui um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno que compreende uma região V_H que

contém a sequência de aminoácidos mencionada na SEQ ID N°: 577 ou uma sequência de aminoácidos que possui pelo menos 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 97%, 98% ou 99% de homologia a isto, e/ou uma região V_L contendo a sequência de aminoácidos mencionada na SEQ ID N°: 587 ou uma sequência de aminoácidos que possui pelo menos 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de homologia a isto.

[00213] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno não compreende uma região V_H que compreende uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1), CDR-H2 e/ou CDR-H3, respectivamente, que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N°s: 496, 507 e/ou 513, respectivamente, e/ou o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno não compreende uma região V_L que compreende uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1), CDR-L2 e/ou CDR-L3, respectivamente, que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N°s: 517, 532 e/ou 551; ou inclui um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno que compreende uma região V_H que contém a sequência de aminoácidos mencionada na SEQ ID N°: 577 ou uma sequência de aminoácidos que possui pelo menos 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 97%, 98% ou 99% de homologia a isto, e/ou uma região V_L contendo a sequência de aminoácidos mencionada na SEQ ID N°: 587 ou uma sequência de aminoácidos que possui pelo menos 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de homologia a isto.

[00214] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de

ligação ao antígeno não compreende uma região V_H que compreende uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1), CDR-H2 e/ou CDR-H3, respectivamente, que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 588, 589 e/ou 590, respectivamente, e/ou o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno não compreende uma região V_L que compreende uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1), CDR-L2 e/ou CDR-L3, respectivamente, que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 591, 592 e/ou 593; ou inclui um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno que compreende uma região V_H que contém a sequência de aminoácidos mencionada na SEQ ID N^o: 594 ou uma sequência de aminoácidos que possui pelo menos 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 97%, 98% ou 99% de homologia a isto, e/ou uma região V_L contendo a sequência de aminoácidos mencionada na SEQ ID N^o: 595 ou uma sequência de aminoácidos que possui pelo menos 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de homologia a isto.

[00215] Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido ou seu fragmento de ligação ao antígeno se liga ao epítopo de uma proteína de BCMA humano que compreende ₃₀SNTPLPLTCQR₃₉ (SEQ ID N^o: 379) e/ou ₄₄SVTNSVK₅₀ (SEQ ID N^o: 393). Por exemplo, em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (CDR-H3) que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 7 e 157, ou uma CDR- H3 contida dentro da sequência de aminoácidos da região variável de cadeia pesada (V_H) selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110, 256 e 519 e/ou uma região de

determinação da complementaridade de cadeia leve 3 (CDR-L3) que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 47, 51, 194 e 416, ou uma CDR-L3 contida dentro da sequência de aminoácidos da região variável de cadeia leve (V_L) selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116, 120, 267 e 535. Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno do mesmo também compreende uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1) que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 1 e 2, ou uma CDR-H1 contida dentro da sequência de aminoácidos da região variável de cadeia pesada (V_H) selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110, 256 e 519, e/ou uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1) que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 26, 30, 178 e 380 ou uma CDR-L1 contida dentro da sequência de aminoácidos da região variável de cadeia leve (V_L) selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116, 120, 267 e 535; uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 2 (CDR-H2) que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 4 ou 5, ou uma CDR-H2 contida dentro da sequência de aminoácidos da região variável de cadeia pesada (V_H) selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110, 256 e 519 e/ou uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 2 (CDR-L2) que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 37, 39, 183 ou 400, ou uma CDR-L2 contida dentro da sequência de aminoácidos da região variável de cadeia leve (V_L) selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116, 120, 267 e 535. Por exemplo, em algumas modalidades, o anticorpo ou

fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região V_H que compreende uma CDR-H1, uma CDR-H2 e uma CDR-H3, respectivamente, que compreendem a sequência de aminoácido de uma CDR-H1, uma CDR-H2 e uma CDR-H3 contido no aminoácido da sequência de região V_H selecionada de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110, 256 e 519; e/ou uma região V_L que compreende uma CDR-L1, uma CDR-L2 e uma CDR-L3, respectivamente, que compreendem a sequência de aminoácido de uma CDR-L1, uma CDR-L2 e uma CDR-L3 contidas na sequência V_L de aminoácidos da região selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116, 120, 267 e 535.

[00216] Em algumas modalidades, as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos das SEQ ID N^{os}: 110 e 116, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos das SEQ ID N^{os}: 110 e 120, respectivamente; as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos das SEQ ID N^{os}: 256 e 267, respectivamente; ou as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos das SEQ ID N^{os}: 519 e 535, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que possui pelo menos 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência, respectivamente.

[00217] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno se liga ao epítipo de uma proteína de BCMA humano que compreende $_{17}\text{LLHACIPCQLR}_{27}$ (SEQ ID N^o: 428). Por exemplo, em algumas modalidades, anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região de determinação de

complementaridade de cadeia pesada 3 (CDR-H3) que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID Nº: 10 ou uma CDR-H3 contida dentro da sequência de aminoácidos da região variável de cadeia pesada (V_H) da SEQ ID Nº: 115 e/ou uma região de determinação da complementaridade de cadeia leve 3 (CDR-L3) que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID Nº: 421 ou uma CDR-L3 contida dentro da sequência de aminoácidos da região variável de cadeia leve (V_L) da SEQ ID Nº: 536. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende ainda: uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1) que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID Nº: 2 ou uma CDR-H1 contida dentro da sequência de aminoácidos da região variável de cadeia pesada (V_H) da SEQ ID Nº: 115 e/ou em uma região de determinação da complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1) que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID Nºs: 33 ou uma CDR-L1 contida dentro da sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve (V_L) selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID Nºs: 536; e/ou uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 2 (CDR-H2) que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID Nº: 5 ou uma CDR-H1 contida dentro da sequência de aminoácidos da região variável de cadeia pesada (V_H) da SEQ ID Nº: 115 e/ou uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 2 (CDR-L2) que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID Nºs: 43 ou uma CDR-L1 contida dentro da sequência de aminoácidos da região variável de cadeia leve (V_L) selecionado a partir de qualquer uma das SEQ ID Nºs: 536. Em algumas modalidades, anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região V_H que compreende uma CDR-H1, uma CDR-H2 e uma CDR-H3, respectivamente, que compreendem a sequência

de aminoácido de uma CDR-H1, uma CDR-H2 e uma CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácidos da região V_H da SEQ ID N°: 115; e/ou uma região V_L que compreende uma CDR-L1, uma CDR-L2 e uma CDR-L3, respectivamente, que compreendem a sequência de aminoácido de uma CDR-L1, uma CDR-L2 e uma CDR-L3 contidas na sequência V_L de aminoácidos da região da SEQ ID N°: 536.

[00218] Em algumas modalidades, as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos das SEQ ID N°s: 115 e 536, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que possui pelo menos 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência, respectivamente.

[00219] Em algumas modalidades, propriedades ou características dos anticorpos fornecidos (por exemplo, fragmentos de ligação ao antígeno) são descritas em relação às propriedades observadas para outro anticorpo, por exemplo, um anticorpo de referência. Em algumas modalidades, o anticorpo de referência é um anticorpo anti-BCMA não humano, como um anticorpo anti-BCMA de murino ou quimérico ou humanizado. Em alguns aspectos, o anticorpo de referência é o anticorpo de murino designado C11D5.3 ou A7D12.2 (veja, por exemplo, Pub. de PCT International N°. WO2010/104949) e/ou um fragmento dele derivado, como um fragmento scFv, e/ou um anticorpo contendo as regiões V_H e V_L desse anticorpo e/ou as CDRs das cadeias pesada e leve desse anticorpo. Foi demonstrado que um receptor de antígeno quimérico (CAR) contendo um fragmento scFv de ligação ao antígeno de C11D5.3 promove efetivamente a reatividade antitumoral em uma terapia de CAR (Carpenter *et al.*, Clin Cancer Res., 2013, 19 (8): 2048-2060)

[00220] Por exemplo, em algumas modalidades, o anticorpo de

referência tem uma região V_H que contém a sequência de aminoácidos mencionada na SEQ ID N°: 324, ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e/ou CDR-H3 dentro de uma sequência e/ou tem uma região V_L contendo a sequência de aminoácidos mencionada na SEQ ID N°: 326, ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e/ou CDR-L3 dentro de uma sequência. Por exemplo, o anticorpo de referência pode ser um anticorpo que contém uma sequência de CDR-H1 de DYSIN (SEQ ID N°: 288), uma sequência de CDR-H2 de WINTETREPAYAYDFRG (SEQ ID N°: 290), uma sequência de CDR-H3 de DYSYAMDY (SEQ ID N°: 292), uma sequência de CDR-L1 de RASESVTILGSHLIH (SEQ ID N°: 302), uma sequência de CDR-L2 de LASNVQT (SEQ ID N°: 304) e/ou uma sequência de CDR-L3 de LQSRTIPRT (SEQ ID N°: 306). Em algumas modalidades, o anticorpo de referência é um scFv que compreende a sequência de aminoácido mencionada na SEQ ID N°: 328 ou 585. Em algumas modalidades, o anticorpo de referência possui uma região V_H que contém a região V_H que contém a sequência de aminoácidos mencionada na SEQ ID N°: 325, ou compreende CDR-H1, CDR-H2 e/ou CDR-H3 dentro de uma sequência e/ou tem uma região V_L contendo a sequência de aminoácidos mencionada na SEQ ID N°: 327, ou compreende CDR-L1, CDR-L2 e/ou CDR-L3 dentro de uma sequência. Por exemplo, o anticorpo de referência pode ser um anticorpo que contém uma sequência de CDR-H1 de NFGMN (SEQ ID N°: 289), uma sequência de CDR-H2 de WINTYTGESYFADDFKG (SEQ ID N°: 291), uma sequência de CDR-H3 de GEIYYGYDGGFAY (SEQ ID N°: 293), uma sequência de CDR-L1 de RASQDVNTAVS (SEQ ID N°: 303), uma sequência de CDR-L2 de SASRYT (SEQ ID N°: 305) e/ou uma sequência de CDR-L3 de QQHYSTPWT (SEQ ID N°: 307). Em algumas modalidades, o anticorpo de referência é um scFv que compreende a sequência de aminoácido mencionada na SEQ ID N°: 329 ou 586.

[00221] Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido (por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno) contém CDRs das cadeias pesada e leve que são distintas das CDRs presentes no anticorpo ou anticorpos de referência. Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido contém CDRs das cadeias pesada e leve que são distintas das CDRs presentes na sequência de aminoácidos da região V_H mencionada na SEQ ID N°: 324 e/ou na sequência de aminoácidos da região V_L mencionada na SEQ ID N°: 326. Em algumas modalidades, o anticorpo fornecido contém CDRs das cadeias pesada e leve que são distintas das CDRs presentes na sequência de aminoácidos da região V_H mencionada em SEQ ID N°: 325 e/ou na sequência de aminoácidos da região V_L mencionada em SEQ ID N°: 327.

[00222] Em algumas modalidades, os anticorpos fornecidos ou seu fragmento de ligação ao antígeno ligam-se, por exemplo, ligam-se especificamente e/ou reconhecem, um ou mais epítomos no BCMA, por exemplo, BCMA humano, mas não compreendem uma região V_H que compreende uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1), CDR-H2 ou CDR-H3, respectivamente, que compreende a sequência de aminoácido das SEQ ID N°s: 496, 507 ou 513, respectivamente, e/ou o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno não compreende uma região V_L que compreende uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1), CDR-L2 ou CDR-L3, respectivamente, que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N°s: 517, 532 ou 551. Em algumas modalidades, os anticorpos fornecidos ou seu fragmento de ligação ao antígeno, ligam-se, por exemplo, ligam-se especificamente e/ou reconhecem, um ou mais epítomos no BCMA, por exemplo, BCMA humano, mas não compreendem uma região V_H que compreende uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1

(CDR -H1), CDR-H2 ou CDR-H3, respectivamente, que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 588, 589 ou 590, respectivamente, e/ou o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno não compreende uma região V_L que compreende uma região de determinação da complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1), CDR-L2 ou CDR -L3, respectivamente, que compreende a sequência de aminoácido das SEQ ID N^{os}: 588, 589 ou 590. Em algumas modalidades, o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma região V_H e/ou região V_L distinta de um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende uma sequência de aminoácidos da região V_L e região V_H mencionada na SEQ ID N^{os}: 577 e 587, respectivamente, ou SEQ ID N^{os}: 594 e 595, respectivamente.

[00223] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno não compreende as sequências de CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 e/ou CDR-L3 com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade com as sequências de CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 e/ou CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 contidas dentro de um anticorpo que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 328, 329, 585 e/ou 586.

[00224] Entre os anticorpos fornecidos (por exemplo, fragmentos de ligação ao antígeno) estão aqueles que competem pela ligação com e/ou se ligam aos mesmos epítomos da proteína de BCMA ou sobrepostos, como aqueles ligados por um anticorpo de referência aqui descrito, mas, no entanto, contêm CDRs distintas, por exemplo, CDR1, CDR2 e CDR3 de cadeia pesada e/ou leve distintas.

[00225] Entre os anticorpos fornecidos (por exemplo, fragmentos de ligação ao antígeno) estão aqueles que não competem pela ligação com e/ou se ligam a um epítomo distinto da proteína de BCMA como aqueles ligados por um anticorpo de referência aqui descrito.

[00226] Em algumas modalidades, o anticorpo de referência tem uma sequência presente em um anticorpo ou em uma porção do mesmo, como aqui descrito, como qualquer um dos anticorpos exemplares fornecidos. Por exemplo, em algumas modalidades, o anticorpo de referência contém uma CDR-H1 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 1-3 e 140-144; uma CDR-H2 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 4-6, 145-148 e 372-374; uma CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido selecionada de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 7-11, 149-157, 279-287 e 376-378; uma CDR-L1 que compreende a sequência de aminoácido selecionada de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 26-36, 174-178, 380-392 e 394-398; CDR-L2 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 37-46, 179-183, 399-409 e 411-414; e/ou uma CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 47-58, 184-194, 415-427 e 429-433. Por exemplo, em algumas modalidades, o anticorpo de referência possui uma sequência de aminoácidos da região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557 e/ou possui uma sequência de aminoácidos da região V_H selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533. Em algumas dessas modalidades, o anticorpo possui CDRs de cadeia pesada e/ou leve 1, 2 e/ou 3, como presentes em tal anticorpo.

[00227] Em algumas modalidades, os anticorpos (por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno) exibem uma preferência de ligação por células de expressão de BCMA em comparação com células negativas ao BCMA, como células específicas conhecidas e/ou aqui descritas para expressar BCMA e que não expressam BCMA. Em

algumas modalidades, a preferência de ligação é observada onde um grau de ligação significativamente maior é medido para a expressão de BCMA, em comparação com as células que não expressam. Em algumas modalidades, a alteração de vezes no grau de ligação detectada, por exemplo, medida pela intensidade média de fluorescência em um ensaio baseado em citometria de fluxo e/ou constante de dissociação ou EC_{50} , nas células de expressão de BCMA, em comparação com as que não são células de expressão de BCMA, é pelo menos igual ou cerca de 1,5, 2, 3, 4, 5, 6 ou mais, e/ou é tão bom quanto o mesmo, pelo menos tão bom ou pelo menos tão bom ou maior, que a alteração de vezes observada para a forma correspondente do anticorpo de referência. Em alguns casos, o grau total de ligação observada ao BCMA ou às células de expressão de BCMA é aproximadamente o mesmo, pelo menos tão alto quanto ou maior que o observado para a forma correspondente do anticorpo de referência.

[00228] Em algumas modalidades, o anticorpo (por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno) se liga especificamente a um epítopo que se sobrepõe ao epítopo da proteína de BCMA ligado por um anticorpo de referência. Em alguns aspectos, entre esses anticorpos estão anticorpos que se ligam ao mesmo epítopo ou a um epítopo semelhante ao anticorpo de referência. Em algumas modalidades, dois anticorpos se ligam especificamente ao mesmo epítopo e/ou epítopo sobreposto se todas ou essencialmente todas as mutações de aminoácidos no antígeno que reduzem ou eliminam a ligação de um anticorpo reduzem ou eliminam a ligação do outro anticorpo.

[00229] Em algumas modalidades, o anticorpo (por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno) se liga especificamente a um epítopo que não se sobrepõe ao epítopo da proteína de BCMA ligado

por um anticorpo de referência. Em alguns aspectos, entre esses anticorpos estão anticorpos que se ligam a um epítopo diferente do anticorpo de referência. Em algumas modalidades, dois anticorpos se ligam especificamente ao epítopo diferente se todas ou essencialmente todas as mutações de aminoácidos no antígeno que reduzem ou eliminam a ligação de um anticorpo não reduzem ou eliminam a ligação do outro anticorpo.

[00230] Um anticorpo "compete pela ligação" à proteína de BCMA com um anticorpo de referência se inibe competitivamente a ligação do anticorpo de referência à proteína de BCMA e/ou se o anticorpo de referência inibe competitivamente a ligação do anticorpo à proteína de BCMA. Um anticorpo inibe competitivamente a ligação de um anticorpo de referência a um antígeno se a presença em excesso do anticorpo inibe detectavelmente (bloqueia) a ligação do outro anticorpo ao seu antígeno. Um determinado grau de inibição pode ser especificado.

[00231] Os ensaios de inibição competitiva são conhecidos e incluem ensaios baseados em ELISA, baseados em citometria de fluxo e ensaios baseados em RIA. Em alguns aspectos, os ensaios de inibição competitiva são realizados incorporando um excesso de uma forma não marcada de um dos anticorpos e avaliando sua capacidade de bloquear a ligação do outro anticorpo, que é marcado com um marcador detectável, de modo que o grau de ligação e redução pode ser avaliado pela detecção do rótulo ou marcador. Em alguns exemplos, a ligação competitiva pode ser medida usando ensaios para interação molecular e cinética de ligação, como análise por ressonância de plasmônio superficial.

[00232] Os anticorpos anti-BCMA (por exemplo, fragmentos de ligação ao antígeno) aqui fornecidos podem ser identificados, rastreados ou caracterizados por suas propriedades físicas/químicas

e/ou atividades biológicas por vários ensaios conhecidos. Em um aspecto, o anticorpo é testado quanto à sua atividade de ligação ao antígeno, por exemplo, por métodos conhecidos como ELISA, Western blotting e/ou ensaios citométricos de fluxo, incluindo ensaios de ligação baseados em células, por exemplo, avaliando a ligação do anticorpo (por exemplo, conjugado a um marcador fluorescente ou marcado) a uma célula que expressa o antígeno alvo, por exemplo, BCMA, em alguns casos em comparação com resultados usando células que não expressam o antígeno alvo, por exemplo, BCMA. A afinidade de ligação pode ser medida como K_D ou EC_{50} . Em alguns exemplos, a afinidade de ligação, a cinética de ligação e/ou as constantes de ligação podem ser medidas usando ensaios para determinar a interação molecular, como análise por ressonância de plasmônio superficial.

[00233] Os ensaios de competição podem ser utilizados para identificar um anticorpo que compete com qualquer um dos anticorpos (por exemplo, fragmentos de ligação ao antígeno) aqui descritos. Ensaios para mapear epítomos ligados pelos anticorpos e anticorpos de referência também podem ser utilizados e são conhecidos.

c. Imunoconjugados

[00234] Em algumas modalidades, o anticorpo (por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno) é ou faz parte de um imunoconjugado, no qual o anticorpo é conjugado com uma ou mais molécula (s) ou porção heteróloga, como, mas não limitado a, um agente de citotóxico ou imageamento. Os agentes citotóxicos incluem, mas não estão limitados a, isótopos radioativos (por exemplo, At^{211} , I^{131} , I^{125} , Y^{90} , Re^{186} , Re^{188} , Sm^{153} , Bi^{212} , P^{32} , Pb^{212} e isótopos radioativos de Lu); agentes quimioterapêuticos (por exemplo, metotrexato, adriamicina, vinca alcaloides (vincristina, vinblastina, etoposídeo), doxorubicina, melfalano, mitomicina C, clorambucil, daunorrubicina ou

outros agentes intercalantes); agentes inibidores de crescimento; enzimas e seus fragmentos, tais como enzimas nucleolíticas; antibióticos; toxinas como toxinas de pequenas moléculas ou toxinas enzimaticamente ativas. Em algumas modalidades, o anticorpo é conjugado com um ou mais agentes citotóxicos, como agentes ou fármacos quimioterapêuticos, agentes inibidores de crescimento, toxinas (por exemplo, toxinas proteicas, toxinas enzimaticamente ativas de origem bacteriana, fúngica, vegetal ou animal ou fragmentos) ou isótopos radioativos.

[00235] Entre os imunoconjugados estão os conjugados anticorpo-fármaco (ADCs), nos quais um anticorpo é conjugado com um ou mais fármacos, incluindo mas não se limitando a um maitansinoide (veja, Patentes Norte-Americanas N^{os}. 5.208.020, 5.416.064 e Patente Europeia EP 0 425 235 B1); uma auristatina como porções de fármacos DE e DF de monometilauristatina (MMAE e MMAF) (veja, Patentes Norte-Americanas Nos. 5.635.483 e 5.780.588 e 7.498.298); uma dolastatina; uma caliqueamicina ou seu derivado (veja, Patentes Norte-Americanas N^{os}. 5.712.374, 5.714.586, 5.739.116, 5.767.285, 5.770.701, 5.770.710, 5.773.001 e 5.877.296; Hinman *et al.*, Cancer Res. 53: 3336-3342 (1993); e Lode *et al.*, Cancer Res. 58: 2925-2928 (1998)); uma antraciclina tal como daunomicina ou doxorubicina (veja, Kratz *et al.*, Current Med. Chem. 13: 477-523 (2006); Jeffrey *et al.*, Bioorganic & Med. Chem. Letters 16: 358-362 (2006); Torgov *et al.*, Bioconj. Chem. 16: 717-721 (2005); Nagy *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97: 829-834 (2000); Dubowchik *et al.*, Bioorg. & Med. Chem. Letters 12: 1529-1532 (2002); King *et al.*, J. Med. Chem. 45: 4336-4343 (2002); e Patente Norte-Americana N^o. 6,630,579); metotrexato; vindesina; um taxano como docetaxel, paclitaxel, larotaxel, tesetaxel e ortataxel; um tricoteceno; e CC1065.

[00236] Também entre os imunoconjugados, está aquele em que o

anticorpo (por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno) é conjugado com uma toxina enzimaticamente ativa ou seu fragmento, incluindo, mas não se limitando à cadeia da difteria A, fragmentos ativos de não ligação da toxina da difteria, cadeia da exotoxina A (de *Pseudomonas aeruginosa*), cadeia da ricina A, cadeia da abrina A, cadeia da modeccina A, alfa-sarcina, proteínas Aleurites fordii, proteínas da diantina, proteínas Phytolaca americana (PAPI, PAPII e PAP-S), inibidor de momordica charantia, curcina, crotina, inibidor da sapaonaria officinalis, gelonina, mitogelina, restrinocina, fenomicina, enomicina e tricotecenos.

[00237] Também entre os imunoconjugados estão aqueles em que o anticorpo (por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno) é conjugado com um átomo radioativo para formar um radioconjugado. Isótopos radioativos exemplares incluem At^{211} , I^{131} , I^{125} , Y^{90} , Re^{186} , Re^{188} , Sm^{153} , Bi^{212} , P^{32} , Pb^{212} e isótopos radioativos de Lu.

[00238] Conjugados de um anticorpo (por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno) e agente citotóxico podem ser feitos usando qualquer um de vários agentes de acoplamento de proteínas conhecidos, por exemplo, ligantes (veja, Vitetta *et al.*, Science 238: 1098 (1987), WO94/11026). Em algumas modalidades, o ligante é um peptídeo ou um polipeptídeo ou é um ligante químico. Em algumas modalidades, o ligante é um ligante liberável ou um ligante clivável. O ligante pode ser um "ligante clivável" ou um "ligante liberável" facilitando a liberação de um fármaco citotóxico na célula, como ligantes lábeis a ácidos, ligantes sensíveis à peptidase, ligantes fotolábeis, ligantes dimetílicos e ligantes contendo dissulfeto (Chari *et al.*, Cancer Res. 52: 127-131 (1992); Patente Norte-Americana Nº. 5.208.020). Em algumas modalidades, o ligante liberável ou o ligante clivável é liberado ou clivado na presença de uma ou mais condições ou fatores presentes no microambiente do tumor (TME), incluindo

inclui metaloproteinase de matriz (MMP), condições hipóxicas ou condições ácidas.

d. Anticorpos multiespecíficos

[00239] Em certas modalidades, as moléculas de ligação ao BCMA, por exemplo, anticorpos ou polipeptídeos, como receptores quiméricos contendo os mesmos, são multiespecíficos. Entre as moléculas de ligação multiespecíficas estão anticorpos multiespecíficos, incluindo, por exemplo, anticorpos triespecíficos biespecíficos. Parceiros de ligação multiespecíficos, por exemplo, anticorpos, têm especificidades de ligação para pelo menos dois sítios diferentes, que podem estar no mesmo ou em antígenos diferentes. Em certas modalidades, uma das especificidades de ligação é para BCMA, e a outra é para outro antígeno. Em algumas modalidades, moléculas de ligação adicionais se ligam e/ou reconhecem um terceiro ou mais antígenos. Em certas modalidades, os anticorpos biespecíficos podem se ligar a dois epítomos diferentes de BCMA. Anticorpos biespecíficos também podem ser utilizados para localizar agentes citotóxicos em células de expressão de BCMA. Os anticorpos biespecíficos podem ser preparados como anticorpos completos ou fragmentos de anticorpos. Entre os anticorpos multiespecíficos estão os anticorpos multiespecíficos de cadeia única, por exemplo, diacorpos, triacorpos e tetracorpos, di-scFvs em tandem e tri-scFvs em tandem. Também são fornecidos receptores quiméricos multiespecíficos, como CARs multiespecíficos, contendo os anticorpos (por exemplo, fragmentos de ligação ao antígeno). Também são fornecidas células multiespecíficas contendo os anticorpos ou polipeptídeos, incluindo os mesmos, como células contendo uma proteína da superfície celular, incluindo o anticorpo anti-BCMA e uma proteína adicional da superfície de célula, como um receptor quimérico adicional, que se liga a um antígeno ou a um antígeno diferente ou um epítomo diferente no BCMA.

[00240] Exemplos de antígenos incluem antígenos específicos de células B, outros antígenos específicos de tumores, como antígenos expressos especificamente ou associados a uma leucemia (por exemplo, leucemia de células B), linfoma (por exemplo, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, etc.) ou um mieloma, por exemplo, um mieloma múltiplo (MM), uma malignidade das células plasmáticas (por exemplo, plasmacitoma). Por exemplo, antígenos incluem aqueles expressos especificamente ou associados à leucemia linfocítica crônica de células B (CLL), um linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica aguda (ALL), linfoma de Burkitt (por exemplo, linfoma de Burkitt endêmico ou linfoma de Burkitt esporádico), linfoma de células de revestimento (MCL), câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), leucemia mieloide crônica (ou mielogenosa) (CML), leucemia de células ciliadas (HCL), linfoma linfocítico pequeno (SLL), linfoma da zona marginal, linfoma de Hodgkin (HL), linfoma não Hodgkin (NHL), linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), linfoma folicular refratário, macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma folicular, linfoma de células pequenas não clivadas, linfoma do tecido linfático associado à mucosa (MALT), linfoma de zona marginal, linfoma de célula B monocitoide nodal, linfoma imunoblástico, linfoma de células grandes, linfoma difuso de células mistas, linfoma angiocêntrico de células B pulmonar, linfoma linfocítico pequeno, linfoma de células B mediastinal primário, linfoma linfoplasmocítico (LPL), neuroblastoma, carcinoma de células renais, câncer de cólon, câncer colorretal, câncer de mama, câncer de células escamosas epiteliais, melanoma, mieloma como mieloma múltiplo (por exemplo, mieloma múltiplo não secretório, mieloma múltiplo latente), câncer de estômago, câncer de esôfago, câncer de cérebro, câncer de pulmão (por exemplo, câncer de pulmão de pequenas células), câncer de pâncreas, câncer cervical, câncer de

ovário, câncer de fígado (por exemplo, carcinoma hepático, hepatoma etc.), câncer de bexiga, câncer de próstata, câncer testicular, câncer de tireoide, câncer uterino, câncer de baço (por exemplo, linfoma esplênico), câncer adrenal e/ou câncer de cabeça e pescoço e antígenos expressos nas células T.

[00241] Em algumas modalidades, entre o segundo ou antígenos adicionais para estratégias de múltiplos direcionamentos incluem aqueles em que pelo menos um dos antígenos é um antígeno de tumor universal ou um membro da família do mesmo. Em algumas modalidades, o segundo antígeno ou adicional é um antígeno expresso em um tumor. Em algumas modalidades, as moléculas de ligação ao BCMA aqui fornecidas direcionam um antígeno no mesmo tipo de tumor que o segundo antígeno ou adicional. Em algumas modalidades, o segundo antígeno ou adicional também pode ser um antígeno de tumor universal ou pode ser um antígeno de tumor específico para um tipo de tumor.

[00242] Segundo antígenos ou adicionais exemplares incluem CD4, CD5, CD8, CD14, CD15, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD25, CD33, CD37, CD38, CD40, CD40L, CD46, CD52, CD54, CD74, CD80, CD126, CD138, B7, MUC-1, Ia, HM1.24, HLA-DR, tenascina, um fator de angiogênese, VEGF, PlGF, fibronectina ED-B, um oncogene, um produto de oncogene, CD66a-d, antígenos de necrose, li, IL -2, T101, TAC, IL-6, ROR1, TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5), tEGFR, Her2, L1-CAM, mesotelina, CEA, antígeno de superfície da hepatite B, receptor antifolato, CD24, CD30, CD44, EGFR, EGP-2, EGP-4, EPHa2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, dímeros de erbB, EGFR vIII, FBP, FCRL5, FCRH5, receptor fetal de acetilcolina, GD2, GD3, membro D do grupo 5 do receptor acoplado à proteína G classe C (GPCR5D), HMW-MAA, IL-22R-alfa, IL-13R-alfa2, kdr, cadeia leve capa, Lewis Y, molécula de adesão às células L1 (L1-CAM), antígeno associado ao

melanoma (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, antígeno do melanoma expresso preferencialmente (PRAME), survivina, EGP2, EGP40, TAG72, B7-H6, receptor $\alpha 2$ de IL-13 (IL-13Ra2), CA9, CD 171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE AI, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, receptor-a de folato, CD44v6, CD44v7/8, integrina $\alpha v\beta 6$, 8H9, NCAM, receptores de VEGF, 5T4, AchR fetal, ligantes de NKG2D, antígeno duplo, antígeno associado a um marcador universal, antígeno câncer-testículo, MUC1, MUC16, NY-ESO-1, MART-1, gp100, antígeno oncofetal, VEGF-R2, antígeno carcinoembrionário (CEA), antígeno específico da próstata, PSMA, Her2/neu, receptor de estrogênio, receptor de progesterona, efrinaB2, CD123, c-Met, GD-2, GD2 acetilado por O (OGD2), CE7, tumor 1 de Wilms (WT-1), ciclina, ciclina A2, CCL-1, hTERT, MDM2, CYP1B, WT1, livina, AFP, p53, ciclina (D1), CS-1, BAFF-R, TACI, CD56, TIM-3, CD123, molécula de adesão de células L1, MAGE- A1, MAGE A3, uma ciclina, como a ciclina A1 (CCNA1) e/ou um antígeno específico de patógeno, moléculas biotiniladas, moléculas expressas por HIV, HCV, HBV e/ou outros patógenos e/ou em alguns aspectos, neoepítomos ou neoantígenos dos mesmos. Em algumas modalidades, o antígeno está associado ou é um marcador universal.

[00243] Em alguns aspectos, o antígeno, por exemplo, o segundo antígeno ou adicional, como o antígeno específico da doença e/ou o antígeno relacionado, é expresso em mieloma múltiplo, como o membro D do grupo 5 do receptor acoplado à proteína G classe C (GPCR5D), CD38 (ADP ribose hidrolase cíclica), CD138 (sindecano-1, sindecano, SYN-1), CS-1 (CS1, CD2 subconjunto 1, CRACC, SLAMF7, CD319 e 19A24), BAFF-R, TACI e/ou FcRH5. Outros antígenos de mieloma múltiplo exemplares incluem CD56, TIM-3, CD33, CD123, CD44, CD20, CD40, CD74, CD200, EGFR, $\beta 2$ -Microglobulina, HM1,24, IGF-1R, IL-6R, TRAIL-R1, e o receptor de

ativina tipo IIA (ActRIIA). Veja, Benson e Byrd, J. Clin. Oncol. (2012) 30 (16): 2013-15; Tao e Anderson, Bone Marrow Research (2011): 924058; Chu *et al.*, Leucemia (2013) 28 (4): 917-27; Garfall *et al.*, Discov Med. (2014) 17 (91): 37-46. Em algumas modalidades, os antígenos incluem aqueles presentes em tumores linfoides, mieloma, linfoma associado à AIDS e/ou linfoproliferações pós-transplante, como CD38. Os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno direcionados contra esses antígenos são conhecidos e incluem, por exemplo, os descritos na Patente Norte-Americana Nº. 8.153.765; 8.603.477, 8.008.450; Pub. Norte-Americana US20120189622 ou US20100260748; e/ou Publicações PCT internacionais Nºs. WO2006099875, WO2009080829 ou WO2012092612 ou WO2014210064. Em algumas modalidades, esses anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno (por exemplo, scFv) estão contidos em anticorpos multiespecíficos, receptores quiméricos multiespecíficos, como CARs multiespecíficos e/ou células multiespecíficas.

e. Variantes

[00244] Em certas modalidades, os anticorpos (por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno) incluem uma ou mais variações de aminoácidos, por exemplo, substituições, deleções, inserções e/ou mutações, em comparação com a sequência de um anticorpo aqui descrito. Variantes exemplares incluem aquelas modificadas para melhorar a afinidade de ligação e/ou outras propriedades biológicas do anticorpo. As variantes da sequência de aminoácidos de um anticorpo podem ser preparadas através da introdução de modificações apropriadas na sequência nucleotídica que codifica o anticorpo ou por síntese peptídica. Tais modificações incluem, por exemplo, deleções e/ou inserções e/ou substituições de resíduos nas sequências de aminoácidos do anticorpo. Qualquer combinação de deleção, inserção

e substituição pode ser feita para chegar à construção final, desde que a construção final possua as características desejadas, por exemplo, ligação ao antígeno.

[00245] Em certas modalidades, os anticorpos (por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno) incluem uma ou mais substituições de aminoácidos, por exemplo, em comparação com uma sequência de anticorpos aqui descrita e/ou em comparação com uma sequência de um repertório natural, por exemplo, repertório humano. Os sítios de interesse para a mutagênese substitucional incluem CDRs e FRs. As substituições de aminoácidos podem ser introduzidas em um anticorpo de interesse e os produtos selecionados para uma atividade desejada, por exemplo, ligação ao antígeno retida/melhorada, imunogenicidade reduzida, meia-vida melhorada e/ou função efetiva melhorada, como a capacidade de promover anticorpos citotoxicidade celular dependente (ADCC) ou citotoxicidade dependente de complemento (CDC).

[00246] Em algumas modalidades, um ou mais resíduos dentro de uma CDR de um anticorpo origem (por exemplo, um anticorpo humanizado ou humano) é/são substituído(s). Em algumas modalidades, a substituição é feita para reverter uma sequência ou posição na sequência para uma sequência de linha germinativa, como uma sequência de anticorpo encontrada na linha germinativa (por exemplo, linha germinativa humana), por exemplo, para reduzir a probabilidade de imunogenicidade, por exemplo, mediante administração a um indivíduo humano.

[00247] Em algumas modalidades, são feitas alterações nos "pontos de acesso" da CDR, resíduos codificados por códons que sofrem mutação em alta frequência durante o processo de maturação somática (veja, por exemplo, Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207: 179-196 (2008)), e/ou resíduos que contatam o antígeno, com a variante resultante V_H ou V_L sendo testada quanto à afinidade de ligação. A

maturação por afinidade através da construção e seleção de bibliotecas secundárias foi descrita, por exemplo, em Hoogenboom *et al.* em *Methods in Molecular Biology* 178: 1-37 (O'Brien *et al.*, ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001)). Em algumas modalidades de maturação por afinidade, a diversidade é introduzida nos genes variáveis escolhidos para maturação por qualquer um de uma variedade de métodos (por exemplo, PCR propenso a erros, embaralhamento de cadeia ou mutagênese direcionada a oligonucleotídeo). Uma biblioteca secundária é criada. A biblioteca é então pesquisada para identificar quaisquer variantes de anticorpos com a afinidade desejada. Outro método para introduzir diversidade envolve métodos direcionados à CDR, em que vários resíduos de CDR (por exemplo, 4-6 resíduos de cada vez) são randomizados. Os resíduos de CDR envolvidos na ligação ao antígeno podem ser identificados especificamente, por exemplo, usando mutagênese ou modelagem de varredura de alanina. CDR-H3 e CDR-L3 em particular são frequentemente direcionadas.

[00248] Em certas modalidades, substituições, inserções ou deleções podem ocorrer dentro de uma ou mais CDRs, desde que tais alterações não reduzam substancialmente a capacidade do anticorpo de se ligar ao antígeno. Por exemplo, alterações conservadoras (por exemplo, substituições conservadoras como aqui fornecidas) que não reduzem substancialmente a afinidade de ligação podem ser feitas nas CDRs. Tais alterações podem, por exemplo, estar fora dos resíduos de contato com o antígeno nas CDRs. Em certas modalidades das sequências da região V_H e da região V_L variantes fornecidas acima, cada CDR é inalterada ou contém não mais do que uma, duas ou três substituições de aminoácidos.

[00249] As inserções de sequência de aminoácidos incluem fusões amino- e/ou carboxil-terminais com comprimento variando de um

resíduo a polipeptídeos contendo cem ou mais resíduos, bem como inserções intrasequentes de resíduos de aminoácidos únicos ou múltiplos. Exemplos de inserções terminais incluem um anticorpo com um resíduo metionil N-terminal. Outras variantes de inserção da molécula de anticorpo incluem a fusão ao N ou C-terminal do anticorpo com uma enzima ou um polipeptídeo que aumenta a meia-vida sérica do anticorpo.

f. Modificações

[00250] Em certas modalidades, o anticorpo é alterado para aumentar ou diminuir a extensão em que o anticorpo é glicosilado, por exemplo, removendo ou inserindo um ou mais sítios de glicosilação, alterando a sequência de aminoácidos e/ou modificando o (s) oligossacarídeo (s) ligado (s) aos sítios de glicosilação, por exemplo, usando certas linhagens celulares. Em algumas modalidades, uma glicosilação ligada a N, que é um sítio de glicosilação que ocorre em asparaginas na sequência de consenso -Asn-Xaa-Ser/Thr é removida ou inserida.

[00251] Modificações exemplares, variantes e linhagens celulares são descritas, por exemplo, nas Publicações de Patentes N^{os}. 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 *et al.* J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki *et al.* Biotechnologia. Bioeng. 87: 614 (2004). Ripka *et al.* Arco. Biochem. Biophys. 249: 533-545 (1986); Pedido de Patente Norte-Americana N° US 2003/0157108 A1, Presta, L; e WO 2004/056312 A1, Yamane-Ohnuki *et al.* Biotechnologia. Bioeng. 87: 614 (2004); Kanda, Y. *et al.*, Biotechnol. Bioeng. 94 (4): 680-688 (2006); e

WO2003/085107); WO 2003/011878 (Jean-Mairet *et al.*); Patente Norte-Americana Nº. 6.602.684 (Umana *et al.*); e US 2005/0123546 (Umana *et al.*); WO 1997/30087 (Patel *et al.*); WO 1998/58964 (Raju, S.); e WO 1999/22764 (Raju, S.).

[00252] Entre os anticorpos modificados estão aqueles que têm uma ou mais modificações de aminoácidos na região de Fc, como aqueles que possuem uma sequência da região de Fc humana ou outra porção de uma região constante (por exemplo, uma região de Fc de IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4 humana que compreende uma modificação de aminoácido (por exemplo, uma substituição) em uma ou mais posições de aminoácidos.

[00253] Tais modificações podem ser feitas, por exemplo, para melhorar a meia-vida, alterar a ligação a um ou mais tipos de receptores de Fc e/ou alterar as funções efectoras.

[00254] Também estão entre as variantes os anticorpos modificados por cisteína, como "tioMAbs" e outras variantes modificadas por cisteína, nos quais um ou mais resíduos de um anticorpo são substituídos por resíduos de cisteína, a fim de gerar grupos tiol reativos em sítios acessíveis, por exemplo, para uso em conjugação de agentes e agentes ligantes, para produzir imunocjugados. Os anticorpos modificados com cisteína são descritos, por exemplo, nas Patentes Norte-Americanas Nos. 7.855.275 e 7.521.541.

[00255] Em algumas modalidades, os anticorpos (por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno) são modificados para conter porções não proteicas adicionais, incluindo polímeros solúveis em água. Exemplos de polímeros incluem, entre outros, polietileno glicol (PEG), copolímeros de etileno glicol/propileno glicol, carboximetilcelulose, dextrano, álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, poli-1, 3-dioxolano, poli-1,3,6-trioxano, copolímero de etileno/anidrido

maleico, poliaminoácidos (homopolímeros ou copolímeros aleatórios) e dextrano ou poli(n-vinil pirrolidona)polietileno glicol, homopolímeros de polipropileno glicol, copolímeros de óxido de polipropileno/óxido de etileno, poliol polioxietilado (por exemplo, glicerol), álcool polivinílico e suas misturas. O propionaldeído de polietilenoglicol pode ter vantagens na fabricação devido à sua estabilidade na água. O polímero pode ter qualquer peso molecular e pode ser ramificado ou não ramificado. O número de polímeros conectados ao anticorpo pode variar e, se mais de um polímero estiver conectado, eles podem ser a mesma molécula ou diferentes. Em geral, o número e/ou tipo de polímeros usados para derivatização podem ser determinados com base em considerações que incluem, entre outras, as propriedades ou funções particulares do anticorpo a ser melhorado, se o derivado de anticorpo será usado em uma terapia sob condições definidas, etc.

B. Receptores Recombinantes

[00256] Também entre as moléculas de ligação estão polipeptídeos contendo quaisquer desses anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno aqui fornecidos, incluindo proteínas da superfície celular de cadeia única, por exemplo, receptores recombinantes, como receptores de antígeno quiméricos que contêm esses anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno. Entre as moléculas de ligação fornecidas (por exemplo, moléculas de ligação ao BCMA) estão proteínas de superfície celular de cadeia única, como receptores recombinantes (por exemplo, receptores de antígeno), que incluem um dos anticorpos fornecidos (por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno). Os receptores recombinantes incluem receptores de antígeno que se ligam especificamente ao BCMA, como receptores de antígeno que contêm os anticorpos anti-BCMA fornecidos, por exemplo, fragmentos de ligação ao antígeno. Entre os receptores de antígeno estão receptores funcionais de antígeno não TCR, como

receptores de antígeno quiméricos (CARs). Também são fornecidas células que expressam os receptores recombinantes e suas utilizações na terapia de células adotivas, como tratamento de doenças e distúrbios associados à expressão de BCMA.

[00257] Exemplos de receptores de antígeno, incluindo CARs, e métodos para modificação e introdução de tais receptores em células, incluem aqueles descritos, por exemplo, na publicação de pedido de patente internacional N^{os}. WO200014257, WO2013126726, WO2012/129514, WO2014031687, WO2013/166321, WO2013/071154, WO2013/123061, publicação de pedido de patente Norte-Americana Nos. US2002131960, US2013287748, US20130149337, Patente Norte-Americana N^{os}. 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 e 8.479.118, e pedido de patente Europeia N^o. EP2537416, e/ou aqueles descritos por Sadelain *et al.*, Cancer Discov. abril de 2013; 3 (4): 388-398; Davila *et al.* (2013) PLoS ONE 8 (4): e61338; Turtle *et al.*, Curr. Opin. Immunol., Outubro de 2012; 24 (5): 633-39; Wu *et al.*, Cancer, 18 de março de 2012 (2): 160-75. Em alguns aspectos, os receptores de antígenos incluem um CAR, como descrito na Patente Norte-Americana N^o. 7.446.190, e os descritos na Publicação de Pedido de Patente Internacional N^o. WO/2014055668 A1. Os CARs exemplares incluem os CARs, como descrito em qualquer uma das publicações mencionadas, como WO2014031687, US 8.339.645, US 7.446.179, US 2013/0149337, Patente Norte-Americana N^o. 7.446.190, Patente Norte-Americana N^o. 8.389.282, por exemplo, e na qual a porção de ligação ao antígeno, por exemplo, scFv, é substituída por um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno, por exemplo, conforme aqui fornecido.

[00258] Entre os receptores quiméricos estão os receptores de antígeno quiméricos (CARs). Os receptores quiméricos, como CARs,

geralmente incluem um domínio de ligação ao antígeno extracelular que inclui, é ou é compreendido dentro de um dos anticorpos anti-BCMA fornecidos. Assim, os receptores quiméricos, por exemplo, CARs, incluem tipicamente em suas porções extracelulares uma ou mais moléculas de ligação ao BCMA, como um ou mais fragmentos, domínios ou porções de ligação ao antígeno, ou uma ou mais regiões variáveis de anticorpo e/ou moléculas de anticorpo, como as aqui descritas. Em algumas modalidades, o CAR inclui uma porção ou partes de ligação ao BCMA da molécula de anticorpo, como uma região variável de cadeia pesada (V_H) e/ou região variável de cadeia leve (V_L) do anticorpo, por exemplo, um fragmento de anticorpo scFv.

[00259] Os CARs direcionados ao BCMA são descritos, por exemplo, por Carpenter *et al.*, Clin Cancer Res., 2013, 19 (8): 2048-2060.

[00260] Em algumas modalidades, o receptor recombinante, como um CAR que compreende um anticorpo (por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno) aqui fornecido, inclui ainda um espaçador, que pode ser ou incluir pelo menos uma porção de uma região constante de imunoglobulina ou uma variante ou versão modificada da mesma, como uma região de articulação, por exemplo, uma região de articulação de IgG4 e/ou uma região de CH1/CL e/ou Fc. Em algumas modalidades, a região ou porção constante é de uma IgG humana, como IgG4 ou IgG1. Em alguns aspectos, a porção da região constante serve como uma região espaçadora entre o componente de reconhecimento de antígeno (por exemplo, scFv), e o domínio de transmembrana. O espaçador pode ter um comprimento que forneça maior capacidade de resposta da célula após a ligação ao antígeno, em comparação com a ausência do espaçador. Em alguns exemplos, o espaçador tem cerca de 12 aminoácidos de comprimento ou não tem mais que 12 aminoácidos de comprimento. Espaçadores exemplares

incluem aqueles com pelo menos cerca de 10 a 229 aminoácidos, cerca de 10 a 200 aminoácidos, cerca de 10 a 175 aminoácidos, cerca de 10 a 150 aminoácidos, cerca de 10 a 125 aminoácidos, cerca de 10 a 100 aminoácidos, cerca de 10 a 75 aminoácidos, cerca de 10 a 50 aminoácidos, cerca de 10 a 40 aminoácidos, cerca de 10 a 30 aminoácidos, cerca de 10 a 20 aminoácidos ou cerca de 10 a 15 aminoácidos, e incluindo qualquer número inteiro entre os pontos finais de qualquer um das faixas listadas. Em algumas modalidades, uma região espaçadora tem cerca de 12 aminoácidos ou menos, cerca de 119 aminoácidos ou menos ou cerca de 229 aminoácidos ou menos. Os espaçadores exemplares incluem a articulação de IgG4 sozinha, a articulação de IgG4 ligada aos domínios CH2 e CH3 ou a articulação de IgG4 ligada ao domínio CH3. Os espaçadores exemplares incluem, mas não estão limitados aos descritos em Hudecek *et al.* (2013) Clin. Cancer Res., 19: 3153 ou número de publicação do pedido de patente internacional WO2014031687. Em algumas modalidades, o espaçador tem a sequência definida na SEQ ID N°: 363 e é codificado pela sequência mencionada na SEQ ID N°: 364. Em algumas modalidades, o espaçador tem a sequência mencionada na SEQ ID N°: 365. Em algumas modalidades, o espaçador tem a sequência mencionada na SEQ ID N°: 366.

[00261] O componente de reconhecimento de antígeno geralmente está ligado a um ou mais componentes de sinalização intracelular, como componentes de sinalização que imitam a ativação através de um complexo receptor de antígeno, como um complexo de TCR, no caso de um CAR, e/ou sinal através de outra superfície celular receptor. Assim, em algumas modalidades, a molécula de ligação ao BCMA (por exemplo, anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo) está ligada a um ou mais domínios de transmembrana, como os aqui descritos e domínios de sinalização intracelular que

compreende um ou mais componentes intracelulares, como os aqui descritos. Em algumas modalidades, o domínio de transmembrana é fundido ao domínio extracelular. Em uma modalidade, um domínio de transmembrana que naturalmente está associado a um dos domínios no receptor, por exemplo, CAR, é usado. Em alguns casos, o domínio de transmembrana é selecionado ou modificado por substituição de aminoácidos para evitar a ligação de tais domínios aos domínios de transmembrana da mesma ou de diferentes proteínas da membrana superficial para minimizar as interações com outros membros do complexo receptor.

[00262] O domínio de transmembrana em algumas modalidades é derivado de uma fonte natural ou de uma fonte sintética. Onde a fonte é natural, em alguns aspectos, o domínio é derivado de qualquer proteína ligada à membrana ou transmembrana. Os domínios de transmembrana incluem aqueles derivados (ou seja, compreendem pelo menos os domínios de transmembrana) da cadeia alfa, beta ou zeta do receptor de células T, CD3 épsilon, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD28, CD33, CD37, CD45, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 e/ou CD154. Alternativamente, o domínio de transmembrana em algumas modalidades é sintético. Em alguns aspectos, o domínio de transmembrana sintético compreende resíduos predominantemente hidrofóbicos, como leucina e valina. Em alguns aspectos, um tripleto de fenilalanina, triptofano e valina será encontrado em cada extremidade de um domínio de transmembrana sintético. Em algumas modalidades, a ligação é feita por ligantes, espaçadores e/ou domínios de transmembrana.

[00263] Entre os domínios de sinalização intracelular estão aqueles que imitam ou aproximam um sinal através de um receptor de antígeno natural, um sinal através desse receptor em combinação com um receptor coestimulador e/ou um sinal através de um receptor

coestimulador sozinho. Em algumas modalidades, um ligante curto de oligo- ou polipeptídeo, por exemplo, um ligante de 2 a 10 aminoácidos de comprimento, como um contendo glicina e serina, por exemplo, duplete de glicina-serina, está presente e forma uma ligação entre o domínio de transmembrana, e o domínio de sinalização intracelular do CAR.

[00264] O receptor, por exemplo, o CAR, geralmente inclui um domínio de sinalização intracelular que compreende pelo menos um componente ou componentes de sinalização intracelular. Em algumas modalidades, o receptor inclui um componente intracelular de um complexo de TCR, como uma cadeia de CD3 de TCR que media a ativação de células T e citotoxicidade, por exemplo, cadeia de CD3 zeta. Assim, em alguns aspectos, o anticorpo de ligação ao BCMA está ligado a um ou mais módulos de sinalização celular. Em algumas modalidades, os módulos de sinalização celular incluem o domínio de transmembrana de CD3, domínios de sinalização intracelular CD3 e/ou outros domínios de transmembrana de CD. Em algumas modalidades, o receptor, por exemplo, CAR, inclui ainda uma porção de uma ou mais moléculas adicionais, tais como o receptor γ de Fc, CD8, CD4, CD25 ou CD16. Por exemplo, em alguns aspectos, o CAR inclui uma molécula quimérica entre CD3-zeta (CD3- ζ) ou receptor γ de Fc e CD8, CD4, CD25 ou CD16.

[00265] Em algumas modalidades, após a ligação do CAR, o domínio citoplásmico ou domínio de sinalização intracelular do CAR ativa pelo menos uma das funções efetoras normais ou respostas da célula imune, por exemplo, célula T modificada para expressar o CAR. Por exemplo, em alguns contextos, o CAR induz uma função de uma célula T, como atividade citolítica ou atividade auxiliar de T, como secreção de citocinas ou outros fatores. Em algumas modalidades, uma porção truncada de um domínio de sinalização intracelular de um

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

[00266] No contexto de um TCR natural, a ativação completa geralmente requer não apenas sinalização através do TCR, mas também um sinal coestimulador. Assim, em algumas modalidades, para promover a ativação completa, um componente para gerar sinal secundário ou coestimulador também é incluído no CAR. Em outras modalidades, o CAR não inclui um componente para gerar um sinal coestimulador. Em alguns aspectos, um CAR adicional é expresso na mesma célula e fornece o componente para gerar o sinal secundário ou coestimulador.

[00267] A ativação de células T é, em alguns aspectos, descrita como mediada por duas classes de sequências de sinalização citoplasmáticas: aquelas que iniciam a ativação primária dependente de antígeno através do TCR (sequências primárias de sinalização citoplasmática) e aquelas que agem de maneira independente de antígeno para fornecer um sinal secundário ou coestimulador (sequências secundárias de sinalização citoplasmática). Em alguns aspectos, o CAR inclui uma ou ambas as classes de sequências de sinalização citoplasmáticas.

[00268] Em alguns aspectos, o CAR inclui uma sequência de sinalização citoplasmática primária que regula a ativação primária do

complexo de TCR. As sequências de sinalização citoplasmáticas primárias que atuam de maneira estimuladora podem conter *motifs* de sinalização que são conhecidos como *motifs* de ativação à base de tirosina imunorreceptora ou ITAMs. Exemplos de ITAM contendo sequências de sinalização citoplasmáticas primárias incluem aquelas derivadas de TCR ou CD3 zeta, FcR gama, CD3 gama, CD3 delta e CD3 épsilon. Em algumas modalidades, o domínio de sinalização intracelular no CAR contém um domínio de sinalização citoplásmico, uma porção do mesmo ou uma sequência derivada da CD3 zeta.

[00269] Em algumas modalidades, o CAR inclui um domínio de sinalização (por exemplo, um domínio de sinalização intracelular) e/ou porção de transmembrana de uma molécula coestimuladora, tal como uma molécula coestimuladora de células T. Moléculas coestimuladoras exemplares incluem CD28, 4-1BB, OX40, DAP10 e ICOS. Em alguns aspectos, o mesmo CAR inclui componentes ativadores ou estimuladores (por exemplo, sequência de sinalização citoplasmática) e componentes coestimuladores.

[00270] Em algumas modalidades, os componentes ativadores ou estimuladores são incluídos dentro de um CAR, enquanto o componente coestimulador é fornecido por outro CAR reconhecendo outro antígeno. Em algumas modalidades, os CARs incluem CARs ativadores ou estimuladores e CARs coestimuladores, ambos expressos na mesma célula (veja, WO2014/055668). Em alguns aspectos, o CAR direcionado ao BCMA é o CAR estimulador ou ativador; em outros aspectos, é o CAR coestimulador. Em algumas modalidades, as células incluem ainda CARs inibidores (iCARs, veja, Fedorov *et al.*, Sci. Transl. Medicine, 5 (215) (dezembro de 2013), como um CAR que reconhece um antígeno diferente de BCMA, pelo qual um sinal de ativação ou estimulador liberado através do CAR direcionado ao BCMA é diminuído ou inibido pela ligação do CAR

inibidor ao seu ligante, por exemplo, para reduzir os efeitos fora do alvo.

[00271] Em certas modalidades, o domínio de sinalização intracelular compreende um domínio de sinalização e transmembrana de CD28 ligado a um domínio intracelular CD3 (por exemplo, CD3-zeta). Em algumas modalidades, o domínio de sinalização intracelular compreende domínios coestimuladores quiméricos CD28 e CD137 (4-1BB, TNFRSF9), ligado a um domínio intracelular CD3 zeta.

[00272] Em algumas modalidades, o CAR abrange um ou mais, por exemplo, dois ou mais domínios coestimuladores e um domínio de ativação, por exemplo, domínio de ativação primário, na porção citoplasmática. CARs exemplares incluem componentes intracelulares de CD3-zeta, CD28 e 4-1BB.

[00273] Em algumas modalidades, as sequências de ácido nucleico que codificam um receptor recombinante, por exemplo, CAR, incluem ainda uma sequência de ácido nucleico que codifica um ou mais marcadores. Em algumas modalidades, os um ou mais marcadores é um marcador de transdução, marcador substituto e/ou um marcador de seleção.

[00274] Em algumas modalidades, o marcador é um marcador de transdução ou um marcador substituto. Um marcador de transdução ou um marcador substituto pode ser usado para detectar células que foram introduzidas com o polinucleotídeo, por exemplo, um polinucleotídeo que codifica um receptor recombinante. Em algumas modalidades, o marcador de transdução pode indicar ou confirmar a modificação de uma célula. Em algumas modalidades, o marcador substituto é uma proteína que é feita para ser coexpressa na superfície celular com o receptor recombinante, por exemplo, CAR. Em modalidades particulares, esse marcador substituto é uma proteína de superfície que foi modificada para ter pouca ou nenhuma atividade.

Em certas modalidades, o marcador substituto é codificado no mesmo polinucleotídeo que codifica o receptor recombinante. Em algumas modalidades, a sequência de ácido nucleico que codifica o receptor recombinante está operacionalmente ligada a uma sequência de ácido nucleico que codifica um marcador, opcionalmente separado por um sítio de entrada de ribossoma interno (IRES), ou um ácido nucleico que codifica um peptídeo ou um peptídeo que se autocliva ou um peptídeo que cause o salto ribossômico, como uma sequência 2A, como T2A, P2A, E2A ou F2A. Genes marcadores extrínsecos podem, em alguns casos, ser utilizados em conexão com células modificadas para permitir a detecção ou seleção de células e, em alguns casos, também para promover o suicídio celular.

[00275] Marcadores substitutos exemplares podem incluir polipeptídeos truncados da superfície de célula, como um receptor do fator de crescimento epidérmico humano truncado 2 (tHER2), um receptor do fator de crescimento epidérmico truncado (EGFRt, sequência exemplar de EGFRt mencionada em SEQ ID N°: 11 ou 76) ou um antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) ou sua forma modificada. O EGFRt pode conter um epítipo reconhecido pelo anticorpo cetuximabe (Erbix[®]) ou outro anticorpo terapêutico anti-EGFR ou molécula de ligação, que pode ser usada para identificar ou selecionar células que foram modificadas com a construção de EGFRt e um receptor recombinante, como um receptor de antígeno quimérico (CAR) e/ou para eliminar ou separar células que expressam o receptor. Veja, Patente Norte-Americana N°. 8.802.374 e Liu *et al.*, Nature Biotech. Abril de 2016; 34 (4): 430-434). Em alguns aspectos, o marcador, por exemplo marcador substituto, inclui todo ou parte (por exemplo, forma truncada) de CD34, um NGFR ou receptor do fator de crescimento epidérmico (por exemplo, tEGFR). Em algumas modalidades, o ácido nucleico que codifica o marcador está

operacionalmente ligado a um polinucleotídeo que codifica para uma sequência ligante, como uma sequência ligante clivável, por exemplo, T2A. Por exemplo, um marcador e, opcionalmente, uma sequência de ligação, pode ser qualquer um como descrito na Pub. PCT WO2014031687. Por exemplo, o marcador pode ser um EGFR truncado (tEGFR) que está, opcionalmente, ligado a uma sequência de ligante, como uma sequência de ligante clivável em T2A. Um polipeptídeo exemplar para um EGFR truncado (por exemplo, tEGFR) compreende a sequência de aminoácido mencionada na SEQ ID N°: 602 ou 603 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais de identidade de sequência da SEQ ID N°: 602 ou 603.

[00276] Em algumas modalidades, o marcador é ou compreende uma proteína fluorescente, como proteína fluorescente verde (GFP), proteína fluorescente verde realçada (EGFP), como GFP dobrável, proteína fluorescente vermelha (RFP), como tdTomato, mCherry, mStrawberry, AsRed2, DsRed ou DsRed2, proteína fluorescente ciana (CFP), proteína fluorescente verde azulado (BFP), proteína fluorescente azul realçada (EBFP) e proteína fluorescente amarela (YFP) e variantes das mesmas, incluindo variantes de espécies, variantes monoméricas, e variantes otimizadas e/ou realçadas por códon das proteínas fluorescentes. Em algumas modalidades, o marcador é ou compreende uma enzima, como uma luciferase, o gene lacZ de E. coli, fosfatase alcalina, fosfatase alcalina embrionária secretada (SEAP), cloranfenicol acetil transferase (CAT). Exemplos de genes repórteres emissores de luz incluem luciferase (luc), β -galactose cloranfenicol acetiltransferase (CAT), β -glicuronidase (GUS) ou suas variantes.

[00277] Em algumas modalidades, o marcador é um marcador de

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

[00278] Em algumas modalidades, o marcador é uma molécula, por exemplo, proteína da superfície celular, não encontrada naturalmente nas células T ou não encontrada naturalmente na superfície das células T ou em uma porção das mesmas.

[00279] Em algumas modalidades, a molécula é uma molécula não própria, por exemplo, uma proteína não própria, isto é, uma que não é reconhecida como "própria" pelo sistema imunológico do hospedeiro no qual as células serão transferidas adotivamente.

[00280] Em algumas modalidades, o marcador não tem função terapêutica e/ou produz outro efeito além de ser usado como marcador para engenharia genética, por exemplo, para selecionar células modificadas com sucesso. Em outras modalidades, o marcador pode ser uma molécula terapêutica ou molécula que exerce algum efeito desejado, como um ligante para uma célula a ser encontrada *in vivo*, como uma molécula de ponto de verificação coestimuladora ou imune para realçar e/ou diminuir as respostas das células mediante transferência adotiva e encontro com ligante.

[00281] Em alguns casos, os CARs são referidos como CARs de

primeira, segunda e/ou terceira geração. Em alguns aspectos, um CAR de primeira geração é aquele que apenas fornece um sinal induzido pela cadeia de CD3 após a ligação ao antígeno; em alguns aspectos, um CAR de segunda geração é aquele que fornece esse sinal e sinal coestimulador, como um que inclui um domínio de sinalização intracelular de um receptor coestimulador como CD28 ou CD137; em alguns aspectos, um CAR de terceira geração em alguns aspectos é aquele que inclui múltiplos domínios coestimuladores de diferentes receptores coestimuladores.

[00282] Em algumas modalidades, o receptor de antígeno quimérico inclui uma porção extracelular contendo o anticorpo ou fragmento aqui descrito. Em alguns aspectos, o receptor de antígeno quimérico inclui uma porção extracelular contendo o anticorpo ou fragmento aqui descrito e um domínio de sinalização intracelular. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento inclui um scFv ou um anticorpo de domínio único que compreende apenas a região V_H, e o domínio de sinalização intracelular contém um ITAM. Em alguns aspectos, o domínio de sinalização intracelular inclui um domínio de sinalização de uma cadeia zeta de uma cadeia de CD3-zeta (CD3ζ). Em algumas modalidades, o receptor de antígeno quimérico inclui um domínio de transmembrana ligando o domínio extracelular, e o domínio de sinalização intracelular. Em alguns aspectos, o domínio de transmembrana contém uma porção de transmembrana de CD28. O domínio extracelular, e a transmembrana podem ser ligados direta ou indiretamente. Em algumas modalidades, o domínio extracelular, e a transmembrana estão ligados por um espaçador, como qualquer um aqui descrito. Em algumas modalidades, o receptor de antígeno quimérico contém um domínio intracelular de uma molécula coestimuladora (por exemplo, molécula coestimuladora de células T), como entre o domínio de transmembrana, e o domínio de sinalização

intracelular. Em alguns aspectos, a molécula coestimuladora de células T é CD28 ou 4-1BB.

[00283] Em algumas modalidades, o domínio de transmembrana do receptor (por exemplo, CAR) é um domínio de transmembrana da CD28 humana ou uma variante do mesmo, por exemplo, um domínio de transmembrana de 27 aminoácidos de uma CD28 humana (nº de acesso: P10747,1). Em algumas modalidades, o domínio de sinalização intracelular compreende um domínio de sinalização coestimulador intracelular da CD28 humana ou sua variante funcional, como um domínio de 41 aminoácidos e/ou um domínio com uma substituição de LL a GG nas posições 186-187 de uma proteína CD28 nativa. Em algumas modalidades, o domínio intracelular compreende um domínio de sinalização coestimulador intracelular de 4-1BB ou uma variante funcional do mesmo, como um domínio citoplásmico de 42 aminoácidos de uma 4-1BB humana (Nº de acesso Q07011,1). Em algumas modalidades, o domínio de sinalização intracelular compreende um domínio de sinalização estimuladora da CD3 zeta humana ou uma variante funcional do mesmo, como um domínio citoplásmico 112 AA da isoforma 3 da CD3ζ humana (nº de acesso: P20963,2) ou um domínio de sinalização da CD3 zeta como descrito na Patente Norte-Americana Nº.: 7.446.190.

[00284] Em alguns aspectos, o espaçador contém apenas uma região de articulação de uma IgG, como apenas uma articulação de IgG4 ou IgG1, como o único espaçador de articulação mencionado na SEQ ID Nº: 363. Em outras modalidades, o espaçador é uma articulação de Ig, por exemplo, e articulação de IgG4, ligada a um domínio CH2 e/ou CH3. Em algumas modalidades, o espaçador é uma articulação de Ig, por exemplo, uma articulação de IgG4, ligada aos domínios CH2 e CH3, tal como mencionada na SEQ ID Nº: 366. Em algumas modalidades, o espaçador é uma articulação de Ig, por

exemplo, uma articulação de IgG4, ligada apenas a um domínio CH3, como mencionado na SEQ ID Nº: 365. Em algumas modalidades, o espaçador é ou compreende uma sequência rica em glicina-serina ou outro ligante flexível, como ligantes flexíveis conhecidos.

[00285] Por exemplo, em algumas modalidades, o CAR inclui um anticorpo ou fragmento de BCMA, como qualquer um dos anticorpos de BCMA humano, incluindo sdAbs e scFvs, aqui descritos, um espaçador como qualquer um dos espaçadores que contêm articulações de Ig, um domínio de transmembrana de CD28, um domínio de sinalização intracelular de CD28 e um domínio de sinalização de CD3 zeta. Em algumas modalidades, o CAR inclui o anticorpo de BCMA ou fragmento, como qualquer um dos anticorpos de BCMA humano, incluindo sdAbs e scFvs aqui descritos, um espaçador como qualquer espaçador que contenha articulação de Ig, um domínio de transmembrana CD28, um domínio de sinalização intracelular 4-1BB e um domínio de sinalização CD3 zeta. Em algumas modalidades, essas construções de CAR incluem ainda um elemento de salto ribossômico T2A e/ou uma sequência de tEGFR, por exemplo, a jusante do CAR.

[00286] Em certas modalidades, moléculas de ligação multiespecíficas, por exemplo, receptores quiméricos multiespecíficos, como CARs multiespecíficos, podem conter qualquer um dos anticorpos multiespecíficos, incluindo, por exemplo, anticorpos biespecíficos, anticorpos multiespecíficos de cadeia única, por exemplo, diacorpos, triacorpos e tetracorpos, di-scFvs em tandem e tri-scFvs em tandem, como os descritos acima na Seção I.A.

[00287] Também são aqui fornecidas proteínas de superfície celular de cadeia única que compreende a sequência scFv selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID Nºs: 128-139, 268-278, 558-576 e 578-583. Em algumas dessas modalidades, o scFv compreende a

sequência selecionada de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 128, 132, 278 e 502. Em algumas dessas modalidades, o scFv compreende a sequência da SEQ ID N^o: 560.

C. Células Modificada

[00288] Também são fornecidas células como células modificadas que contêm um receptor recombinante (por exemplo, um receptor de antígeno quimérico) como uma que contêm um domínio extracelular incluindo um anticorpo ou fragmento anti-BCMA, como aqui descrito. Também são fornecidas populações dessas células, composições que contêm essas células e/ou enriquecidas por essas células, como nas quais as células que expressam a molécula de ligação ao BCMA compõem pelo menos 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 ou mais por cento das células totais na composição ou células de um determinado tipo, como células T ou células CD8+ ou CD4+. Entre as composições estão composições e formulações farmacêuticas para administração, como para terapia de células adotivas. Também são fornecidos métodos terapêuticos para administrar as células e composições a indivíduos, por exemplo, pacientes.

[00289] Assim, também são fornecidas células geneticamente modificadas que expressam os receptores recombinantes contendo os anticorpos, por exemplo, células contendo os CARs. As células geralmente são células eucarióticas, como células de mamíferos, e tipicamente são células humanas. Em algumas modalidades, as células são derivadas do sangue, medula óssea, linfa ou órgãos linfoides, são células do sistema imunológico, como células da imunidade inata ou adaptável, por exemplo, células mieloides ou linfoides, incluindo linfócitos, tipicamente T células e/ou células NK. Outras células exemplares incluem células tronco, como células tronco multipotentes e pluripotentes, incluindo células tronco pluripotentes induzidas (iPSCs). As células são tipicamente células primárias, como

aquelas isoladas diretamente de um indivíduo e/ou isoladas de um indivíduo e congeladas. Em algumas modalidades, as células incluem um ou mais subconjuntos de células T ou outros tipos de células, como populações inteiras de células T, células CD4+, células CD8+ e subpopulações das mesmas, como as definidas por função, estado de ativação, maturidade, potencial para capacidades de diferenciação, expansão, recirculação, localização e/ou persistência, especificidade de antígeno, tipo de receptor de antígeno, presença em um órgão ou compartimento específico, perfil de secreção de marcador ou citocina e/ou grau de diferenciação. Com referência ao indivíduo a ser tratado, as células podem ser alogênicas e/ou autólogas. Entre os métodos incluem métodos prontos para uso. Em alguns aspectos, como em tecnologias prontas para uso, as células são pluripotentes e/ou multipotentes, como células tronco, como células tronco pluripotentes induzidas (iPSCs). Em algumas modalidades, os métodos incluem isolar células do indivíduo, preparar, processar, cultivar e/ou projetá-las, como aqui descrito, e reintroduzi-las no mesmo paciente, antes ou após a criopreservação.

[00290] Entre os subtipos e subpopulações de células T e/ou CD4+ e/ou CD8+, estão células T virgens (T_N), células T efetoras (T_{EFF}), células T de memória e seus subtipos, como células T de memória de células tronco (T_{SCM}), T de memória central (T_{CM}), T de memória efetora (T_{EM}) ou T de memória efetora terminalmente diferenciada, linfócitos infiltrantes de tumor (TIL), células T imaturas, células T maduras, células T auxiliares, células T citotóxicas, células T invariáveis associadas à mucosa (MAIT), células T reguladoras adaptáveis e de ocorrência natural, células T auxiliares, como células TH1, células TH2, células TH3, células TH17, células TH9, células TH22, células T foliculares auxiliares, células T alfa/beta e células T delta/gama.

[00291] Em algumas modalidades, as células são células exterminadoras naturais (NK). Em algumas modalidades, as células são monócitos ou granulócitos, por exemplo, células mieloides, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, mastócitos, eosinófilos e/ou basófilos.

[00292] Em algumas modalidades, as células incluem um ou mais ácidos nucleicos introduzidos por engenharia genética e, assim, expressam produtos recombinantes ou geneticamente modificados desses ácidos nucleicos. Em algumas modalidades, os ácidos nucleicos são heterólogos, ou seja, normalmente não estão presentes em uma célula ou amostra obtida da célula, como uma obtida de outro organismo ou célula, que por exemplo, normalmente não é encontrado na célula que está sendo modificada e/ou um organismo do qual essa célula é derivada. Em algumas modalidades, os ácidos nucleicos não ocorrem naturalmente, como um ácido nucleico não encontrado na natureza, incluindo um que compreende combinações quiméricas de ácidos nucleicos que codificam vários domínios de vários tipos de células diferentes. Em algumas modalidades, as células (por exemplo, células modificadas) compreendem um vetor (por exemplo, um vetor viral, vetor de expressão, etc.) como aqui descrito, como um vetor que compreende um ácido nucleico que codifica um receptor recombinante aqui descrito.

a. Vetores e métodos para engenharia genética

[00293] Também são fornecidos métodos, ácidos nucleicos, composições e kits para expressar as moléculas de ligação (por exemplo, moléculas de ligação anti-BCMA), incluindo receptores recombinantes (por exemplo, CARs) que compreende as moléculas de ligação e para produzir as células geneticamente modificadas que expressam tais moléculas de ligação. Em algumas modalidades, uma ou mais moléculas de ligação, incluindo receptores recombinantes (por

exemplo, CARs) podem ser geneticamente modificadas em células ou na pluralidade de células. A engenharia genética geralmente envolve a introdução de um ácido nucleico que codifica o componente recombinante ou modificado na célula, como por transdução, transfecção ou transformação retroviral.

[00294] Em algumas modalidades, a transferência de genes é realizada primeiro estimulando a célula, como combinando-a com um estímulo que induz uma resposta como proliferação, sobrevivência e/ou ativação, por exemplo, conforme medido pela expressão de uma citocina ou marcador de ativação, seguido de transdução das células ativadas e expansão em cultura para números suficientes para aplicações clínicas.

[00295] Em alguns contextos, a superexpressão de um fator estimulador (por exemplo, uma linfocina ou citocina) pode ser tóxica para um indivíduo. Assim, em alguns contextos, as células modificadas incluem segmentos de genes que fazem com que as células sejam suscetíveis à seleção negativa *in vivo*, como na administração em imunoterapia adotiva. Por exemplo, em alguns aspectos, as células são modificadas para que possam ser eliminadas como resultado de uma alteração na condição *in vivo* do paciente ao qual são administradas. O fenótipo selecionável negativo pode resultar da inserção de um gene que confere sensibilidade a um agente administrado, por exemplo, um composto. Genes selecionáveis negativos incluem o gene da timidina cinase do vírus do herpes simples tipo I (HSV-I TK) (Wigler *et al.*, Cell 2: 223, 1977) que confere sensibilidade ao ganciclovir; o gene da hipoxantina fosforibosiltransferase celular (HPRT), o gene da adenina fosforibosiltransferase celular (APRT), citosina desaminase bacteriana (Mullen *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 89:33 (1992)).

[00296] Em alguns aspectos, as células são modificadas para

promover a expressão de citocinas ou outros fatores. Vários métodos para a introdução de componentes geneticamente modificados, por exemplo, receptores de antígeno, por exemplo, CARs, são bem conhecidos e podem ser utilizados com os métodos e composições fornecidos. Métodos exemplares incluem aqueles para transferência de ácidos nucleicos que codificam os receptores, incluindo via viral, por exemplo, retroviral ou lentiviral, transdução, transposons e eletroporação.

[00297] Em algumas modalidades, os ácidos nucleicos recombinantes são transferidos para as células usando partículas de vírus infecciosas recombinantes, como, por exemplo, vetores derivados do vírus de símio 40 (SV40), adenovirose, vírus adenoassociado (AAV). Em algumas modalidades, os ácidos nucleicos recombinantes são transferidos para as células T usando vetores lentivirais recombinantes ou vetores retrovirais, como vetores gamarretrovirais (veja, por exemplo, Koste *et al.* (2014) *Gene Therapy* 2014 abr 3. doi: 10,1038/gt. 2014,25; Car lens *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.* 29 de novembro de 2011 (11)): 550-557).

[00298] Em algumas modalidades, o vetor retroviral tem uma longa sequência de repetição terminal (LTR), por exemplo, um vetor retroviral derivado do vírus da leucemia de murino de Moloney (MoMLV), vírus do sarcoma mieloproliferativo (MPSV), vírus da célula tronco embrionária de murino (MESV), vírus da célula tronco de murino (MSCV), vírus formador do foco do baço (SFFV), vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) ou vírus adenoassociado (AAV). A maioria dos vetores retrovirais são derivados de retrovírus de murino. Em algumas modalidades, os retrovírus incluem aqueles derivados de qualquer fonte de células aviária ou de mamífero. Os

retrovírus são tipicamente anfotrópicos, o que significa que são capazes de infectar células hospedeiras de várias espécies, incluindo seres humanos. Em uma modalidade, o gene a ser expresso substitui as sequências retrovirais de gag, pol e/ou env. Um número de sistemas retrovirais ilustrativos foi descrito (por exemplo, patentes Norte-Americanas 5.219.740; 6.207.453; 5.219.740; Miller e Rosman (1989) *Bio Techniques* 7: 980-990; Miller, AD (1990) *Human Gene Therapy* 1: 5-14 Scarpa *et al.* (1991) *Virology* 180: 849-852; Burns *et al.* (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 8033-8037; e Boris-Lawrie e Temin (1993) *Cur. Opin. Genet. Develop.* 3:102-109.

[00299] São conhecidos métodos de transdução lentiviral. Métodos exemplares são descritos em, por exemplo, Wang *et al.* (2012) *J. Immunother.* 35 (9): 689-701; Cooper *et al.* (2003) *Blood*. 101: 1637-1644; Verhoeven *et al.* (2009) *Methods Mol Biol.* 506: 97-114; e Cavalieri *et al.* (2003) *Blood*. 102 (2): 497-505.

[00300] Em algumas modalidades, os ácidos nucleicos recombinantes são transferidos para as células T por eletroporação (veja, por exemplo, Chicaybam *et al.* (2013) *PLoS ONE* 8 (3): e60298 e Van Tedeloo *et al.* (2000) *Gene Therapy* 7 (16): 1431-1437). Em algumas modalidades, os ácidos nucleicos recombinantes são transferidos para as células T por transposição (veja, por exemplo, Manuri *et al.* (2010) *Hum Gene Ther* 21 (4): 427-437; Sharma *et al.* (2013) *Molec Ther Nucl Acids* 2, e74; e Huang *et al.* (2009) *Methods Mol Biol* 506:115-126). Outros métodos de introdução e expressão de material genético em células imunes incluem a transfecção de fosfato de cálcio (por exemplo, como descrito em *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York. New York), fusão de protoplastos, transfecção mediada por lipossomas catiônicos; bombardeio de micropartículas facilitado por partículas de tungstênio (Johnston, *Nature*, 346: 776-777 (1990)); e coprecipitação

de DNA de fosfato de estrôncio (Brash *et al.*, Mol. Cell Biol., 7: 2031-2034 (1987)).

[00301] Outros métodos e vetores para transferência dos ácidos nucleicos que codificam os produtos recombinantes são aqueles descritos, por exemplo, no pedido de patente internacional, Publicação Nº.: WO2014055668, e Patente Norte-Americana Nº. 7.446.190.

[00302] Entre ácidos nucleicos adicionais, por exemplo, os genes para introdução são aqueles que melhoram a eficácia da terapia, como por exemplo, promovendo a viabilidade e/ou a função das células transferidas; genes para fornecer um marcador genético para seleção e/ou avaliação das células, como para avaliar a sobrevivência ou localização *in vivo*; genes para melhorar a segurança, por exemplo, tornando a célula suscetível à seleção negativa *in vivo*, como descrito por Lupton S. D. *et al.*, Mol. e Cell Biol., 11: 6 (1991); e Riddell *et al.*, Human Gene Therapy 3: 319-338 (1992); veja também as publicações PCT/US91/08442 e PCT/US94/05601 de Lupton *et al.*, que descreve o uso de genes de fusão selecionáveis bifuncionais derivados da fusão de um marcador selecionável positivo dominante com um marcador selecionável negativo. Veja, por exemplo, Riddell *et al.*, Patente Norte-Americana Nº. 6.040.177, nas colunas 14-17.

[00303] Em algumas modalidades, uma ou mais moléculas de ligação, incluindo anticorpos e/ou receptores recombinantes (por exemplo, CARs), podem ser geneticamente modificadas para serem expressas nas células ou na pluralidade de células. Em algumas modalidades, um primeiro receptor recombinante e uma segunda molécula de ligação, por exemplo, receptor recombinante, são codificados pelas mesmas moléculas de ácido nucleico ou por moléculas separadas. Em algumas modalidades, moléculas de ligação adicionais são modificadas para serem expressas nas células ou em uma pluralidade de células.

[00304] Em algumas modalidades, o vetor ou construção pode conter um único promotor que aciona a expressão de uma ou mais moléculas de ácido nucleico. Em algumas modalidades, essas moléculas de ácido nucleico, por exemplo, transcrições, podem ser multicistrônicas (bicistrônicas ou tricistrônicas, veja, por exemplo, Patente Norte-Americana Nº. 6.060.273). Por exemplo, em algumas modalidades, as unidades de transcrição podem ser modificadas como uma unidade bicistrônica contendo um IRES (sítio de entrada de ribossoma interno), que permite a coexpressão de produtos gênicos (por exemplo, codificando um primeiro e um segundo receptor quimérico) por uma mensagem de um único promotor. Alternativamente, em alguns casos, um único promotor pode direcionar a expressão de um RNA que contém, em uma única estrutura de leitura aberta (ORF), dois ou três genes (por exemplo, codificando a molécula envolvida na modulação de uma via metabólica e codificando o receptor recombinante) separados um do outro por sequências que codificam um peptídeo de autoclivagem (por exemplo, sequências 2A) ou um sítio de reconhecimento de protease (por exemplo, furina). A ORF codifica assim um único polipeptídeo, que, durante (no caso de 2A) ou após a translação, é processado nas proteínas individuais. Em alguns casos, o peptídeo, como o T2A, pode fazer com que o salto ribossômico (síntese do ribossoma) uma ligação peptídica no C-terminal de um elemento 2A, levando à separação no final da sequência 2A e do próximo peptídeo a jusante (veja, por exemplo, de Felipe. *Genetic Vaccines and Ther.* 2:13 (2004) e de Felipe *et al.*, *Traffic* 5: 616-626 (2004)). Muitos elementos 2A são conhecidos na técnica. Exemplos de sequências 2A que podem ser usadas nos métodos e ácidos nucleicos aqui descritos, sem limitação, sequências 2A do vírus da febre aftosa (F2A, por exemplo, SEQ ID Nº: 601), vírus da rinite A equina (E2A, por exemplo, SEQ ID Nº: 600),

vírus Thosea asigna (T2A, por exemplo, SEQ ID N°: 596 ou 597) e tescovírus-1 suíno (P2A, por exemplo, SEQ ID N°: 598 ou 599), como descrito na Publicação de Patente Norte-Americana 20070116690. Em algumas modalidades, os um ou mais promotores diferentes ou separados direcionam a expressão de uma ou mais moléculas de ácido nucleico que codificam as uma ou mais moléculas de ligação, por exemplo, receptores recombinantes.

[00305] Qualquer uma das moléculas de ligação, por exemplo, anticorpos e/ou receptores recombinantes aqui fornecidos, por exemplo, moléculas de ligação ao BCMA e/ou os receptores recombinantes adicionais, pode ser codificada por polinucleotídeos contendo uma ou mais moléculas de ácido nucleico que codificam os receptores, em qualquer combinação ou arranjos. Por exemplo, um, dois, três ou mais polinucleotídeos podem codificar um, dois, três ou mais receptores ou domínios diferentes. Em algumas modalidades, um vetor ou construção contém moléculas de ácido nucleico que codificam uma ou mais moléculas de ligação, por exemplo, anticorpo e/ou receptor recombinante, e um vetor ou construção separado contém moléculas de ácido nucleico que codificam uma molécula de ligação adicional, por exemplo, anticorpo e/ou receptor recombinante. Cada uma das moléculas de ácido nucleico também pode codificar um ou mais marcadores, como marcadores de superfície, por exemplo, EGFR truncado (tEGFR).

[00306] Também são fornecidas composições contendo uma ou mais das moléculas, vetores ou construções de ácido nucleico, como as descritas acima. Em algumas modalidades, as moléculas de ácido nucleico, vetores, construções ou composições podem ser usadas para projetar células, como células T, para expressar qualquer uma das moléculas de ligação, por exemplo, anticorpo ou receptor recombinante e/ou as moléculas de ligação adicionais.

b. Preparação de células para modificação

[00307] Em algumas modalidades, a preparação das células modificadas inclui uma ou mais etapas de cultura e/ou preparação. As células para introdução do receptor recombinante (por exemplo, CAR) podem ser isoladas de uma amostra, tal como uma amostra biológica, por exemplo, uma obtida ou derivada de um indivíduo. Em algumas modalidades, o indivíduo do qual a célula é isolada é aquele que tem a doença ou condição ou precisa de uma terapia celular ou à qual a terapia celular será administrada. O indivíduo em algumas modalidades é um ser humano que necessita de uma intervenção terapêutica específica, como a terapia de células adotivas para a qual as células estão sendo isoladas, processadas e/ou modificadas.

[00308] Por conseguinte, as células em algumas modalidades são células primárias, por exemplo, células humanas primárias. As amostras incluem tecido, fluido e outras amostras colhidas diretamente do indivíduo, bem como amostras resultantes de uma ou mais etapas de processamento, como separação, centrifugação, engenharia genética (por exemplo, transdução com vetor viral), lavagem e/ou incubação. A amostra biológica pode ser uma amostra obtida diretamente de uma fonte biológica ou de uma amostra que é processada. As amostras biológicas incluem, entre outros, fluidos corporais, como sangue, plasma, soro, líquido cefalorraquidiano, líquido sinovial, urina e suor, amostras de tecidos e órgãos, incluindo amostras processadas delas derivadas.

[00309] Em alguns aspectos, a amostra da qual as células são derivadas ou isoladas é sangue ou uma amostra derivada de sangue, ou é ou é derivada de um produto de aferese ou leucaferese. Exemplos de amostras incluem sangue total, células mononucleares do sangue periférico (PBMCs), leucócitos, medula óssea, timo, biópsia de tecido, tumor, leucemia, linfoma, linfonodo, tecido linfoide associado

ao intestino, tecido linfoide associado à mucosa, baço, outros tecidos linfoides, fígado, pulmão, estômago, intestino, cólon, rim, pâncreas, mama, osso, próstata, colo, testículos, ovários, amígdalas ou outro órgão e/ou células deles derivadas. As amostras incluem, no contexto da terapia celular, por exemplo, terapia de células adotivas, amostras de fontes autólogas e alogênicas.

[00310] Em algumas modalidades, as células são derivadas de linhagens celulares, por exemplo, linhagens de células T. As células em algumas modalidades são obtidas a partir de uma fonte xenogênica, por exemplo, de camundongo, rato, primata não humano ou porco.

[00311] Em algumas modalidades, o isolamento das células inclui uma ou mais etapas de preparação e/ou separação por células sem afinidade. Em alguns exemplos, as células são lavadas, centrifugadas e/ou incubadas na presença de um ou mais reagentes, por exemplo, para remover componentes indesejados, enriquecer para componentes desejados, lisar ou remover células sensíveis a reagentes específicos. Em alguns exemplos, as células são separadas com base em uma ou mais propriedades, como densidade, propriedades aderentes, tamanho, sensibilidade e/ou resistência a componentes específicos.

[00312] Em alguns exemplos, as células do sangue circulante de um indivíduo são obtidas, por exemplo, por aferese ou leucaferese. As amostras, em alguns aspectos, contêm linfócitos, incluindo células T, monócitos, granulócitos, células B, outros glóbulos brancos nucleados, glóbulos vermelhos e/ou plaquetas e, em alguns aspectos, contêm outras células que não glóbulos vermelhos e plaquetas.

[00313] Em algumas modalidades, as células sanguíneas coletadas do indivíduo são lavadas, por exemplo, para remover a porção plasmática e colocar as células em um tampão ou meio apropriado

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

[00314] Em algumas modalidades, os métodos incluem métodos de separação de células com base na densidade, como a preparação de glóbulos brancos a partir de sangue periférico, lisando os glóbulos vermelhos e centrifugando através de um gradiente de Percoll ou Ficoll.

[00315] Em algumas modalidades, os métodos de isolamento incluem a separação de diferentes tipos de células com base na expressão ou presença na célula de uma ou mais moléculas específicas, como marcadores de superfície, por exemplo, proteínas de superfície, marcadores intracelulares ou ácido nucleico. Em algumas modalidades, qualquer método conhecido para separação com base em tais marcadores pode ser usado. Em algumas modalidades, a separação é uma separação baseada em afinidade ou imunoafinidade. Por exemplo, o isolamento em alguns aspectos inclui a separação de células e populações de células com base na

expressão ou nível de expressão das células de um ou mais marcadores, tipicamente marcadores de superfície de célula, por exemplo, por incubação com um anticorpo ou parceiro de ligação que se liga especificamente a tais marcadores, seguidos geralmente por etapas de lavagem e separação de células que se ligaram ao anticorpo ou parceiro de ligação, daquelas células que não se ligaram ao anticorpo ou parceiro de ligação.

[00316] Tais etapas de separação podem ser baseadas na seleção positiva, na qual as células que ligaram os reagentes são retidas para uso posterior e/ou na seleção negativa, na qual as células que não se ligam ao anticorpo ou parceiro de ligação são retidas. Em alguns exemplos, ambas as frações são retidas para uso posterior. Em alguns aspectos, a seleção negativa pode ser particularmente útil quando não há anticorpo disponível que identifique especificamente um tipo de célula em uma população heterogênea, de modo que a separação seja melhor realizada com base em marcadores expressos por células que não a população desejada.

[00317] A separação não precisa resultar em 100% de enriquecimento ou remoção de uma população celular específica ou células que expressam um marcador específico. Por exemplo, seleção positiva ou enriquecimento para células de um tipo específico, como aquelas que expressam um marcador, refere-se ao aumento do número ou porcentagem dessas células, mas não precisa resultar em uma completa ausência de células que não expressam o marcador. Da mesma forma, seleção negativa, remoção ou esgotamento de células de um tipo específico, como aquelas que expressam um marcador, refere-se à diminuição do número ou porcentagem dessas células, mas não precisa resultar na remoção completa de todas essas células.

[00318] Em alguns exemplos, vários ciclos de etapas de separação são realizados, onde a porção selecionada positiva ou negativamente

de uma etapa é submetida a outra etapa de separação, como uma seleção positiva ou negativa subsequente. Em alguns exemplos, uma única etapa de separação pode esgotar as células que expressam vários marcadores simultaneamente, como incubando células com uma pluralidade de anticorpos ou parceiros de ligação, cada um específico para um marcador direcionado para seleção negativa. Da mesma forma, vários tipos de células podem ser simultaneamente selecionados positivamente por incubação de células com uma pluralidade de anticorpos ou parceiros de ligação expressos nos vários tipos de células.

[00319] Por exemplo, em alguns aspectos, subpopulações específicas de células T, como células positivas ou expressando altos níveis de um ou mais marcadores de superfície, por exemplo, células T CD28+, CD62L+, CCR7+, CD27+, CD127+, CD4+, CD8+, CD45RA+ e/ou CD45RO+ são isoladas por técnicas de seleção positiva ou negativa.

[00320] Por exemplo, as células T CD3+, CD28+ podem ser selecionadas positivamente usando contas magnéticas conjugadas anti-CD3/anti-CD28 (por exemplo, expensor de células T DYNABEADS® M-450 CD3/CD28, MACSiBeads, etc.).

[00321] Em algumas modalidades, o isolamento é realizado por enriquecimento para uma determinada população de células por seleção positiva ou esgotamento de uma população celular particular, por seleção negativa. Em algumas modalidades, a seleção positiva ou negativa é realizada incubando células com um ou mais anticorpos ou outro agente de ligação que se ligam especificamente a um ou mais marcadores de superfície expressos ou expressos (marcador⁺) em um nível relativamente mais alto (marcador^{alto}) nas células positiva ou negativamente selecionadas, respectivamente.

[00322] Em algumas modalidades, as células T são separadas de

uma amostra de PBMC por seleção negativa de marcadores expressos em células não T, como células B, monócitos ou outros glóbulos brancos, como CD14. Em alguns aspectos, uma etapa de seleção de CD4+ ou CD8+ é usada para separar as células T citotóxicas auxiliares CD4+ e CD8+. Tais populações CD4+ e CD8+ podem ser ainda classificadas em subpopulações por seleção positiva ou negativa para marcadores expressos ou expressos em um grau relativamente mais alto em uma ou mais subpopulações de células T virgens, de memória e/ou efetoras.

[00323] Em algumas modalidades, as células CD8+ são ainda enriquecidas ou esgotadas de células tronco virgens, de memória central, de memória efetora e/ou de células tronco de memória central, como por seleção positiva ou negativa com base em antígenos de superfície associados à respectiva subpopulação. Em algumas modalidades, o enriquecimento das células T de memória central (T_{CM}) é realizado para aumentar a eficácia, como para melhorar a sobrevivência a longo prazo, a expansão e/ou o enxerto após a administração, o que em alguns aspectos é particularmente robusto nessas subpopulações. Veja Terakura *et al.* (2012) *Blood*, 1: 72–82; Wang *et al.* (2012) *J. Immunother.* 35 (9): 689-701. Em algumas modalidades, a combinação de células T CD8+ enriquecidas com T_{CM} e células T CD4+ realça ainda mais a eficácia.

[00324] Nas modalidades, as células T de memória estão presentes nos subconjuntos CD62L+ e CD62L- dos linfócitos do sangue periférico CD8+. A PBMC pode ser enriquecida ou esgotada das frações CD62L-CD8+ e/ou CD62L+CD8+, como o uso de anticorpos anti-CD8 e anti-CD62L.

[00325] Em algumas modalidades, o enriquecimento para células T de memória central (T_{CM}) é baseado na expressão superficial positiva ou alta de CD45RO, CD62L, CCR7, CD28, CD3 e/ou CD 127; em

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

[00326] Em um exemplo particular, uma amostra de PBMCs ou outra amostra de glóbulos brancos é submetida à seleção de células CD4+, onde são mantidas as frações negativa e positiva. A porção negativa é então submetida à seleção negativa com base na expressão de CD14 e CD45RA e seleção positiva com base em um marcador característico das células T de memória central, como CD62L ou CCR7, onde as seleções positiva e negativa são realizadas em qualquer ordem.

[00327] As células auxiliares T CD4+ são classificadas em células virgens, de memória central e efectoras, identificando populações de

células que possuem antígenos na superfície de célula. Os linfócitos CD4⁺ podem ser obtidos por métodos padrão. Em algumas modalidades, os linfócitos T CD4⁺ virgens são células T CD45RO⁻, CD45RA⁺, CD62L⁺, CD4⁺. Em algumas modalidades, as células CD4⁺ de memória central são CD62L⁺ e CD45RO⁺. Em algumas modalidades, as células CD4⁺ efetoras são CD62L⁻ e CD45RO⁻.

[00328] Em um exemplo, para enriquecer as células CD4⁺ por seleção negativa, um coquetel de anticorpos monoclonais normalmente inclui anticorpos para CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR e CD8. Em algumas modalidades, o anticorpo ou parceiro de ligação é ligado a um suporte ou matriz sólida, como uma conta magnética ou conta paramagnética, para permitir a separação de células para seleção positiva e/ou negativa. Por exemplo, em algumas modalidades, as células e as populações de células são separadas ou isoladas usando técnicas de separação imunomagnética (ou afinidade magnética) (revisadas em *Methods in Molecular Medicine*, vol. 58: *Metastasis Research Protocols*, Vol. 2: *Cell Behavior In vitro and In vivo*, p 17-25 Editado por: SA Brooks e U. Schumacher © Humana Press Inc., Totowa, NJ).

[00329] Em alguns aspectos, a amostra ou composição das células a serem separadas é incubada com material pequeno, magnetizável ou magneticamente responsivo, como partículas ou micropartículas magneticamente responsivas, como contas paramagnéticas (por exemplo, contas Dynabeads ou MACS). O material magneticamente responsivo, por exemplo, partícula, geralmente é direta ou indiretamente ligado a um parceiro de ligação, por exemplo, um anticorpo que se liga especificamente a uma molécula, por exemplo, marcador de superfície, presente na célula, células ou população de células que ele se deseja separar, por exemplo, que se deseja selecionar negativa ou positivamente.

[00330] Em algumas modalidades, a partícula ou conta magnética compreende um material magneticamente responsivo ligado a um membro de ligação específico, como um anticorpo ou outro parceiro de ligação. Existem muitos materiais magneticamente responsivos conhecidos usados nos métodos de separação magnética. Partículas magnéticas adequadas incluem as descritas em Molday, Pat. 4.452.773, e na Especificação de Patente Europeia EP 452342 B, que são aqui incorporadas por referência. Partículas de tamanho coloidal, tais como as descritas na Pat. Norte-Americana Owen 4.795.698 e Liberti *et al.*, Pat. 5.200.084, são outros exemplos.

[00331] A incubação geralmente é realizada sob condições em que os anticorpos ou parceiros de ligação, ou moléculas, como anticorpos secundários ou outros reagentes, que se ligam especificamente a esses anticorpos ou parceiros de ligação, que estão ligados à partícula ou conta magnética, se ligam especificamente às moléculas de superfície celular, se presentes nas células da amostra.

[00332] Em alguns aspectos, a amostra é colocada em um campo magnético e as células que possuem partículas magneticamente responsivas ou magnetizáveis ligadas a ele serão atraídas para o ímã e separadas das células não identificadas. Para seleção positiva, as células atraídas pelo ímã são retidas; para seleção negativa, as células que não são atraídas (células não marcadas) são retidas. Em alguns aspectos, uma combinação de seleção positiva e negativa é realizada durante a mesma etapa de seleção, onde as frações positiva e negativa são retidas e processadas posteriormente ou submetidas a etapas de separação adicionais.

[00333] Em certas modalidades, as partículas magneticamente responsivas são revestidas em anticorpos primários ou outros parceiros de ligação, anticorpos secundários, lectinas, enzimas ou estreptavidina. Em certas modalidades, as partículas magnéticas são

ligadas às células por meio de um revestimento de anticorpos primários específicos para um ou mais marcadores. Em certas modalidades, as células, em vez das contas, são marcadas com um anticorpo primário ou parceiro de ligação e, em seguida, são adicionadas partículas magnéticas revestidas com anticorpo secundário específico do tipo de célula ou outro parceiro de ligação (por exemplo, estreptavidina). Em certas modalidades, as partículas magnéticas revestidas com estreptavidina são usadas em conjunto com anticorpos primários ou secundários biotinilados.

[00334] Em algumas modalidades, as partículas magneticamente responsivas são deixadas ligadas às células que devem ser subsequentemente incubadas, cultivadas e/ou modificadas; em alguns aspectos, as partículas são deixadas ligadas às células para administração a um paciente. Em algumas modalidades, as partículas magnetizáveis ou magneticamente responsivas são removidas das células. Os métodos para remover partículas magnetizáveis das células são conhecidos e incluem, por exemplo, o uso de anticorpos não marcados concorrentes, partículas magnetizáveis ou anticorpos conjugados com ligantes cliváveis, etc. Em algumas modalidades, as partículas magnetizáveis são biodegradáveis.

[00335] Em algumas modalidades, a seleção baseada em afinidade é via classificação celular magneticamente ativada (MACS) (Miltenyi Biotec, Auburn, CA). Os sistemas de Classificação Magnética de Células Ativadas (MACS) são capazes de seleção de alta pureza de células com partículas magnetizadas ligadas a eles. Em certas modalidades, o MACS opera em um modo em que as espécies não alvo e alvo são sequencialmente eluídas após a aplicação do campo magnético externo. Ou seja, as células ligadas às partículas magnetizadas são mantidas no lugar enquanto as espécies não acopladas são eluídas. Então, após a conclusão desta primeira etapa

de eluição, as espécies que foram capturadas no campo magnético e impedidas de serem eluídas são liberadas de alguma maneira para que possam ser eluídas e recuperadas. Em certas modalidades, as células não alvo são marcadas e esgotadas da população heterogênea de células.

[00336] Em certas modalidades, o isolamento ou separação é realizado usando um sistema, dispositivo ou aparelho que realiza uma ou mais das etapas de isolamento, preparação celular, separação, processamento, incubação, cultura e/ou formulação dos métodos. Em alguns aspectos, o sistema é usado para executar cada uma dessas etapas em um ambiente fechado ou estéril, por exemplo, para minimizar erros, manipulação do usuário e/ou contaminação. Em um exemplo, o sistema é um sistema como descrito no Pedido de Patente Internacional, Número da Publicação WO2009/072003 ou US 20110003380 A1.

[00337] Em algumas modalidades, o sistema ou aparelho executa uma ou mais, por exemplo, todas as etapas de isolamento, processamento, modificação e formulação em um processo integrado ou independente de forma automatizada ou programável. Em alguns aspectos, o sistema ou aparelho inclui um computador e/ou programa de computador em comunicação com o sistema ou aparelho, que permite ao usuário programar, controlar, avaliar o resultado e/ou ajustar vários aspectos do processamento, isolamento, etapa modificada e formulação.

[00338] Em alguns aspectos, a separação e/ou outras etapas são realizadas usando o sistema CliniMACS (Miltenyi Biotec), por exemplo, para separação automática de células em nível de escala clínica em um sistema fechado e estéril. Os componentes podem incluir um microcomputador integrado, unidade de separação magnética, bomba peristáltica e várias válvulas de manga flexível. O computador

integrado, em alguns aspectos, controla todos os componentes do instrumento e direciona o sistema para executar procedimentos repetidos em uma sequência padronizada. A unidade de separação magnética, em alguns aspectos, inclui um ímã permanente móvel e um suporte para a coluna de seleção. A bomba peristáltica controla a taxa de fluxo em todo o conjunto de tubulação e, juntamente com as válvulas de manga flexível, garante o fluxo controlado de tampão através do sistema, e a suspensão contínua das células.

[00339] O sistema CliniMACS, em alguns aspectos, usa partículas magnetizáveis acopladas a anticorpos que são fornecidas em uma solução estéril e não pirogênica. Em algumas modalidades, após a marcação das células com partículas magnéticas, as células são lavadas para remover o excesso de partículas. Uma bolsa de preparação de células é então conectada ao conjunto de tubos, que por sua vez é conectado a uma bolsa contendo tampão e uma bolsa de coleta de células. O conjunto de tubos consiste em tubos estéreis pré-montados, incluindo uma pré-coluna e uma coluna de separação, e são apenas para uso único. Após o início do programa de separação, o sistema aplica automaticamente a amostra de células na coluna de separação. As células marcadas são retidas na coluna, enquanto as células não marcadas são removidas por uma série de etapas de lavagem. Em algumas modalidades, as populações de células para uso com os métodos aqui descritos não são marcadas e não são retidas na coluna. Em algumas modalidades, as populações de células para uso com os métodos aqui descritos são marcadas e retidas na coluna. Em algumas modalidades, as populações de células para uso com os métodos aqui descritos são eluídas da coluna após a remoção do campo magnético e são coletadas dentro do saco de coleta de células.

[00340] Em certas modalidades, a separação e/ou outras etapas

são realizadas usando o sistema CliniMACS Prodigy (Miltenyi Biotec). O sistema CliniMACS Prodigy, em alguns aspectos, é equipado com uma unidade de processamento celular que permite a lavagem, e o fracionamento automatizados de células por centrifugação. O sistema CliniMACS Prodigy também pode incluir uma câmera embutida e um software de reconhecimento de imagem que determina o ponto final ideal de fracionamento da célula, discernindo as camadas macroscópicas do produto da célula de origem. Por exemplo, o sangue periférico pode ser automaticamente separado em eritrócitos, glóbulos brancos e camadas plasmáticas. O sistema CliniMACS Prodigy também pode incluir uma câmara de cultivo celular integrada que realiza protocolos de cultura de células como, por exemplo, diferenciação e expansão celular, carregamento de antígeno e cultura celular de longo prazo. As portas de entrada podem permitir a remoção estéril, e a reposição de meios e as células podem ser monitoradas usando um microscópio integrado. Veja, por exemplo, Klebanoff *et al.* (2012) *J. Immunother.* 35 (9): 651–660, Terakura *et al.* (2012) *Blood*, 117: 72–82, e Wang *et al.* (2012) *J. Immunother.* 35 (9): 689-701.

[00341] Em algumas modalidades, uma população de células aqui descrita é coletada e enriquecida (ou esgotada) por citometria de fluxo, na qual as células coradas para vários marcadores de superfície celular são transportadas em uma corrente fluídica. Em algumas modalidades, uma população de células aqui descrita é coletada e enriquecida (ou esgotada) por meio de classificação em escala preparativa (FACS). Em certas modalidades, uma população de células aqui descrita é coletada e enriquecida (ou esgotada) pelo uso de chips de sistemas microeletromecânicos (MEMS) em combinação com um sistema de detecção baseado em FACS (veja, por exemplo, WO 2010/033140, Cho *et al.* (2010) *Lab Chip* 10, 1567-1573; e Godin

et al. (2008) J. Biophoton. 1 (5): 355–376. Em ambos os casos, as células podem ser marcadas com vários marcadores, permitindo o isolamento de elementos bem definidos. Subconjuntos de células T com alta pureza.

[00342] Em algumas modalidades, os anticorpos ou parceiros de ligação são marcados com um ou mais marcadores detectáveis, para facilitar a separação para seleção positiva e/ou negativa. Por exemplo, a separação pode ser baseada na ligação a anticorpos marcados com fluorescência. Em alguns exemplos, a separação de células com base na ligação de anticorpos ou outros parceiros de ligação específicos para um ou mais marcadores de superfície celular é realizada em uma corrente fluídica, como por classificação celular ativada por fluorescência (FACS), incluindo escala preparativa (FACS) e/ou chips de sistemas microeletromecânicos (MEMS), por exemplo, em combinação com um sistema de detecção citométrica de fluxo. Tais métodos permitem seleções positiva e negativa com base em múltiplos marcadores simultaneamente.

[00343] Em algumas modalidades, os métodos de preparação incluem etapas para congelamento, por exemplo, criopreservação, as células, antes ou depois do isolamento, incubação e/ou modificação. Em algumas modalidades, a etapa de congelamento e descongelamento subsequente remove granulócitos e, até certo ponto, monócitos na população celular. Em algumas modalidades, as células são suspensas em uma solução de congelamento, por exemplo, após uma etapa de lavagem para remover o plasma e as plaquetas. Qualquer uma de uma variedade de soluções e parâmetros de congelamento conhecidos em alguns aspectos pode ser usada. Um exemplo envolve o uso de PBS contendo 20% de DMSO e 8% de albumina sérica humana (HSA) ou outro meio de congelamento celular adequado. Este é então diluído 1:1 com meio, de modo que a

concentração final de DMSO e HSA seja 10% e 4%, respectivamente. As células são então congeladas a -80°C a uma taxa de 1° por minuto e armazenadas na fase de vapor de um tanque de armazenamento de nitrogênio líquido.

[00344] Em algumas modalidades, os métodos fornecidos incluem etapas de cultivo, incubação, cultura e/ou engenharia genética. Por exemplo, em algumas modalidades, são fornecidos métodos para incubar e/ou projetar as populações celulares esgotadas e as composições iniciadoras da cultura.

[00345] Assim, em algumas modalidades, as populações de células são incubadas em uma composição de iniciação de cultura. A incubação e/ou modificação pode ser realizada em um recipiente de cultura, como uma unidade, câmara, cavidade, coluna, tubo, conjunto de tubos, válvula, frascote, placa de cultura, saco ou outro recipiente para cultura ou cultivo de células.

[00346] Em algumas modalidades, as células são incubadas e/ou cultivadas antes ou em conexão com a engenharia genética. As etapas de incubação podem incluir cultura, cultivo, estimulação, ativação e/ou propagação. Em algumas modalidades, as composições ou células são incubadas na presença de condições estimulantes ou de um agente estimulador. Tais condições incluem aquelas modificadas para induzir proliferação, expansão, ativação e/ou sobrevivência de células na população, para imitar a exposição ao antígeno e/ou preparar as células para modificação genética, como para a introdução de um receptor de antígeno recombinante.

[00347] As condições podem incluir um ou mais meios específicos, temperatura, teor de oxigênio, teor de dióxido de carbono, tempo, agentes, por exemplo, nutrientes, aminoácidos, antibióticos, íons e/ou fatores estimulantes, como citocinas, quimiocinas, antígenos, parceiros de ligação, proteínas de fusão, receptores solúveis

recombinantes e quaisquer outros agentes modificados para ativar as células.

[00348] Em algumas modalidades, as condições ou agentes estimulantes incluem um ou mais agentes, por exemplo, ligante, que é capaz de ativar um domínio de sinalização intracelular de um complexo de TCR. Em alguns aspectos, o agente liga ou inicia a cascata de sinalização intracelular do TCR/CD3 em uma célula T. Tais agentes podem incluir anticorpos, tais como aqueles específicos para um TCR, por exemplo, anti-CD3. Em algumas modalidades, as condições estimulantes incluem um ou mais agentes, por exemplo ligante, que é capaz de estimular um receptor coestimulador, por exemplo, anti-CD28. Em algumas modalidades, esses agentes e/ou ligantes podem estar ligados a um suporte sólido, como um códon, e/ou uma ou mais citocinas. Opcionalmente, o método de expansão pode ainda compreender a etapa de adição de anticorpo anti-CD3 e/ou anti CD28 ao meio de cultura (por exemplo, a uma concentração de pelo menos cerca de 0,5 ng/ml). Em algumas modalidades, os agentes estimulantes incluem IL-2, IL-15 e/ou IL-7. Em alguns aspectos, a concentração de IL-2 é de pelo menos cerca de 10 unidades/mL.

[00349] Em alguns aspectos, a incubação é realizada de acordo com técnicas como as descritas na patente Norte-Americana 6.040.177 de Riddell *et al.*, Klebanoff *et al.* (2012) J Immunother. 35 (9): 651–660, Terakura *et al.* (2012) Blood, 1: 72–82, e/ou Wang *et al.* (2012) J. Immunother. 35 (9): 689-701.

[00350] Em algumas modalidades, as células T são expandidas adicionando às células alimentadoras da composição iniciadora de cultura, como células mononucleares do sangue periférico (PBMC) não divididas (por exemplo, de modo que a população resultante de células contenha pelo menos cerca de 5, 10, 20 ou 40 ou mais células alimentadoras de PBMC para cada linfócito T na população inicial a

ser expandida); e incubar a cultura (por exemplo, por um tempo suficiente para expandir o número de células T). Em alguns aspectos, as células alimentadoras que não se dividem podem compreender células alimentadoras de PBMC irradiadas com gama. Em algumas modalidades, as PBMC são irradiadas com raios gama na faixa de cerca de 3000 a 3600 rads para impedir a divisão celular. Em alguns aspectos, as células alimentadoras são adicionadas ao meio de cultura antes da adição das populações de células T.

[00351] Em algumas modalidades, as condições estimulantes incluem temperatura adequada para o crescimento de linfócitos T humanos, por exemplo, pelo menos cerca de 25 graus Celsius, geralmente pelo menos cerca de 30 graus e geralmente a ou cerca de 37 graus Celsius. Opcionalmente, a incubação pode ainda compreender a adição de células linfoblastoides transformadas por EBV de não divisão (LCL) como células alimentadoras. As LCL podem ser irradiadas com raios gama na faixa de cerca de 6000 a 10.000 rads. As células alimentadoras LCL, em alguns aspectos, são fornecidas em qualquer quantidade adequada, como uma relação de células alimentadoras LCL para linfócitos T iniciais de pelo menos cerca de 10:1.

[00352] Em modalidades, as células T específicas do antígeno, como as células T CD4⁺ e/ou CD8⁺ específicas do antígeno, são obtidas estimulando linfócitos T virgens ou específicos do antígeno com antígeno. Por exemplo, linhagens ou clones de células T específicas do antígeno podem ser geradas para antígenos do citomegalovírus isolando células T de indivíduos infectados e estimulando as células *in vitro* com o mesmo antígeno.

c. Células modificadas, Vetores e Composições para Múltiplos Direcionamentos

[00353] Também são fornecidas células, como células modificadas,

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

[00354] Também são fornecidas células multiespecíficas contendo qualquer uma das moléculas de ligação aqui descritas, como células contendo uma proteína da superfície celular incluindo o anticorpo anti-BCMA e uma proteína adicional da superfície de célula, como um receptor quimérico adicional, que se liga a um antígeno diferente ou a um epítopo diferente no BCMA. Em algumas modalidades, são fornecidas composições de células de expressão de receptores recombinantes, em que uma ou mais das moléculas de ligação, moléculas de ligação multiespecíficas e/ou receptores recombinantes se ligam e/ou direcionam o BCMA. Também são fornecidas composições de células contendo uma pluralidade de células que expressam uma ou mais moléculas de ligação diferentes, por exemplo, receptores recombinantes que podem direcionar um ou vários antígenos. Em algumas modalidades, as moléculas de ligação multiespecíficas e/ou receptores recombinantes direcionam um ou mais epítopos diferentes no BCMA.

[00355] Em algumas modalidades, é fornecida a composição de células, em que cada tipo de célula expressa uma ou mais moléculas de ligação, por exemplo, receptores recombinantes. Em algumas modalidades, a célula compreende (por exemplo, foi transformada com) um ou mais vetores que compreende um ou mais ácidos nucleicos que codificam uma ou mais sequências de aminoácidos que compreende um ou mais anticorpos e/ou porções dos mesmos, por exemplo, seus fragmentos de ligação ao antígeno. Em algumas modalidades, uma ou mais dessas células são fornecidas. Em algumas modalidades, é fornecida uma composição contendo uma ou mais dessas células. Em algumas modalidades, as uma ou mais células podem expressar anticorpos diferentes, ou o mesmo anticorpo. Em algumas modalidades, cada uma das células expressa um ou mais anticorpos, como mais de um anticorpo. Em algumas modalidades,

cada uma das células expressa uma molécula de ligação multiespecífica, por exemplo, um receptor multiespecífico, por exemplo, CAR.

[00356] Em algumas modalidades, as células incluem estratégias de múltiplos direcionamentos que direcionam BCMA e um segundo antígeno ou adicional associado a uma doença ou condição específica. Em algumas modalidades, o segundo antígeno ou adicional é direcionado por uma molécula de ligação multiespecífica e/ou múltiplas moléculas de ligação e/ou uma pluralidade de células, por exemplo, uma ou mais células, cada uma modificada para expressar uma ou mais receptores recombinantes. Em algumas modalidades, um receptor recombinante direcionado a um segundo antígeno ou adicional é expresso na mesma célula que uma molécula de ligação ao BCMA ou em uma célula diferente.

[00357] Em algumas modalidades, entre o segundo ou antígenos adicionais para estratégias de múltiplos direcionamentos inclui aqueles em que pelo menos um dos antígenos é um antígeno de tumor universal, ou um membro da sua família. Em algumas modalidades, o segundo antígeno ou adicional é um antígeno expresso em um tumor. Em algumas modalidades, as moléculas de ligação ao BCMA aqui fornecidas direcionam um antígeno no mesmo tipo de tumor que o segundo antígeno ou adicional. Em algumas modalidades, o segundo antígeno ou adicional também pode ser um antígeno de tumor universal ou pode ser um antígeno de tumor específico para um tipo de tumor. Em algumas modalidades, a célula compreende ainda um receptor de antígeno geneticamente modificado adicional que reconhece um segundo antígeno ou adicional expresso em uma doença ou condição a ser tratada e induz um sinal estimulador ou ativador.

[00358] Antígenos exemplares incluem CD4, CD5, CD8, CD14,

CD15, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD25, CD33, CD37, CD38, CD40, CD40L, CD46, CD52, CD54, CD74, CD80, CD126, CD138, B7, MUC-1, Ia, HM1.24, HLA-DR, tenascina, fator de angiogênese, VEGF, PIGF, fibronectina ED-B, um oncogene, um produto de oncogene, CD66a-d, antígenos de necrose, li, IL-2, T101, TAC, IL-6, ROR1, TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5), antígeno de maturação de células B (BCMA), tEGFR, Her2, L1-CAM, mesotelina, CEA, antígeno de superfície da hepatite B, receptor antifolato, CD24, CD30, CD44, EGFR, EGP-2, EGP-4, EPHA2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, dímeros de erbB, EGFR VIII, FBP, FCRL5, FCRH5, receptor de acetilcolina fetal, GD2, GD3, HMW- MAA, IL-22R-alfa, IL-13R-alfa2, kdr, cadeia leve capa, Lewis Y, molécula de adesão de células L1 (L1-CAM), antígeno associado ao melanoma (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE- A6, antígeno de melanoma expresso preferencialmente (PRAME), survivina, EGP2, EGP40, TAG72, B7-H6, receptor de IL-13 a2 (IL-13Ra2), CA9, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE AI, HLA- A2 NY-ESO-1, PSCA, receptor-a de folato, CD44v6, CD44v7/8, integrina de avb6, 8H9, NCAM, receptores de VEGF, 5T4, AchR fetal, ligantes de NKG2D, antígeno duplo, um antígeno associado a um marcador universal, um antígeno câncer-testículo, MUC1, MUC16, NY-ESO-1, MART-1, gp100, antígeno oncofetal, VEGF-R2, antígeno carcinoembrionário (CEA), antígeno específico da próstata, PSMA, Her2/neu, receptor de estrogênio, receptor de progesterona, efrinaB2, CD123, c-Met, GD-2, GD2 O-acetilado (OGD2), CE7, Tumor 1 de Wilms (WT-1), uma ciclina, ciclina A2, CCL-1, hTERT, MDM2, CYP1B, WT1, livina, AFP, p53, ciclina (D1), CS-1, BCMA, BAFF-R, TACI, CD56, TIM-3, CD123, molécula de adesão de células L1, MAGE-A1, MAGE A3, uma ciclina, como a ciclina A1 (CCNA1) e/ou um antígeno específico do patógeno, moléculas biotiniladas, moléculas expressas pelo HIV, HCV, HBV e/ou outros patógenos e/ou em alguns aspectos, neoepítomos ou

neoantígenos. Em algumas modalidades, o antígeno está associado ou é um marcador universal.

[00359] Em algumas modalidades, a pluralidade de antígenos, por exemplo, o primeiro antígeno, por exemplo, BCMA, e o segundo ou antígenos adicionais, são expressos na célula, tecido ou doença ou condição alvo, como na célula cancerígena. Em alguns aspectos, a célula, tecido, doença ou condição é mieloma múltiplo ou uma célula de mieloma múltiplo. Um ou mais da pluralidade de antígenos geralmente também são expressos em uma célula que não se deseja direcionar com a terapia celular, como uma célula ou tecido normal ou não doente, e/ou as próprias células modificadas. Em tais modalidades, exigindo a ligação de múltiplos receptores para obter uma resposta da célula, a especificidade e/ou a eficácia são alcançadas.

[00360] Em alguns aspectos, o antígeno, por exemplo, o segundo antígeno ou adicional, como o antígeno específico da doença e/ou o antígeno relacionado, é expresso em mieloma múltiplo, como CD38 (ADP ribose hidrolase cíclica), CD138 (sindecano-1, sindecano, SYN-1), CS-1 (CS1, CD2 subconjunto 1, CRACC, SLAMF7, CD319 e 19A24), BAFF-R, TACI e/ou FcRH5. Outros antígenos de mieloma múltiplo exemplares incluem CD56, TIM-3, CD33, CD123, CD44, CD20, CD40, CD74, CD200, EGFR, β 2-Microglobulina, HM1,24, IGF-1R, IL-6R, TRAIL-R1, e o receptor de ativina tipo IIA (ActRIIA). Veja, Benson e Byrd, J. Clin. Oncol. (2012) 30 (16): 2013-15; Tao e Anderson, Bone Marrow Research (2011): 924058; Chu *et al.*, Leucemia (2013) 28 (4): 917-27; Garfall *et al.*, Discov Med. (2014) 17 (91): 37-46. Em algumas modalidades, os antígenos incluem aqueles presentes em tumores linfoides, mieloma, linfoma associado à AIDS e/ou linfoproliferações pós-transplante, como CD38. Os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno direcionados contra esses

antígenos são conhecidos e incluem, por exemplo, os descritos na Patente Norte-Americana Nº. 8.153.765; 8.603.477, 8.008.450; Pub. Norte-Americana US20120189622 ou US20100260748; e/ou Publicações PCT internacionais Nºs. WO2006099875, WO2009080829 ou WO2012092612 ou WO2014210064. Em algumas modalidades, esses anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno (por exemplo, scFv) estão contidos em anticorpos multiespecíficos, receptores quiméricos multiespecíficos, como CARs multiespecíficos e/ou células multiespecíficas.

[00361] Em algumas modalidades, as células e os métodos incluem estratégias de vários alvos, como a expressão de dois ou mais receptores geneticamente modificados na célula, cada um reconhecendo um antígeno diferente e, normalmente, cada um incluindo componente de sinalização intracelular. Tais estratégias de múltiplos direcionamentos são descritas, por exemplo, no Pedido de Patente Internacional, Publicação Nº.: WO 2014055668 A1 (descrevendo combinações de CARs ativadores e coestimuladores, por exemplo, direcionando dois antígenos diferentes presentes individualmente em células fora do alvo, por exemplo, normais, mas presentes juntos apenas nas células da doença ou condição a ser tratada) e Fedorov *et al.*, *Sci. Transl. Medicine*, 5 (215) (dezembro de 2013) (descrevendo células que expressam um CAR ativador e um inibidor, como aquelas nas quais o CAR ativador se liga a um antígeno expresso em células normais ou não doentes e células da doença ou condição a ser tratado, e o CAR inibidor se liga a outro antígeno expresso apenas nas células normais ou células que não se deseja tratar).

[00362] Em algumas modalidades, é fornecida uma pluralidade de células, cada uma modificada para expressar um ou mais receptores recombinantes. Por exemplo, em algumas modalidades, uma célula é

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

II. COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

[00363] Também são fornecidas composições que incluem as moléculas de ligação ao BCMA, imunoconjugados, receptores recombinantes e células modificadas, incluindo composições e formulações farmacêuticas.

[00364] São fornecidas formulações farmacêuticas que compreende uma molécula de ligação ao BCMA (por exemplo, anticorpo), um imunoconjugado, um receptor recombinante (por exemplo, receptor de antígeno quimérico), células modificadas que expressam as referidas

moléculas (por exemplo, receptor recombinante), uma pluralidade de células modificadas que expressam as referidas moléculas (por exemplo, receptor recombinante) e/ou agentes adicionais para tratamento ou terapia de combinação. As composições e formulações farmacêuticas geralmente incluem um ou mais veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável opcional. Em algumas modalidades, a composição inclui pelo menos um agente terapêutico adicional.

[00365] O termo "formulação farmacêutica" refere-se a uma preparação que é de forma a permitir que a atividade biológica de um ingrediente ativo contido nela seja eficaz e que não contém componentes adicionais que sejam inaceitavelmente tóxicos para um indivíduo ao qual a formulação seria administrada.

[00366] Um "veículo farmacêuticamente aceitável" refere-se a um ingrediente em uma formulação farmacêutica, que não seja um ingrediente ativo, que não é tóxico para um indivíduo. Um veículo farmacêuticamente aceitável inclui, mas não está limitado a, um tampão, excipiente, estabilizador ou conservante.

[00367] Em alguns aspectos, a escolha do veículo é determinada em parte pela célula específica, molécula de ligação e/ou anticorpo e/ou pelo método de administração. Por conseguinte, existe uma variedade de formulações adequadas. Por exemplo, a composição farmacêutica pode conter conservantes. Conservantes adequados podem incluir, por exemplo, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sódio e cloreto de benzalcônio. Em alguns aspectos, é usada uma mistura de dois ou mais conservantes. O conservante ou suas misturas estão tipicamente presentes em uma quantidade de cerca de 0,0001% a cerca de 2% em peso da composição total. Os veículos são descritos, por exemplo, pela Remington's Pharmaceutical Sciences 16^a edição, Osol, A. Ed. (1980). Os veículos farmacêuticamente aceitáveis são geralmente não tóxicos para os receptores nas dosagens e

concentrações empregadas e incluem, mas não estão limitados a: tampões como fosfato, citrato e outros ácidos orgânicos; antioxidantes, incluindo ácido ascórbico e metionina; conservantes (como cloreto de octadecildimetilbenzil amônio; cloreto de hexametônio; cloreto de benzalcônio; cloreto de benzetônio; fenol, álcool butílico ou benzílico; alquil parabeno como metil ou propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; e m-cresol); polipeptídeos de baixo peso molecular (menos de cerca de 10 resíduos); proteínas, como albumina sérica, gelatina ou imunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tais como polivinilpirrolidona; aminoácidos tais como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina ou lisina; monossacarídeos, dissacarídeos e outros carboidratos, incluindo glicose, manose ou dextrinas; agentes quelantes tais como EDTA; açúcares tais como sacarose, manitol, trealose ou sorbitol; contraíons formadores de sal, como sódio; complexos metálicos (por exemplo, complexos de proteína Zn); e/ou tensoativos não iônicos, tais como polietilenoglicol (PEG).

[00368] Agentes de tamponamento em alguns aspectos estão incluídos nas composições. Os agentes de tamponamento adequados incluem, por exemplo, ácido cítrico, citrato de sódio, ácido fosfórico, fosfato de potássio e vários outros ácidos e sais. Em alguns aspectos, é usada uma mistura de dois ou mais agentes de tamponamento. O agente de tamponamento ou suas misturas estão tipicamente presentes em uma quantidade de cerca de 0,001% a cerca de 4% em peso da composição total. São conhecidos métodos para preparar composições farmacêuticas administráveis. Métodos exemplares são descritos em mais detalhes, por exemplo, em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins; 21^a. ed. (1 de maio de 2005).

[00369] As formulações dos anticorpos aqui descritos podem incluir formulações liofilizadas e soluções aquosas.

[00370] A formulação ou composição também pode conter mais de um ingrediente ativo útil para a indicação, doença ou condição particular sendo tratada com as moléculas ou células de ligação, preferencialmente aquelas com atividades complementares à molécula ou célula de ligação, onde as respectivas atividades não afetam adversamente afetam um ao outro. Tais ingredientes ativos estão adequadamente presentes em combinação em quantidades efetivas para a finalidade pretendida. Assim, em algumas modalidades, a composição farmacêutica inclui ainda outros agentes ou fármacos farmaceuticamente ativos, como agentes quimioterapêuticos, por exemplo, asparaginase, bussulfano, carboplatina, cisplatina, daunorrubicina, doxorubicina, fluorouracil, gencitabina, hidroxiureia, metotrexato, paclitaxel, rituximabe, vinblastina, vincristina, etc. Em algumas modalidades, as células ou anticorpos são administrados na forma de um sal, por exemplo, um sal farmaceuticamente aceitável. Os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis adequados incluem aqueles derivados de ácidos minerais, como ácidos clorídrico, bromídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico e sulfúrico e ácidos orgânicos, tais como tartárico, acético, cítrico, mímico, láctico, fumárico, benzoico, glicólico, ácidos glicônico, succínico e arilsulfônico, por exemplo, ácido p-toluenossulfônico.

[00371] Os ingredientes ativos podem ser capturados em microcápsulas, em sistemas de administração de fármacos coloidais (por exemplo, lipossomas, microesferas de albumina, microemulsões, nanopartículas e nanocápsulas) ou em macroemulsões. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é formulada como um complexo de inclusão, como um complexo de inclusão de ciclodextrina ou como um lipossoma. Os lipossomas podem servir para direcionar as células hospedeiras (por exemplo, células T ou células NK) para um tecido particular. Muitos métodos estão disponíveis para a preparação

de lipossomas, como os descritos em, por exemplo, Szoka *et al.*, Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9: 467 (1980), e Patentes Norte-Americanas 4.235.871, 4.501.728, 4.837.028 e 5.019.369.

[00372] A composição farmacêutica em alguns aspectos pode empregar sistemas de liberação com o tempo, liberação retardada e liberação prolongada, de modo que a liberação da composição ocorra antes e com tempo suficiente para causar a sensibilização do sítio a ser tratado. Muitos tipos de sistemas de liberação estão disponíveis e são conhecidos. Tais sistemas podem evitar administrações repetidas da composição, aumentando assim a conveniência para o indivíduo, e o médico.

[00373] A composição farmacêutica em algumas modalidades contém as moléculas de ligação e/ou células em quantidades eficazes para tratar ou prevenir a doença ou condição, tal como uma quantidade terapeuticamente eficaz ou profilaticamente eficaz. A eficácia terapêutica ou profilática em algumas modalidades é monitorada por avaliação periódica dos indivíduos tratados. Para administrações repetidas por vários dias ou mais, dependendo da condição, o tratamento é repetido até ocorrer a supressão desejada dos sintomas da doença. No entanto, outros regimes posológicos podem ser úteis e podem ser determinados. A dosagem desejada pode ser administrada por uma administração em bolo única da composição, por múltiplas administrações em bolo da composição ou por administração de infusão contínua da composição.

[00374] Em certas modalidades, no contexto de células geneticamente modificadas contendo as moléculas de ligação, um indivíduo é administrado na faixa de cerca de um milhão a cerca de 100 bilhões de células, como, por exemplo, 1 milhão a cerca de 50 bilhões de células (por exemplo, cerca de 5 milhões de células, cerca de 25 milhões de células, cerca de 500 milhões de células, cerca de 1

bilhão de células, cerca de 5 bilhões de células, cerca de 20 bilhões de células, cerca de 30 bilhões de células, cerca de 40 bilhões de células, ou uma faixa definida por dois dos valores anteriores), como cerca de 10 milhões a cerca de 100 bilhões de células (por exemplo, cerca de 20 milhões de células, cerca de 30 milhões de células, cerca de 40 milhões de células, cerca de 60 milhões de células, cerca de 70 milhões de células, cerca de 80 milhões de células, cerca de 90 milhões de células, cerca de 10 bilhões de células, cerca de 25 bilhões de células, cerca de 50 bilhões de células, cerca de 75 bilhões de células, cerca de 90 bilhões de células ou uma faixa definida por dois dos valores anteriores) e em alguns casos de cerca de 100 milhões de células a cerca de 50 bilhões de células (por exemplo, cerca de 120 milhões de células, cerca de 250 milhões de células, cerca de 350 milhões de células, cerca de 450 milhões de células, cerca de 650 milhões de células, cerca de 800 milhões de células, cerca de 900 milhões de células, cerca de 3 bilhões de células, cerca de 30 bilhões de células, cerca de 45 bilhões de células) ou qualquer valor entre essas faixas e/ou esse número de células por quilograma de peso corporal do indivíduo.

[00375] O pode ser administrado usando técnicas de administração padrão, formulações e/ou dispositivos. São fornecidas formulações e dispositivos, como seringas e frascos, para armazenamento e administração das composições. A administração das células pode ser autóloga ou heteróloga. Por exemplo, células ou progenitores imunorresponsivos podem ser obtidos de um indivíduo e administrados ao mesmo indivíduo ou a um indivíduo compatível diferente. As células imunorresponsivas derivadas de sangue periférico ou sua progênie (por exemplo, derivada *in vivo*, *ex vivo* ou *in vitro*) podem ser administradas por injeção localizada, incluindo administração de cateter, injeção sistêmica, injeção localizada, injeção intravenosa ou

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

[00376] As formulações incluem aquelas para administração oral, intravenosa, intraperitoneal, subcutânea, pulmonar, transdérmica, intramuscular, intranasal, bucal, sublingual ou supositória. Em algumas modalidades, as populações de células são administradas parentericamente. O termo "parenteral", quando aqui usado, inclui administração intravenosa, intramuscular, subcutânea, retal, vaginal, intracraniana, intratorácica e intraperitoneal. Em algumas modalidades, as populações de células são administradas a um indivíduo usando administração sistêmica periférica por injeção intravenosa, intraperitoneal ou subcutânea.

[00377] As composições em algumas modalidades são fornecidas como preparações líquidas estéreis, por exemplo, soluções aquosas isotônicas, suspensões, emulsões, dispersões ou composições viscosas, que em alguns aspectos podem ser tamponadas a um pH selecionado. As preparações líquidas são normalmente mais fáceis de preparar do que os géis, outras composições viscosas e composições sólidas. Além disso, as composições líquidas são um pouco mais convenientes para administrar, especialmente por injeção. As composições viscosas, por outro lado, podem ser formuladas dentro da faixa de viscosidade apropriada para proporcionar períodos de contato mais longos com tecidos específicos. As composições líquidas ou viscosas podem compreender veículos, que podem ser um solvente ou meio dispersante contendo, por exemplo, água, solução salina, solução salina tamponada com fosfato, poliol (por exemplo, glicerol, propileno glicol, polietileno glicol líquido) e suas misturas adequadas.

[00378] Soluções injetáveis estéreis podem ser preparadas incorporando a molécula de ligação em um solvente, como em mistura com um veículo, diluente ou excipiente adequado, como água estéril, solução salina fisiológica, glicose, dextrose ou similares. As composições também podem ser liofilizadas. As composições podem conter substâncias auxiliares, como agentes umectantes, dispersantes ou emulsificantes (por exemplo, metilcelulose), agentes de tamponamento de pH, aditivos gelificantes ou realçadores de viscosidade, conservantes, agentes aromatizantes, cores e similares, dependendo da via de administração e da preparação desejada. Em alguns aspectos, os textos padrão podem ser consultados para preparar os preparativos adequados.

[00379] Vários aditivos que aumentam a estabilidade e esterilidade das composições, incluindo conservantes antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes e tampões, podem ser adicionados. A prevenção da ação de microrganismos pode ser assegurada por vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico e similares. A absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser provocada pelo uso de agentes que retardam a absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio e gelatina.

[00380] Preparações de liberação prolongada podem ser preparadas. Exemplos adequados de preparações de liberação prolongada incluem matrizes semipermeáveis de polímeros hidrofóbicos sólidos contendo o anticorpo, cujas matrizes estão na forma de artigos moldados, por exemplo, filmes ou microcápsulas.

[00381] As formulações a serem usadas para administração *in vivo* são geralmente estéreis. A esterilidade pode ser facilmente alcançada, por exemplo, por filtração através de membranas de filtração estéreis.

[00382] Também são fornecidas composições farmacêuticas para

terapia de combinação. Qualquer um dos agentes adicionais para terapia de combinação aqui descritos, como agentes descritos na Seção III.B, pode ser preparado e administrado como uma ou mais composições farmacêuticas, com a molécula de ligação ao BCMA (por exemplo, anticorpo), imunoconjugado, receptor recombinante (por exemplo, receptor de antígeno quimérico) e/ou células modificadas que expressam as referidas moléculas (por exemplo, receptor recombinante) aqui descritas. A terapia de combinação pode ser administrada em uma ou mais composições farmacêuticas, por exemplo, onde as moléculas de ligação, receptores recombinantes e/ou células estão na mesma composição farmacêutica que o agente adicional ou em composições farmacêuticas separadas. Por exemplo, em algumas modalidades, o agente adicional é uma célula modificada adicional, por exemplo, célula modificada para expressar um receptor recombinante diferente que direciona um antígeno diferente ou um epítopo diferente no BCMA, e é administrado na mesma composição ou em uma composição separada. Em algumas modalidades, cada composição farmacêutica é formulada em uma formulação adequada de acordo com a molécula de ligação específica, receptor recombinante, célula, por exemplo, célula modificada e/ou agente adicional, e o regime de dosagem e/ou método de liberação específicos.

III. MÉTODOS E USOS

[00383] Também forneceram métodos, como métodos de tratamento, de uso e uso das moléculas de ligação ao BCMA, imunoconjugados, receptores recombinantes, células modificadas e composições farmacêuticas e suas formulações, como no tratamento de doenças, condições e distúrbios nos quais O BCMA é expresso e/ou métodos de detecção, diagnóstico e prognóstico. Também são fornecidos métodos de terapia de combinação e/ou tratamento.

A. Métodos e Usos Terapêuticos e Profiláticos

[00384] Também são fornecidos métodos de administração e usos, como usos terapêuticos e profiláticos, das moléculas de ligação ao BCMA, incluindo os anticorpos anti-BCMA, por exemplo, fragmentos de anticorpos e proteínas contendo os mesmos, como os receptores recombinantes (por exemplo, CARs), células modificadas que expressam os receptores recombinantes (por exemplo, CARs), pluralidade de células modificadas que expressam os receptores e/ou composições que compreende os mesmos. Tais métodos e usos incluem métodos terapêuticos e usos, por exemplo, envolvendo a administração de moléculas (por exemplo, moléculas de ligação ao BCMA, receptores recombinantes), células (por exemplo, células modificadas) ou composições contendo o mesmo, a um indivíduo com uma doença, condição ou distúrbio associado ao BCMA, como uma doença, condição ou distúrbio associado à expressão de BCMA e/ou na qual as células ou tecidos expressam, por exemplo, expressam especificamente o BCMA. Em algumas modalidades, a molécula, célula e/ou composição é administrada em uma quantidade eficaz para efetuar o tratamento da doença ou distúrbio. São aqui fornecidos usos das moléculas de ligação (por exemplo, anticorpos anti-BCMA ou seus fragmentos de ligação ao antígeno), receptores recombinantes (por exemplo, CARs) e células (por exemplo, células modificadas) em tais métodos e tratamentos e na preparação de um medicamento para realizar tais métodos terapêuticos. Em algumas modalidades, os métodos são realizados administrando as moléculas ou células de ligação, ou composições que compreende as mesmas, ao indivíduo que tenha, tenha tido ou suspeito de ter a doença ou condição. Em algumas modalidades, os métodos desse modo tratam a doença ou condição ou distúrbio no indivíduo. Também são aqui proporcionados o uso de qualquer uma das composições, tais como composições

farmacêuticas aqui fornecidas, para o tratamento de uma doença ou distúrbio associado ao BCMA, por exemplo, mieloma múltiplo.

[00385] Quando aqui usado, "tratamento" (e variações gramaticais dos mesmos, como "tratar" ou "tratando") refere-se à melhoria ou redução completa ou parcial de uma doença ou condição ou distúrbio, ou um sintoma, efeito ou resultado adverso ou fenótipo associado com isso. Os efeitos desejáveis do tratamento incluem, entre outros, prevenção da ocorrência ou recorrência da doença, alívio dos sintomas, diminuição de quaisquer consequências patológicas diretas ou indiretas da doença, prevenção de metástases, diminuição da taxa de progressão da doença, melhoria ou palição do estado da doença, e remissão ou prognóstico melhorado. Os termos não implicam a cura completa de uma doença ou a eliminação completa de qualquer sintoma ou efeito (s) em todos os sintomas ou resultados.

[00386] Quando aqui usado, "retardar o desenvolvimento de uma doença" significa adiar, impedir, diminuir, retardar, estabilizar, suprimir e/ou adiar o desenvolvimento da doença (como o câncer). Esse atraso pode ser de duração variável, dependendo da história da doença e/ou do indivíduo a ser tratado. Como é evidente para alguém versado na técnica, um atraso suficiente ou significativo pode, com efeito, abranger a prevenção, na medida em que o indivíduo não desenvolve a doença. Por exemplo, um câncer em estágio avançado, como o desenvolvimento de metástases, pode ser retardado.

[00387] "Prevenir", quando aqui usado, inclui o fornecimento de profilaxia com relação à ocorrência ou recorrência de uma doença em um indivíduo que pode estar predisposto à doença, mas ainda não foi diagnosticado com a doença. Em algumas modalidades, as moléculas e composições fornecidas são usadas para retardar o desenvolvimento de uma doença ou para diminuir a progressão de uma doença.

[00388] Quando aqui usado, "suprimir" uma função ou atividade é reduzir a função ou atividade quando comparada com as mesmas condições, exceto por uma condição ou parâmetro de interesse, ou alternativamente, em comparação com outra condição. Por exemplo, um anticorpo ou composição ou célula que suprime o crescimento do tumor reduz a taxa de crescimento do tumor em comparação com a taxa de crescimento do tumor na ausência do anticorpo ou composição ou célula.

[00389] Uma "quantidade eficaz" de um agente, por exemplo, uma formulação farmacêutica, molécula de ligação, anticorpo, células ou composição, no contexto da administração, refere-se a uma quantidade eficaz, em dosagens/quantidades e por períodos de tempo necessários, para direcionar um resultado desejado, como um resultado terapêutico ou profilático.

[00390] Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" de um agente, por exemplo, uma formulação farmacêutica, molécula de ligação, anticorpo, células ou composição refere-se a uma quantidade eficaz, em dosagens e por períodos de tempo necessários, para alcançar um resultado terapêutico desejado, como para tratamento de uma doença, condição ou distúrbio e/ou efeito farmacocinético ou farmacodinâmico do tratamento. A quantidade terapeuticamente eficaz pode variar de acordo com fatores como o estado da doença, idade, sexo e peso do indivíduo e as populações de células administradas. Em algumas modalidades, os métodos fornecidos envolvem a administração de moléculas, anticorpos, células e/ou composições em quantidades efetivas, por exemplo, quantidades terapeuticamente eficazes.

[00391] Uma "quantidade profilaticamente eficaz" refere-se a uma quantidade eficaz, em dosagens e por períodos de tempo necessários, para alcançar o resultado profilático desejado. Tipicamente, mas não necessariamente, uma vez que uma dose profilática é usada em

indivíduos antes ou em uma fase anterior da doença, a quantidade profilaticamente eficaz será menor que a quantidade terapeuticamente eficaz.

[00392] Quando aqui usado, um "indivíduo" ou uma "pessoa" é um mamífero. Em algumas modalidades, um "mamífero" inclui seres humanos, primatas não humanos, animais domésticos e de fazenda e zoológico, animais de esportes ou de estimação, como cães, cavalos, coelhos, gado, porcos, hamsters, gerbos, camundongos, furões, ratos, gatos, macacos, etc. Em algumas modalidades, o indivíduo é humano.

[00393] Entre as doenças a serem tratadas, está qualquer doença ou distúrbio associado ao BCMA ou qualquer doença ou distúrbio no qual o BCMA seja especificamente expresso e/ou no qual o BCMA tenha sido direcionado para tratamento (também aqui referido de forma intercambiável como uma "doença ou distúrbio associado ao BCMA"). Os cânceres associados à expressão BCMA incluem neoplasias hematológicas, como mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, além de linfomas de Hodgkin e não Hodgkin. Veja Coquery *et al.*, *Crit Rev Immunol.*, 2012, 32 (4): 287-305 para uma revisão do BCMA. Como o BCMA está implicado na mediação da sobrevivência das células tumorais, é um alvo potencial para a terapia do câncer. Os anticorpos anti-BCMA foram descritos anteriormente, como o anticorpo inibidor anti-BCMA SG1, que promoveu citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos de células de mieloma múltiplo de expressão de BCMA. Veja, Ryan *et al.*, *Mol Cancer Ther.*, 2007, 6 (11): 3009-3018 e Pub. de PCT International Nº. WO2010/104949. Os receptores de antígenos quiméricos contendo anticorpos de BCMA anti-humano de camundongo e as células que expressam esses receptores quiméricos também foram descritos anteriormente. Veja, Carpenter *et al.*, *Clin Cancer Res.*, 2013, 19 (8): 2048-2060.

[00394] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio associado ao BCMA é um distúrbio relacionado à célula B. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio associado ao BCMA é uma ou mais doenças ou condições dentre glioblastoma, granulomatose linfomatoide, distúrbio linfoproliferativo pós-transplante, distúrbio imunorregulador, doença da cadeia pesada, amiloidose primária ou associada a imunócitos ou gamopatia monoclonal de significado indeterminado.

[00395] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio associado ao BCMA é uma doença ou distúrbio autoimune. Tais doenças ou distúrbios autoimunes incluem, mas não estão limitados a, lúpus eritematoso sistêmico (LES), nefrite do lúpus, doença inflamatória intestinal, artrite reumatoide (por exemplo, artrite reumatoide juvenil), vasculite associada ao ANCA, púrpura trombocitopênica idiopática (ITP), púrpura trombocitopênica trombótica (TTP), trombocitopenia autoimune, doença de Chagas, doença de Grave, granulomatose de Wegener, poliarterite nodosa, síndrome de Sjogren, pênfigo vulgar, esclerodermia, esclerose múltipla, psoríase, nefropatia por IgA, polineuropatia por IgM, vasculite, diabetes melito, síndrome de Reynaud, síndrome antifosfolípideo, doença de Goodpasture, doença de Kawasaki, anemia hemolítica autoimune, miastenia grave ou glomerulonefrite progressiva.

[00396] Em certas doenças e condições, o BCMA é expresso em células e cânceres malignos. Em algumas modalidades, o câncer (por exemplo, um câncer de expressão de BCMA) é uma malignidade de células B. Em algumas modalidades, o câncer (por exemplo, um câncer de expressão de BCMA) é uma leucemia (por exemplo, leucemia de células B), linfoma (por exemplo, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, etc.) ou um mieloma, por exemplo, um múltiplo mieloma (MM), uma malignidade das células plasmáticas (por

exemplo, plasmacitoma). Os linfomas aqui considerados incluem, entre outros, linfoma de Burkitt (por exemplo, linfoma endêmico de Burkitt ou linfoma esporádico de Burkitt), linfoma não Hodgkin (NHL), linfoma de Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma folicular, linfoma de pequenas células não clivadas, linfoma de tecido linfático associado à mucosa (MALT), linfoma de zona marginal, linfoma esplênico, linfoma de células B monocitoide nodal, linfoma imunoblástico, linfoma de células grandes, linfoma de células mistas difuso, linfoma angiocêntrico de células B pulmonares, linfoma linfocítico de células B pulmonares, linfoma linfocítico pequeno, linfoma de células B mediastino primário, linfoma linfoplasmocítico (LPL) ou linfoma de células de revestimento (MCL). As leucemias aqui consideradas incluem, mas não se limitam a, leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia de células plasmáticas ou leucemia linfocítica aguda (ALL). Também são considerados aqui mielomas, por exemplo, mieloma múltiplo (MM, por exemplo, mieloma múltiplo não secretório, mieloma múltiplo latente). Também são consideradas aqui as neoplasias de células plasmáticas, incluindo, mas não se limitando a, plasmacitoma. Entre as doenças, distúrbios ou condições associadas ao BCMA (por exemplo, um câncer de expressão de BCMA) que podem ser tratados incluem, entre outros, neuroblastoma, carcinoma de células renais, câncer de cólon, câncer colorretal, câncer de mama, câncer de células escamosas epiteliais, melanoma, mieloma (por exemplo, mieloma múltiplo), câncer de estômago, câncer cerebral, câncer de pulmão, câncer de pâncreas, câncer cervical, câncer de ovário, câncer de fígado, câncer de bexiga, câncer de próstata, câncer de testículo, câncer de tireoide, câncer uterino, câncer adrenal e câncer de cabeça e pescoço.

[00397] Em algumas modalidades, os métodos podem identificar um indivíduo que tem, é suspeito de ter ou está em risco de

desenvolver uma doença ou distúrbio associado ao BCMA. Portanto, são fornecidos métodos para identificar indivíduos com doenças ou distúrbios associados à expressão de BCMA elevada e selecioná-los para tratamento com uma molécula de ligação ao BCMA fornecida, incluindo qualquer um dos anticorpos anti-BCMA, por exemplo, fragmentos de anticorpos e proteínas contendo os mesmos, como os receptores recombinantes (por exemplo, CARs) e/ou células modificadas que expressam os receptores recombinantes.

[00398] Por exemplo, um indivíduo pode ser rastreado quanto à presença de uma doença ou distúrbio associado à expressão elevada de BCMA, como um câncer de expressão de BCMA. Em algumas modalidades, os métodos incluem a rastreamento ou detecção da presença de uma doença associada ao BCMA, por exemplo, um tumor. Assim, em alguns aspectos, uma amostra pode ser obtida de um paciente com suspeita de ter uma doença ou distúrbio associado à expressão elevada de BCMA e testada quanto ao nível de expressão de BCMA. Em alguns aspectos, um indivíduo que testa positivo para uma doença ou distúrbio associado ao BCMA pode ser selecionado para o tratamento pelos métodos presentes e pode ser administrada uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma molécula de ligação ao BCMA (por exemplo, anticorpo anti-BCMA ou ou antígeno de fragmento de ligação ao antígeno do mesmo), receptor recombinante (por exemplo, CAR) que compreende uma molécula de ligação ao BCMA, células contendo um receptor recombinante ou uma composição farmacêutica das mesmas como descrito aqui. Em algumas modalidades, os métodos podem ser usados para monitorar o tamanho ou a densidade de um tecido de expressão de BCMA, por exemplo, tumor, ao longo do tempo, por exemplo, antes, durante ou após o tratamento pelos métodos.

[00399] Em algumas modalidades, o indivíduo tem doença

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

[00400] Em algumas modalidades, o tratamento não induz uma resposta imune do indivíduo à terapia e/ou não induz uma tal resposta a um grau que impede o tratamento eficaz da doença ou condição. Em alguns aspectos, o grau de imunogenicidade e/ou resposta do enxerto versus hospedeiro é menor do que o observado com um tratamento diferente, porém, comparável. Por exemplo, no caso de terapia de células adotivas usando células que expressam CARs incluindo os anticorpos anti-BCMA fornecidos, o grau de imunogenicidade em algumas modalidades é reduzido em comparação aos CARs, incluindo um anticorpo diferente que se liga a um similar, por exemplo, epítipo sobreposto e/ou que compete pela ligação ao BCMA com o anticorpo fornecido, como um camundongo ou macaco ou coelho ou anticorpo humanizado.

[00401] Em algumas modalidades, os métodos incluem terapia de células adotivas, em que células geneticamente modificadas que expressam os receptores recombinantes fornecidos compreendendo uma molécula de ligação ao BCMA (por exemplo, CARs compreendendo anticorpo anti-BCMA ou seu fragmento de ligação ao

antígeno) são administradas aos indivíduos. Tal administração pode promover a ativação das células (por exemplo, ativação de células T) de maneira direcionada ao BCMA, de modo que as células da doença ou distúrbio sejam direcionadas à destruição.

[00402] Assim, os métodos e usos fornecidos incluem métodos e usos para terapia de células adotivas. Em algumas modalidades, os métodos incluem administração das células, a pluralidade de células, uma composição que contém as células ou a pluralidade de células a um indivíduo, tecido ou célula, como uma pessoa que tem, que corre risco ou que suspeita de ter a doença, condição ou distúrbio. Em algumas modalidades, as células, populações e composições são administradas a um indivíduo tendo a doença ou condição particular a ser tratada, por exemplo, via terapia de células adotivas, como terapia de células T adotivas. Em algumas modalidades, as células ou composições são administradas ao indivíduo, como um indivíduo que tem ou que está em risco para a doença ou condição. Em alguns aspectos, os métodos, assim, tratam, por exemplo, melhoram um ou mais sintomas da doença ou condição, tal como diminuindo a carga tumoral em um câncer de expressão de BCMA.

[00403] Os métodos para administração de células para terapia de células adotivas são conhecidos e podem ser utilizados em conexão com os métodos e composições fornecidos. Por exemplo, os métodos da terapia de células T adotivas são descritos, por exemplo, na Publicação de Pedido de Patente Norte-Americana Nº. 2003/0170238 de Gruenberg *et al.*; Patente Norte-Americana Nº. 4.690.915 de Rosenberg; Rosenberg (2011) *Nat Rev Clin Oncol.* 8(10):577-85). Veja, por exemplo, Themeli *et al.* (2013) *Nat Biotechnol.* 31(10):928-933; Tsukahara *et al.* (2013) *Biochem Biophys Res Commun* 438(1): 84-9; Davila *et al.* (2013) *PLoS ONE* 8 (4): e61338.

[00404] Em algumas modalidades, a terapia celular, por exemplo,

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

[00405] Em algumas modalidades, a terapia celular, por exemplo, terapia de células adotivas, por exemplo, terapia de células T adotivas, é realizada por transferência alogênica, na qual as células são isoladas e/ou de outra forma preparadas a partir de um indivíduo que não seja um indivíduo que deve receber ou quem finalmente recebe a terapia celular, por exemplo, um primeiro indivíduo. Em tais modalidades, as células são, então, administradas a um indivíduo diferente, por exemplo, um segundo indivíduo, da mesma espécie. Em algumas modalidades, o primeiro e o segundo indivíduos são geneticamente idênticos. Em algumas modalidades, o primeiro e o segundo indivíduos são geneticamente semelhantes. Em algumas modalidades, o segundo indivíduo expressa a mesma classe ou supertipo de HLA que o primeiro indivíduo.

[00406] Em algumas modalidades, o indivíduo a quem as células, populações de células ou composições são administradas é um primata, como um humano. Em algumas modalidades, o indivíduo a quem as células, populações de células ou composições são administradas é um primata não humano. Em algumas modalidades, o primata não humano é um macaco (por exemplo, macaco cinomolgo) ou um símio. O indivíduo pode ser homem ou mulher e pode ter qualquer idade adequada, incluindo indivíduos infantis, juvenis, adolescentes, adultos e geriátricos. Em algumas modalidades, o indivíduo é um mamífero não primata, como um roedor (por exemplo,

camundongo, rato, etc.). Em alguns exemplos, o paciente ou indivíduo é um modelo animal validado para doença, terapia de células adotivas e/ou para avaliar resultados tóxicos, como a síndrome de liberação de citocinas (CRS).

[00407] As moléculas de ligação ao BCMA, como anticorpos, receptores recombinantes (por exemplo, CARs) contendo os anticorpos e células que os expressam, podem ser administradas por qualquer meio adequado, por exemplo, por injeção, por exemplo, injeções intravenosas ou subcutâneas, injeção intraocular, injeção periocular, injeção subretiniana, injeção intravítrea, injeção transseptal, injeção subscleral, injeção intracoroidal, injeção intracameral, injeção subconjuntival, injeção sub-Tenon, injeção retrobulbar, injeção peribulbar ou liberação justa-escleral posterior. Em algumas modalidades, eles são administrados por administração parentérica, intrapulmonar e intranasal e, se desejado para o tratamento local, administração intralesional. Infusões parenterais incluem administração intramuscular, intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intracraniana, intratorácica ou subcutânea. A dosagem e administração podem depender em parte se a administração é breve ou crônica. Vários esquemas de dosagem incluem, porém, não estão limitados a, administrações únicas ou múltiplas em vários pontos de tempo, administração de bolo e infusão de pulsos.

[00408] Para a prevenção ou tratamento da doença, a dosagem apropriada da molécula de ligação, o receptor recombinante ou célula pode depender do tipo de doença a ser tratada, do tipo de molécula de ligação ou receptor recombinante, da gravidade e do curso da doença, se a molécula de ligação ou receptor recombinante for administrado para fins preventivos ou terapêuticos, terapia anterior, o histórico clínico do paciente e resposta à molécula de ligação, receptor recombinante ou célula, e a critério do médico assistente. As

composições e moléculas e células são, em algumas modalidades, administradas adequadamente ao paciente ao mesmo tempo ou durante uma série de tratamentos.

[00409] Dependendo do tipo e gravidade da doença, as dosagens das moléculas de ligação (por exemplo, anticorpo anti-BCMA ou seu fragmento de ligação ao antígeno) ou receptores recombinantes podem incluir cerca de 1 µg/kg a cerca de 15 mg/kg (por exemplo, 0,1 mg/kg-10 mg/kg), cerca de 1 µg/kg a cerca de 100 mg/kg, cerca de 0,05 mg/kg a cerca de 10 mg/kg, cerca de 0,5 mg/kg, cerca de 2,0 mg/kg, cerca de 4,0 mg/kg ou cerca de 10 mg /kg. Múltiplas doses podem ser administradas de forma intermitente, por exemplo, toda semana ou a cada três semanas. Pode ser administrada uma dose inicial de carga mais alta, seguida por uma ou mais doses mais baixas.

[00410] Em certas modalidades, no contexto de células geneticamente modificadas que contêm as moléculas de ligação ou receptores recombinantes, um indivíduo é administrado com a faixa de cerca de um milhão a cerca de 100 bilhões de células e/ou esta quantidade de células por quilograma de peso corporal, como, por exemplo, cerca de 1 milhão a cerca de 50 bilhões de células (por exemplo, cerca de 5 milhões de células, cerca de 25 milhões de células, cerca de 500 milhões de células, cerca de 1 bilhão de células, cerca de 5 bilhões de células, cerca de 20 bilhões de células, cerca de 30 bilhões de células, cerca de 40 bilhões de células, ou uma faixa definida por quaisquer dois dos valores anteriores), como cerca de 10 milhões a cerca de 100 bilhões de células (por exemplo, cerca de 20 milhões de células, cerca de 30 milhões de células, cerca de 40 milhões de células, cerca de 60 milhões de células, cerca de 70 milhões de células, cerca de 80 milhões de células, cerca de 90 milhões de células, cerca de 10 bilhões de células, cerca de 25 bilhões de células, cerca de 50 bilhões de células, cerca de 75 bilhões de

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

[00411] Em algumas modalidades, por exemplo, onde o indivíduo é um humano, a dose inclui menos de cerca de 1×10^8 células de expressão de receptores recombinantes totais (por exemplo, CAR), células T ou células mononucleares de sangue periférico (PBMCs), por exemplo, na faixa de cerca de 1×10^6 a 1×10^8 tais células, como 2×10^6 , 5×10^6 , 1×10^7 , 5×10^7 ou 1×10^8 ou tais células totais, ou a faixa entre quaisquer dois dos valores anteriores.

[00412] Em alguns aspectos, o tamanho da dose é determinado com base em um ou mais critérios, como resposta do indivíduo ao tratamento anterior, por exemplo quimioterapia, carga de doença no indivíduo, como carga tumoral, volume, tamanho ou grau, extensão ou tipo de metástase, estágio e/ou probabilidade ou incidência do indivíduo desenvolver resultados tóxicos, por exemplo, CRS, síndrome de ativação de macrófagos, síndrome de lise tumoral, neurotoxicidade e/ou uma resposta imune do hospedeiro contra as células e/ou receptores recombinantes a ser administrados.

[00413] Em alguns aspectos, o tamanho da dose é determinado pela carga da doença ou condição no indivíduo. Por exemplo, em alguns aspectos, o número de células administradas na dose é

determinado com base na carga do tumor que está presente no indivíduo imediatamente antes da administração do início da dose das células. Em algumas modalidades, o tamanho da primeira e/ou dose subsequente é inversamente correlacionada com a carga da doença. Em alguns aspectos, como no contexto de uma grande carga de doenças, o indivíduo é administrado com um número baixo de células. Em outras modalidades, como no contexto de uma menor carga de doença, o indivíduo é administrado com um número maior de células.

[00414] Em algumas modalidades, as células, moléculas de ligação ou receptores recombinantes são administrados como parte de um tratamento de combinação, como simultaneamente com ou sequencialmente com, em qualquer ordem, outra intervenção terapêutica, como outro antibiótico ou célula modificada ou receptor ou agente, como um agente citotóxico ou terapêutico, como qualquer um descrito nas seções I.C ou III.B.

[00415] As células, moléculas de ligação e/ou receptores recombinantes em algumas modalidades são coadministradas com um ou mais agentes terapêuticos adicionais ou em conexão com outra intervenção terapêutica, simultaneamente ou sequencialmente em qualquer ordem. Em alguns contextos, as células são coadministradas com outra terapia suficientemente próxima no tempo, de modo que as populações celulares realcem o efeito de um ou mais agentes terapêuticos adicionais, ou vice-versa. Em algumas modalidades, as células, moléculas de ligação e/ou receptores recombinantes são administradas antes de um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades, as células, moléculas de ligação e/ou receptores recombinantes são administradas após um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

[00416] Uma vez que as células são administradas a um mamífero (por exemplo, um humano), a atividade biológica das populações de

células modificadas e/ou anticorpos em alguns aspectos é medida por qualquer um de vários métodos conhecidos. Os parâmetros para avaliar incluem a ligação específica de uma célula T modificada ou natural ou outra célula imune ao antígeno, *in vivo*, por exemplo, por imageamento ou *ex vivo*, por exemplo, por ELISA ou citometria de fluxo. Em certas modalidades, a capacidade das células modificadas para destruir as células alvo pode ser medida usando qualquer método adequado conhecido na técnica, como ensaios de citotoxicidade descritos em, por exemplo, Kochenderfer *et al.*, *J. Immunotherapy*, 32(7): 689-702 (2009) e Herman *et al.* *J. Immunological Methods*, 285(1): 25-40 (2004). Em certas modalidades, a atividade biológica das células também pode ser medida testando a expressão e/ou secreção de certas citocinas, como CD 107a, IFN γ , IL-2 e TNF. Em alguns aspectos, a atividade biológica é medida testando o resultado clínico, como redução na sobrecarga ou carga tumoral.

[00417] Em certas modalidades, as células modificadas são modificadas de várias maneiras, de modo que sua eficácia terapêutica ou profilática seja aumentada. Por exemplo, o CAR ou TCR modificado expresso pela população em algumas modalidades é conjugado direta ou indiretamente através de um ligante a uma fração de direcionamento. A prática de conjugamento dos compostos, por exemplo, o CAR ou TCR, para porções de direcionamento é conhecida na técnica. Veja, por exemplo, Wadwa *et al.*, *J. Drug Targeting*, 3(2): 111 (1995), e Patente Norte-Americana 5.087.616.

B. Terapia de Combinação

[00418] Também são fornecidos métodos de terapia de combinação que incluem a administração e usos, como usos terapêuticos e profiláticos, das moléculas de ligação ao BCMA, incluindo os anticorpos anti-BCMA, por exemplo, fragmentos de anticorpos e proteínas contendo os mesmos, como os receptores recombinantes

(por exemplo, CARs), células modificadas que expressam os receptores recombinantes (por exemplo, CARs), pluralidade de células modificadas que expressam os receptores e/ou composições que compreendem os mesmos.

[00419] Em algumas modalidades, a molécula de ligação ao BCMA (por exemplo, anticorpo), imunoconjugado, receptor recombinante (por exemplo, receptor de antígeno quimérico) e/ou células modificadas que expressam as referidas moléculas (por exemplo, receptor recombinante) aqui descritas são administrados como parte de um tratamento de combinação ou terapia de combinação, como simultaneamente com, sequencialmente com ou intermitentemente com, em qualquer ordem, uma ou mais intervenções terapêuticas adicionais. Em algumas modalidades, as uma ou mais intervenções terapêuticas adicionais inclui, por exemplo, um anticorpo, uma célula modificada, um receptor e/ou um agente, como uma célula que expressa um receptor recombinante e/ou agente citotóxico ou terapêutico, por exemplo, um agente quimioterapêutico. Em algumas modalidades, a terapia de combinação inclui a administração de um ou mais agentes adicionais, terapias e/ou tratamentos, por exemplo, quaisquer dos agentes adicionais, terapia e/ou tratamentos aqui descritos. Em algumas modalidades, a terapia de combinação inclui a administração de um ou mais agentes adicionais para tratamento ou terapia, como um agente imunomodulador, inibidor de ponto de checagem imune, via de adenosina ou antagonista ou agonista do receptor de cinase e inibidor de cinase. Em algumas modalidades, o tratamento de combinação ou terapia de combinação inclui um tratamento adicional, como um tratamento cirúrgico, transplante e/ou radioterapia. Também são fornecidos métodos de tratamento de combinação ou terapia de combinação que incluem a administração de moléculas de ligação (por exemplo, moléculas de ligação ao BCMA),

receptores recombinantes, células e/ou composições aqui descritas e uma ou mais intervenções terapêuticas adicionais.

[00420] Em algumas modalidades, o agente adicional para tratamento de combinação ou terapia de combinação realça, reforça e/ou promove a eficácia e/ou segurança do efeito terapêutico de moléculas de ligação, receptores recombinantes, células e/ou composições. Em algumas modalidades, o agente adicional realça ou melhora a eficácia, sobrevivência ou persistência das células administradas, por exemplo, células que expressam a molécula de ligação ou um receptor recombinante. Em algumas modalidades, o agente adicional é selecionado dentre um inibidor de proteína fosfatase, um inibidor de cinase, uma citocina, um imunomodulador ou um agente que diminui o nível ou a atividade de uma célula T reguladora (Treg). Em algumas modalidades, o agente adicional realça a segurança, em virtude de reduzir ou melhorar os efeitos adversos das moléculas de ligação administradas, receptores recombinantes, células e/ou composições. Em algumas modalidades, o agente adicional pode tratar a mesma doença, condição ou uma comorbidade. Em algumas modalidades, o agente adicional pode melhorar, reduzir ou eliminar uma ou mais toxicidades, efeitos adversos ou efeitos colaterais que estão associados à administração das moléculas de ligação, receptores recombinantes, células e/ou composições, por exemplo, células de expressão de CAR.

[00421] Em algumas modalidades, a terapia, tratamento ou agente adicional inclui quimioterapia, radioterapia, cirurgia, transplante, terapia de células adotivas, anticorpos, agentes citotóxicos, agentes quimioterapêuticos, citocinas, agentes inibidores de crescimento, agentes anti-hormonais, inibidores de cinase, agentes antiangiogênicos, cardioprotetores, agentes imunoestimuladores, agentes imunossupressores, inibidores do ponto de checagem imune,

antibióticos, inibidores da angiogênese, moduladores metabólicos ou outros agentes terapêuticos ou qualquer combinação destes. Em algumas modalidades, o agente adicional é uma proteína, um peptídeo, um ácido nucleico, um agente de molécula pequena, uma célula, uma toxina, um lipídeo, um carboidrato ou suas combinações, ou qualquer outro tipo de agente terapêutico, por exemplo, radiação. Em algumas modalidades, a terapia, agente ou tratamento adicional inclui cirurgia, quimioterapia, radioterapia, transplante, administração de células que expressam um receptor recombinante, por exemplo, CAR, inibidor de cinase, inibidor do ponto de checagem imune, inibidor da via de mTOR, agentes imunossupressores, imunomoduladores, anticorpos, agentes imunoablativos, anticorpos e/ou seus fragmentos de ligação ao antígeno, conjugados de anticorpos, outras terapias com anticorpos, citotoxinas, esteroides, citocinas, vacinas peptídicas, terapia hormonal, antimetabólitos, moduladores metabólicos, fármacos que inibem a fosfatase calcineurina dependente de cálcio ou a p70S6 cinase FK506) ou inibem a p70S6 cinase, agentes de alquilação, antraciclinas, vinca alcaloides, inibidores de proteassoma, agonistas de GTR, inibidores de proteína tirosina fosfatase, inibidores de proteína cinase, um vírus oncolítico e/ou outros tipos de imunoterapia. Em algumas modalidades, o agente ou tratamento adicional é o transplante de medula óssea, terapia ablativa de células T usando agentes quimioterapêuticos, como fludarabina, radioterapia com feixe externo (XRT), ciclofosfamida e/ou terapia com anticorpos.

[00422] Em algumas modalidades, as células, moléculas de ligação (por exemplo, moléculas de ligação ao BCMA), receptores recombinantes e/ou composições, por exemplo, células de expressão de CAR, são administradas em combinação com outras células modificadas, por exemplo, outras células de expressão de CAR. Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor de cinase, por

exemplo, um inibidor da tirosina cinase de Bruton (Btk), por exemplo, ibrutinibe. Em algumas modalidades, o agente adicional é uma via de adenosina ou antagonista ou agonista do receptor de adenosina. Em algumas modalidades, o agente adicional é um imunomodulador, como a talidomida ou um derivado da talidomida (por exemplo, lenalidomida). Em algumas modalidades, a terapia, agente ou tratamento adicional é um agente citotóxico ou quimioterápico, uma terapia biológica (por exemplo, anticorpo, por exemplo, anticorpo monoclonal ou terapia celular) ou um inibidor (por exemplo, inibidor de cinase).

[00423] Em algumas modalidades, um agente quimioterapêutico (às vezes referido como agente citotóxico) é administrado ao indivíduo para interromper uma lesão. Em certas modalidades, a lesão é tumor. Em modalidades particulares, a lesão é cancerígena. Em modalidades particulares, o agente quimioterapêutico é qualquer agente conhecido por aqueles versados na técnica como sendo eficaz para o tratamento, prevenção ou melhoria de distúrbios hiperproliferativos, como o câncer. Os agentes quimioterapêuticos incluem, porém, não estão limitados a, moléculas pequenas, fármacos sintéticos, peptídeos, polipeptídeos, proteínas, ácidos nucleicos (por exemplo, polinucleotídeos de DNA e RNA, incluindo, porém, não limitados a, sequências de nucleotídeos antissenso, hélices triplas e sequências de nucleotídeos que codificam proteínas, polipeptídeos ou peptídeos biologicamente ativos), anticorpos, moléculas inorgânicas sintéticas ou naturais, agentes miméticos e moléculas orgânicas sintéticas ou naturais. Em modalidades particulares, os fármacos quimioterapêuticos incluem agentes de alquilação, antraciclinas, disruptores citoesqueléticos (taxanos), epotilonas, inibidores de histona desacetilase, inibidores de topoisomerase, inibidores de topoisomerase II, inibidores de cinase, análogos de nucleotídeos e

análogos de precursores, antibióticos de peptídeos, agentes à base de platina e vinca alcaloides e derivados.

[00424] Em certas modalidades, uma lesão é interrompida pela administração de um agente quimioterapêutico para modular células geneticamente modificadas *in vivo*. Os agentes quimioterapêuticos podem incluir, porém, não estão limitados a, abarelix, aldesleucina, alentuzumabe, alitretinoína, alopurinol, altretamina, amifostina, anastrozol, trióxido arsênico, asparaginase, BCG vivo, bevaceizumabe, bexaroteno, bleomicina, bortezomide, bussulfano, calusterona, camptotecina, capecitabina, carboplatina, carmustina, celecoxibe, cetuximabe, clorambucila, cinacalcete, cisplatina, cladribina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa, daunorrubicina, denileucina diftitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorrubicina, dromostanolona, solução de Elliott, epirubicina, epetina alfa, estramustina, etoposídeo, exemestano, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracila, fulvestrante, gencitabina, gentuzumabe, ozogamicina, gefitinibe, goserrelina, hidroxiureia, ibritumomabe, tiuxetano, idarrubicina, ifosfamida, imatinibe, interferon alfa-2a, interferon-alfa2b, irinotecana, letrozol, leucovorina, levamisol, lomustina, mecloretamina, megestrol, melfalana, mercaptopurina, mesna, metotrexato, metoxsaleno, metilprednisolona, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, nandrolona, nofetumomabe, oblimerseno, oprelvecina, oxaliplatina, paclitaxel, pamidronato, pegademase, pegaspargase, pegfilgrastim, pemetrexede, pentostatina, pipobromano, plicamicina, polifeprosano, porfímero, procarbazina, quinacrina, rasburicase, rituximabe, sargramostim, estreptozocina, talco, tamoxifeno, tarceva, temozolomida, teniposídeo, testolactona, tioguanina, tiotepa, topotecano, toremifeno, tositumomabe, trastuzumabe, tretinoína, mostarda de uracila, valrubicina, vimblastina, vincristina, vinorelbina, e zoledronato.

[00425] Em algumas modalidades, agentes quimioterapêuticos exemplares incluem uma antraciclina (por exemplo, doxorrubicina, tal como doxorrubicina lipossômica); um vinca alcaloide (por exemplo, vimblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina); um agente de alquilação (por exemplo, ciclofosfamida, decarbazina, melfalana, ifosfamida, temozolomida); um anticorpo de célula imune (por exemplo, alentuzumabe, gentuzumabe, rituximabe, tositumomabe); um antimetabólito (incluindo, por exemplo, antagonistas do ácido fólico, análogos da pirimidina, análogos da purina e inibidores da adenosina desaminase, como fludarabina); um agonista da proteína relacionada ao TNFR induzido por glicocorticoide TNFR (GITR); um inibidor de proteassoma (por exemplo, aclacinomicina A, gliotoxina ou bortezomibe); um imunomodulador, como talidomida ou um derivado de talidomida (por exemplo, lenalidomida).

[00426] Em algumas modalidades, a terapia ou tratamento adicional é terapia celular, por exemplo, terapia de células adotivas. Em algumas modalidades, a terapia adicional inclui a administração de células modificadas, por exemplo, célula de expressão de CAR adicional. Em algumas modalidades, a célula modificada adicional é uma célula de expressão de CAR, que expressa o mesmo ou diferente receptor recombinante como as células modificadas aqui fornecidas, por exemplo, células de expressão de CAR anti-BCMA. Em algumas modalidades, o receptor recombinante, por exemplo, CAR, expresso na célula modificada adicional, reconhece um antígeno e/ou epítipo diferente. Em algumas modalidades, o receptor recombinante, por exemplo, CAR, expresso na célula modificada adicional, reconhece um epítipo diferente do mesmo antígeno como os receptores recombinantes aqui descritos, por exemplo, BCMA. Em algumas modalidades, o receptor recombinante, por exemplo, CAR, expresso na célula modificada adicional, reconhece um antígeno diferente, por

exemplo, um antígeno tumoral diferente ou uma combinação de antígenos. Por exemplo, em algumas modalidades, o receptor recombinante, por exemplo, CAR, expresso na célula modificada adicional, se direciona a células cancerígenas que expressam marcadores precoces de linhagem, por exemplo, células tronco cancerígenas, enquanto outras células de expressão de CAR se direcionam a células cancerígenas que expressam marcadores de linhagem posteriores. Em tais modalidades, a célula modificada adicional é administrada antes, simultaneamente com, ou após a administração (por exemplo, infusão) das células de expressão de CAR descritas aqui. Em algumas modalidades, a célula modificada adicional expressa CAR alogênico.

[00427] Em algumas modalidades, as configurações de uma ou mais das moléculas de CAR compreendem um domínio de sinalização intracelular primário e dois ou mais, por exemplo, 2, 3, 4 ou 5 ou mais, domínios de sinalização coestimuladores. Em algumas modalidades, as uma ou mais das moléculas de CAR podem ter o mesmo ou um domínio de sinalização intracelular primário diferente, os mesmos ou diferentes domínios de sinalização coestimuladores, ou o mesmo número ou um número diferente de domínios de sinalização coestimuladores. Em algumas modalidades, as uma ou mais das moléculas de CAR podem ser configuradas como um CAR dividido, em que uma das moléculas de CAR compreende um domínio de ligação ao antígeno e um domínio coestimulador (por exemplo, 4-1BB), enquanto a outra molécula de CAR compreende um domínio de ligação ao antígeno e um domínio de sinalização intracelular primário (por exemplo, CD3 zeta).

[00428] Em algumas modalidades, o agente adicional é qualquer uma das moléculas de ligação multiespecíficas e/ou células modificadas para expressar uma ou mais das moléculas de ligação

descritas aqui e/ou células modificadas para expressar moléculas de ligação adicionais, por exemplo, receptores recombinantes, por exemplo, CAR, que se direcionam a um antígeno diferente. Em algumas modalidades, o agente adicional inclui quaisquer das células ou pluralidade de células aqui descritas, por exemplo, na Seção I.C. Em algumas modalidades, o agente adicional é uma célula modificada para expressar um receptor recombinante, por exemplo, CAR, direcionando um epítipo e/ou antígeno diferente, por exemplo, um antígeno diferente associado a uma doença ou condição. Em algumas modalidades, o agente adicional é uma célula modificada para expressar um receptor recombinante, por exemplo, CAR, direcionando um segundo ou antígeno adicional expresso em mieloma múltiplo, por exemplo, CD38, CD138, CS-1, BAFF-R, TACI e/ou FcRH5.

[00429] Em algumas modalidades, o agente adicional é um agente imunomodulador. Em algumas modalidades, a terapia de combinação inclui um agente imunomodulador que pode estimular, amplificar e/ou de outra maneira realçar uma resposta imune antitumoral, por exemplo, resposta imune antitumoral das células modificadas administradas, como inibindo a sinalização imunossupressora ou realçando a sinalização imunoestimuladora. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é um peptídeo, proteína ou é uma molécula pequena. Em algumas modalidades, a proteína pode ser uma proteína de fusão ou uma proteína recombinante. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador se liga a um alvo imunológico, como um receptor de superfície celular expresso em células imunes, como células T, células B ou células apresentadoras de antígeno. Por exemplo, em algumas modalidades, o agente imunomodulador é um anticorpo ou fragmento de anticorpo de ligação ao antígeno, uma proteína de fusão, uma molécula pequena ou um polipeptídeo. Em algumas modalidades, as moléculas de ligação, receptores

recombinantes, células e/ou composições são administrados em combinação com um agente adicional que é um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como um anticorpo monoclonal.

[00430] Em algumas modalidades, o agente imunomodulador bloqueia, inibe ou neutraliza um componente da via do ponto de checagem imune. O sistema imunológico tem várias vias inibidoras que estão envolvidas na manutenção da autotolerância e na modulação das respostas imunes. Os tumores podem usar certas vias do ponto de checagem imune como um mecanismo principal de resistência imune, particularmente contra células T que são específicas para antígenos tumorais (Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12: 252-264), por exemplo, células modificadas como as células de expressão de CAR. Como muitos destes pontos de checagem imunes são iniciados por interações ligante-receptor, eles podem ser facilmente bloqueados por anticorpos contra os ligantes e/ou seus receptores.

[00431] Portanto, a terapia com moléculas antagonísticas que bloqueiam uma via do ponto de checagem imune, como pequenas moléculas, inibidores de ácido nucleico (por exemplo, RNAi) ou moléculas de anticorpo, estão se tornando avenidas promissoras de imunoterapia para câncer e outras doenças. Em contraste com a maioria dos agentes anticâncer, os inibidores do ponto de checagem não necessariamente direcionam diretamente as células tumorais, mas sim os receptores de linfócitos alvo ou seus ligantes, a fim de realçar a atividade antitumoral endógena do sistema imunológico.

[00432] Quando aqui usado, o termo "inibidor do ponto de checagem imune" refere-se a moléculas que total ou parcialmente reduzem, inibem, interferem ou modulam uma ou mais proteínas do ponto de verificação. As proteínas do ponto de checagem regulam a

ativação ou função das células T. Estas proteínas são responsáveis por interações coestimuladoras ou inibidoras das respostas das células T. As proteínas do ponto de checagem imune regulam e mantêm a autotolerância, e a duração e amplitude das respostas imunes fisiológicas. Em algumas modalidades, o indivíduo pode ser administrado com um agente adicional que pode realçar ou reforçar a resposta imune, por exemplo, resposta imune efetuada pelas moléculas de ligação (por exemplo, moléculas de ligação ao BCMA), receptores recombinantes, células e/ou composições aqui fornecidas, contra uma doença ou condição, por exemplo, um câncer, como qualquer um aqui descrito.

[00433] Inibidores do ponto de checagem imune incluem qualquer agente que bloqueie ou iniba, de maneira estatisticamente significativa, as vias inibidoras do sistema imunológico. Tais inibidores podem incluir inibidores de pequenas moléculas ou podem incluir anticorpos, ou seus fragmentos de ligação ao antígeno, que se ligam e bloqueiam ou inibem os receptores do ponto de checagem imunes, ligantes e/ou interação receptor-ligante. Em algumas modalidades, a modulação, realce e/ou estimulação de receptores particulares podem superar os componentes da via do ponto de checagem imune. Moléculas do ponto de checagem imune ilustrativas que podem ser direcionadas para bloqueio, inibição, modulação, realce e/ou estimulação incluem, porém, não estão limitadas a, PD-1 (CD279), PD-L1 (CD274, B7-H1), PDL2 (CD273, B7-DC), CTLA-4, LAG-3 (CD223), TIM-3, 4-1BB (CD137), 4-1BBL (CD137L), GITR (TNFRSF18, AITR), CD40, OX40 (CD134, TNFRSF4), CXCR2, antígenos associados a tumores (TAA), B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, B7H3, B7H4, VISTA, KIR, 2B4 (pertence à família CD2 de moléculas e é expressa em todas as células NK, $\gamma\delta$ e T CD8+ de memória ($\alpha\beta$)), CD160 (também conhecida como BY55), CGEN-

15049, CEACAM (por exemplo, CEACAM-1, CEACAM-3 e/ou CEACAM-5), TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 or CD270), KIR, A2aR, MHC classe I, MHC classe II, GAL9, adenosina e um receptor do fator de crescimento transformador (TGFR; por exemplo, TGFR beta). Inibidores do ponto de checagem imune incluem anticorpos, ou seus fragmentos de ligação ao antígeno, ou outras proteínas de ligação que se ligam e bloqueiam ou inibem e/ou realçam ou estimulam a atividade de uma ou mais das referidas moléculas.

[00434] Os inibidores do ponto de checagem imune exemplares incluem Tremelimumabe (anticorpo bloqueador de CTLA-4, também conhecido como ticilimumabe, CP-675,206), anti-OX40, anticorpo monoclonal de PD-L1 (Anti-B7-H1; MEDI4736), MK-3475 (bloqueador de PD-1), nivolumabe (anticorpo anti-PD-1), CT-011 (anticorpo anti-PD-1), anticorpo monoclonal BY55, AMP224 (anticorpo anti-PD-L1), BMS-936559 (anticorpo anti-PD-L1), MPLDL3280A (anticorpo anti-PD-L1), MSB0010718C (anticorpo anti-PD-L1) e ipilimumabe (anticorpo anti-CTLA-4, também conhecido como Yervoy®, MDX-010 e MDX-101). Exemplos de anticorpos imunomoduladores incluem, porém, não estão limitados a, Daclizumabe (Zenapax), Bevacizumabe (Avastin®), Basiliximabe, Ipilimumabe, Nivolumabe, pembrolizumabe, MPDL3280A, Pidilizumabe (CT-011), MK-3475, BMS-936559, MPDL3280A (Atezolizumabe), tremelimumabe, IMP321, BMS-986016, LAG525, urelumabe, PF-05082566, TRX518, MK-4166, dacetuzumabe (SGN-40), lucatumumabe (HCD122), SEA-CD40, CP-870, CP-893, MEDI6469, MEDI6383, MOXR0916, AMP-224, MSB0010718C (Avelumabe), MEDI4736, PDR001, rHIgM12B7, Ulocuplumabe, BKT140, Varlilumabe (CDX-1127), ARGX-110, MGA271, lirilumabe (BMS-986015, IPH2101), IPH2201, ARGX-115, Emactuzumabe, CC-90002 e MNRP1685A ou seu fragmento de ligação ao anticorpo.

Outros imunomoduladores exemplares incluem, por exemplo, afutuzumabe (disponível por Roche®); pegfilgrastim (Neulasta®); lenalidomida (CC-5013, Revlimid®); talidomida (Thalomid®), actimida (CC4047); e IRX-2 (mistura de citocinas humanas, incluindo interleucina 1, interleucina 2 e interferon-gama., CAS 951209-71-5, disponível por IRX Therapeutics).

[00435] A morte celular programada 1 (PD-1) é uma proteína do ponto de checagem imune que é expressa em células B, células NK e células T (Shinohara *et al.*, 1995, Genomics 23:704-6; Blank *et al.*, 2007, Cancer Immunol Immunother 56:739-45; Finger *et al.*, 1997, Gene 197:177-87; Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12:252-264). O principal papel da PD-1 é limitar a atividade das células T nos tecidos periféricos durante a inflamação em resposta à infecção, bem como limitar a autoimunidade. A expressão de PD-1 é induzida em células T ativadas, e a ligação de PD-1 a um de seus ligantes endógenos atua para inibir a ativação de células T por inibição de cinases estimuladoras. A PD-1 também atua para inibir o "sinal de interrupção" do TCR. PD-1 é altamente expressa em células Treg e pode aumentar sua proliferação na presença de ligante (Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12: 252-264). Os anticorpos anti-PD 1 foram utilizados para o tratamento de melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de bexiga, câncer de próstata, câncer colorretal, câncer de cabeça e pescoço, câncer de mama triplo negativo, leucemia, linfoma e câncer de células renais (Topalian *et al.*, 2012, N Engl J Med 366: 2443-54; Lipson *et al.*, 2013, Clin Cancer Res 19:462-8; Berger *et al.*, 2008, Clin Cancer Res 14: 3044-51; Gildener-Leapman *et al.*, 2013, Oral Oncol 49:1089-96; Menzies & Long, 2013, Ther Adv Med Oncol 5:278-85). Anticorpos anti-PD-1 exemplares incluem nivolumabe (Opdivo por BMS), pembrolizumabe (Keytruda por Merck), pidilizumabe (CT-011 por Cure Tech), lambrolizumabe (MK-

3475 por Merck) e AMP-224 (Merck), nivolumabe (também referido como Opdivo, BMS-936558 ou MDX1106; Bristol-Myers Squibb) é um anticorpo monoclonal IgG4 totalmente humano que bloqueia especificamente PD-1. O nivolumabe (clone 5C4) e outros anticorpos monoclonais humanos que se ligam especificamente à PD-1 são descritos na Patente Norte-Americana 8.008.449 e WO2006/121168. O pidilizumabe (CT-011; Cure Tech) é um anticorpo monoclonal IgG1k humanizado que se liga à PD-1. O pidilizumabe e outros anticorpos monoclonais anti-PD-1 humanizados são descritos em WO2009/101611. O pembrolizumabe (anteriormente conhecido como lambrolizumabe e também referido como Keytruda, MK03475; Merck) é um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado que se liga à PD-1. O pembrolizumabe e outros anticorpos anti-PD-1 humanizados são descritos na Patente Norte-Americana 8.354.509 e WO2009/114335. Outros anticorpos anti-PD-1 incluem AMP 514 (Amplimmune), entre outros, por exemplo, anticorpos anti-PD-1 descritos em Patente Norte-Americana 8.609.089, Patente Norte-Americana 2010028330, Patente Norte-Americana 20120114649 e/ou Patente Norte-Americana 20150210769. AMP-224 (B7-DCIg; Amplimmune; por exemplo, descrito em WO2010/027827 e WO2011/066342), é um receptor solúvel em fusão PD-L2 Fc que bloqueia a interação entre PD-1 e B7-H1.

[00436] PD-L1 (também conhecido como CD274 e B7-H1) e PD-L2 (também conhecido como CD273 e B7-DC) são ligantes para PD-1, encontrados em células T ativadas, células B, células mieloides, macrófagos e alguns tipos de células tumorais. As terapias antitumorais se concentraram nos anticorpos anti-PD-L1. O complexo de PD-1 e PD-L1 inibe a proliferação de células T CD8+ e reduz a resposta imune (Topalian *et al.*, 2012, N Engl J Med 366:2443-54; Brahmer *et al.*, 2012, N Eng J Med 366:2455-65). Os anticorpos anti-

PD-L1 foram utilizados para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas, melanoma, câncer colorretal, câncer de células renais, câncer de pâncreas, câncer gástrico, câncer de ovário, câncer de mama e malignidades hematológicas (Brahmer et al., 2012, N Eng J Med 366:2455-65; Ott et al., 2013, Clin Cancer Res 19:5300-9; Radvanyi et al., 2013, Clin Cancer Res 19:5541; Menzies & Long, 2013, Ther Adv Med Oncol 5:278-85; Berger et al., 2008, Clin Cancer Res 14:13044-51). Anticorpos anti-PD-L1 exemplares incluem MDX-1105 (Medarex), MEDI4736 (Medimmune) MPDL3280A (Genentech), BMS-935559 (Bristol-Myers Squibb) e MSB0010718C. MEDI4736 (Medimmune) é um anticorpo monoclonal humano que se liga à PD-L1 e inibe a interação do ligante com PD-1. MDPL3280A (Genentech/Roche) é um anticorpo monoclonal IgG1 otimizado para Fc humano que se liga à PD-L1. MDPL3280A e outros anticorpos monoclonais humanos para PD-L1 são descritos na Patente Norte-Americana Nº. 7.943.743 e Publicação Norte-Americana Nº. 20120039906. Outros agentes de ligação anti-PD-L1 incluem YW243.55.S70 (veja, WO2010/077634) e MDX-1105 (também referido como BMS-936559 e, por exemplo, agentes de ligação anti-PD-L1 descritos em WO2007/005874).

[00437] O antígeno citotóxico associado a linfócitos T (CTLA-4), também conhecido como CD152, é uma molécula coinibidora que funciona para regular a ativação das células T. O CTLA-4 é um membro da superfamília da imunoglobulina que é expressa exclusivamente nas células T. O CTLA-4 atua para inibir a ativação das células T e é relatado para inibir a atividade das células T auxiliares e realçar a atividade imunossupressora de células T reguladora. Embora o mecanismo de ação preciso do CTLA-4 permaneça sob investigação, foi sugerido que ele iniba a ativação das células T, superando o CD28 na ligação a CD80 e CD86, bem como

liberar ativamente sinais inibidores para as células T (Pardoll (2012) *Nature Reviews Cancer* 12:252-264). Os anticorpos anti-CTLA-4 têm sido utilizados em ensaios clínicos para o tratamento do melanoma, câncer de próstata, câncer de pulmão de pequenas células, câncer de pulmão de células não pequenas (Robert & Ghiringhelli, 2009, *Oncologist* 14:848-61; Ott *et al.*, 2013, *Clin Cancer Res* 19:5300; Weber, 2007, *Oncologist* 12:864-72; Wada *et al.*, 2013, *J Transl Med* 11:89). Uma característica significativa do anti-CTLA-4 é a cinética do efeito antitumoral, com um período de atraso de até 6 meses após o tratamento inicial necessário para a resposta fisiológica. Em alguns casos, os tumores podem realmente aumentar de tamanho após o início do tratamento, antes que uma redução seja observada (Pardoll (2012) *Nature Reviews Cancer* 12:252-264). Anticorpos anti-CTLA-4 exemplares incluem ipilimumabe (Bristol-Myers Squibb) e tremelimumabe (Pfizer). O ipilimumabe recebeu recentemente a aprovação da FDA para o tratamento de melanoma metastático (Wada *et al.*, 2013, *J Transl Med* 11:89).

[00438] O gene 3 de ativação de linfócitos (LAG-3), também conhecido como CD223, é outra proteína do ponto de checagem imune. O LAG-3 tem sido associado à inibição da atividade linfocítica e, em alguns casos, à indução da anergia linfocítica. O LAG-3 é expresso em várias células do sistema imunológico, incluindo células B, células NK e células dendríticas. O LAG-3 é um ligante natural para o receptor classe II de MHC, que é substancialmente expresso em células T infiltrantes de melanoma, incluindo aquelas dotadas de potente atividade imunossupressora. Anticorpos anti-LAG-3 exemplares incluem BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), que é um anticorpo monoclonal que se direciona ao LAG-3. O IMP701 (Immutep) é um anticorpo de LAG-3 antagonista, e o IMP731 (Immutep and GlaxoSmithKline) é um anticorpo de LAG-3 de esgotamento. Outros

inibidores de LAG-3 incluem IMP321 (Immutep), que é uma proteína de fusão recombinante de uma porção solúvel de LAG-3 e Ig que se liga a moléculas classe II de MHC e ativa células apresentadoras de antígeno (APC). Outros anticorpos são descritos, por exemplo, em WO2010/019570 e Patente Norte-Americana 2015/0259420.

[00439] O domínio da imunoglobulina de células T, e o domínio-3 de mucina (TIM-3), inicialmente identificados nas células Th1 ativadas, demonstraram ser um regulador negativo da resposta imune. O bloqueio do TIM-3 promove a imunidade antitumoral mediada por células T e tem atividade antitumoral em vários modelos de tumor de camundongo. Combinações de bloqueio de TIM-3 com outros agentes imunoterapêuticos, como TSR-042, anticorpos anti-CD137 e outros, podem ser aditivos ou sinérgicos no aumento dos efeitos antitumorais. A expressão do TIM-3 foi associada a vários tipos diferentes de tumores, incluindo melanoma, NSCLC e câncer renal, e, além disso, a expressão do TIM-3 intratumoral demonstrou correlação com mau prognóstico em uma faixa de tipos de tumores, incluindo NSCLC, cervical, e cânceres gástricos. O bloqueio do TIM-3 também tem interesse em promover maior imunidade a várias doenças virais crônicas. TIM-3 também demonstrou interagir com vários ligantes, incluindo galectina-9, fosfatidilserina e HMGB1, embora qual deles, se houver, sejam relevantes na regulação das respostas antitumorais, ainda não está claro no momento. Em algumas modalidades, anticorpos, fragmentos de anticorpo, moléculas pequenas ou inibidores de peptídeo que se direcionam ao TIM-3 podem se ligar ao domínio IgV do TIM-3 para inibir a interação com seus ligantes. Anticorpos e peptídeos exemplares que inibem TIM-3 são descritos na Patente Norte-Americana 2015/0218274, WO2013/006490 e Patente Norte-Americana 2010/0247521. Outros anticorpos anti-TIM-3 incluem versões humanizadas de RMT3-23 (Ngiow *et al.*, 2011, Cancer Res,

71:3540-3551), e o clone 8B.2C12 (Monney *et al.*, 2002, Nature, 415:536 -541). Anticorpos biespecíficos que inibem TIM-3 e PD-1 são descritos na Patente Norte-Americana 2013/0156774.

[00440] Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor de CEACAM (por exemplo, inibidor de CEACAM-1, CEACAM-3 e/ou CEACAM-5). Em algumas modalidades, o inibidor de CEACAM é uma molécula de anticorpo anti-CEACAM. Anticorpos anti-CEACAM-1 exemplares são descritos em WO 2010/125571, WO 2013/082366 WO 2014/059251 e WO 2014/022332, por exemplo, um anticorpo monoclonal 34B1, 26H7 e 5F4; ou uma sua forma recombinante, como descrito em, por exemplo, Patente Norte-Americana 2004/0047858, Patente Norte-Americana 7.132.255 e WO 99/052552. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-CEACAM liga-se ao CEACAM-5 como descrito em, por exemplo, Zheng *et al.* PLoS One. (2011) 6(6): e21146) ou reage de maneira cruzada com CEACAM-1 e CEACAM-5, como descrito em, por exemplo, WO 2013/054331 e Patente Norte-Americana 2014/0271618.

[00441] 4-1BB, também conhecida como CD137, é uma glicoproteína de transmembrana pertencente à superfamília TNFR. Os receptores de 4-1BB estão presentes nas células T ativadas e nas células B e monócitos. Um anticorpo anti-4-1BB exemplar é o urelumabe (BMS-663513), que tem atividades imunoestimuladoras e antineoplásicas potenciais.

[00442] A superfamília do receptor do fator de necrose tumoral, membro 4 (TNFRSF4), também conhecido como OX40 e CD134, é outro membro da superfamília TNFR. OX40 não é constitutivamente expresso em células T virgens em repouso e atua como uma molécula secundária de ponto de checagem imune coestimulador. Anticorpos anti-OX40 exemplares são MEDI6469 e MOXR0916 (RG7888, Genentech).

[00443] Em algumas modalidades, o agente adicional inclui uma molécula que diminui a população de células T reguladoras (Treg). Os métodos que diminuem o número de (por exemplo, esgotam) células Treg são conhecidos na técnica e incluem, por exemplo, esgotamento de CD25, administração de ciclofosfamida e modulação da função do gene relacionado à família TNFR induzida por Glicocorticoide (GITR). O GITR é um membro da superfamília TNFR que é subregulada em células T ativadas, o que realça o sistema imunológico. A redução do número de células Treg em um indivíduo antes da aferese ou antes da administração de células modificadas, por exemplo, células de expressão de CAR, pode reduzir o número de células imunes indesejadas (por exemplo, Tregs) no microambiente do tumor e reduzir o risco de recaída do indivíduo. Em algumas modalidades, o agente adicional inclui uma molécula que se direciona ao GITR e/ou que modula as funções do GITR, como um agonista de GITR e/ou um anticorpo de GITR que esgota as células T reguladoras (Tregs). Em algumas modalidades, o agente adicional inclui ciclofosfamida. Em algumas modalidades, a molécula de ligação ao GITR e/ou a função de GITR moduladora de molécula (por exemplo, agonista de GITR e/ou anticorpos de GITR de esgotamento de Treg) é administrada antes das células modificadas, por exemplo, células de expressão de CAR. Por exemplo, em algumas modalidades, o agonista de GITR pode ser administrado antes da aferese das células. Em algumas modalidades, a ciclofosfamida é administrada ao indivíduo antes da administração (por exemplo, infusão ou reinfusão) das células modificadas, por exemplo, células de expressão de CAR ou antes da aferese das células. Em algumas modalidades, a ciclofosfamida e um anticorpo anti-GITR são administrados ao indivíduo antes da administração (por exemplo, infusão ou reinfusão) das células modificadas, por exemplo, células de expressão de CAR ou antes da aferese das células.

[00444] Em algumas modalidades, o agente adicional é um agonista de GTR. Agonistas de GTR exemplares incluem, por exemplo, proteínas de fusão de GTR e anticorpos anti-GTR (por exemplo, anticorpos anti-GTR bivalentes), como, por exemplo, uma proteína de fusão de GTR descrita na Patente Norte-Americana Nº. 6.111.090, Patente Europeia Nº. 090505B 1, Patente Norte-Americana 8.586.023, Publicações PCT Nos.: WO 2010/003118 e 2011/090754, ou um anticorpo anti-GTR descrito, por exemplo, na Patente Norte-Americana Nº. 7.025.962, Patente Europeia Nº. 1947183B 1, Patente Norte-Americana Nº. 7.812.135, Patente Norte-Americana 8.388.967, Patente Norte-Americana Nº. 8.591.886, Patente Europeia Nº. EP 1866339, Publicação PCT Nº. WO 2011/028683, Publicação PCT Nº. WO 2013/039954, Publicação PCT Nº. WO2005/007190, Publicação PCT Nº. WO 2007/133822, Publicação PCT Nº. WO2005/055808, Publicação PCT Nº. WO 99/40196, Publicação PCT Nº. WO 2001/03720, Publicação PCT Nº. WO99/20758, Publicação PCT Nº. WO2006/083289, Publicação PCT Nº. WO 2005/115451, Patente Norte-Americana Nº. 7,618,632 e Publicação PCT Nº. WO 2011/051726. Um anticorpo anti-GTR exemplar é TRX518.

[00445] Em algumas modalidades, o agente adicional realça a infiltração ou transmigração de tumor das células administradas, por exemplo, células de expressão de CAR. Por exemplo, em algumas modalidades, o agente adicional estimula CD40, como CD40L, por exemplo, CD40L humano recombinante. O cluster de diferenciação 40 (CD40) também é membro da superfamília TNFR. O CD40 é uma proteína coestimuladora encontrada nas células apresentadoras de antígenos e media uma ampla variedade de respostas imunes e inflamatórias. O CD40 também é expresso em algumas doenças malignas, onde promove a proliferação. Anticorpos anti-CD40 exemplares são dacetuzumabe (SGN-40), lucatumumabe (Novartis,

antagonista), SEA-CD40 (Seattle Genetics) e CP-870.893. Em algumas modalidades, o agente adicional que realça a infiltração de tumor inclui inibidores de tirosina cinase sunitnibe, heparanase e/ou receptores de quimiocinas, como CCR2, CCR4 e CCR7.

[00446] Em algumas modalidades, o agente adicional é um análogo estrutural ou funcional ou derivado da talidomida e/ou um inibidor da E3 ubiquitina ligase. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador se liga ao cereblon (CRBN). Em algumas modalidades, o agente imunomodulador se liga ao complexo CRBN E3 ubiquitina-ligase. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador se liga ao CRBN e ao complexo CRBN E3 ubiquitina-ligase. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador super-regula a expressão de proteínas ou genes de CRBN. Em alguns aspectos, o CRBN é o adaptador de substrato para CRL4^{CRBN} E3 ubiquitina ligase e modula a especificidade da enzima. Em algumas modalidades, a ligação ao CRB ou ao complexo CRBN E3 ubiquitina ligase inibe a atividade da E3 ubiquitina ligase. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador induz a ubiquitinação de IKZF1 (Ikaros) e IKZF3 (Aiolos) e/ou induz a degradação de IKZF1 (Ikaros) e IKZF3 (Aiolos). Em algumas modalidades, o agente imunomodulador induz a ubiquitinação da caseína cinase 1A1 (CK1 α) pela CRL4^{CRBN} E3 ubiquitina ligase. Em algumas modalidades, a ubiquitinação de CK1 α resulta na degradação de CK1 α .

[00447] Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor do fator de transcrição Ikaros (IKZF1). Em algumas modalidades, o agente adicional realça a ubiquitinação de Ikaros. Em algumas modalidades, o agente adicional realça a degradação de Ikaros. Em algumas modalidades, o agente adicional subregula a expressão de proteínas ou genes de Ikaros. Em algumas modalidades, a administração do agente adicional causa uma diminuição nos níveis de proteína Ikaros.

[00448] Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor do fator de transcrição de Aiolos (IKZF3). Em algumas modalidades, o agente adicional realça a ubiquitinação de Aiolos. Em algumas modalidades, o agente adicional realça a degradação de Aiolos. Em algumas modalidades, o agente adicional subregula a expressão de proteínas ou genes de Aiolos. Em algumas modalidades, a administração do agente adicional causa uma diminuição nos níveis de proteína de Aiolos.

[00449] Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor de ambos os fatores de transcrição de Ikaros (IKZF1) e Aiolos (IKZF3). Em algumas modalidades, o agente adicional realça a ubiquitinação de ambos Ikaros e Aiolos. Em algumas modalidades, o agente adicional realça a degradação de ambos Ikaros e Aiolos. Em algumas modalidades, o agente adicional realça a ubiquitinação e a degradação de ambos Ikaros e Aiolos. Em algumas modalidades, a administração do agente adicional faz com que ambos os níveis de proteína de Aiolos e Ikaros diminuam.

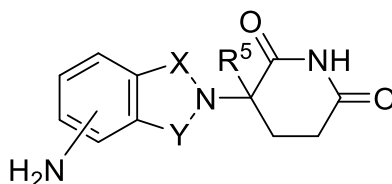
Em algumas modalidades, o agente adicional é um fármaco inibidor de citocina seletivo (SelCID). Em algumas modalidades, o agente adicional inibe a atividade da fosfodiesterase-4 (PDE4). Em algumas modalidades, o agente adicional suprime a atividade enzimática das CDC25 fosfatases. Em algumas modalidades, o agente adicional altera o tráfego intracelular de CDC25 fosfatases.

[00450] Em algumas modalidades, o agente adicional é a talidomida (2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona) ou um análogo ou derivado da talidomida. Em certas modalidades, um derivado da talidomida inclui variantes estruturais da talidomida que têm uma atividade biológica similar. Exemplos de derivados da talidomida incluem, porém, não limitados a, lenalidomida (REVLIMMUNOMODULATORY COMPOUND™; Celgene

Corporation), pomalidomida (também conhecida como ACTIMMUNOMODULATORY COMPOUND™ ou POMALYST™ (Celgene Corporation)), CC-1088, CDC-501 e CDC-501 e CDC-501 e os compostos descritos na Patente Norte-Americana 5.712.291; 7.320.991; e 8.716.315; Pedido Norte-Americano Nº. 2016/0313300; e Publicação PCT Nos. WO 2002/068414 e WO 2008/154252.

[00451] Em algumas modalidades, o agente adicional é 1-oxo- e 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperldin-3-il)isoindolinas substituídas por amino no anel benzo, como descrito na Patente Norte-Americana Nº. 5.635.517, que está aqui incorporada por referência.

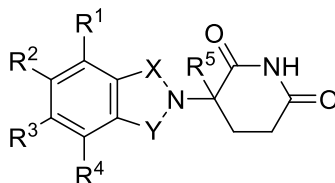
[00452] Em algumas modalidades, o agente adicional é um composto da seguinte fórmula:



em que um dentre X e Y é $-C(O)-$, e o outro dentre X e Y é $-C(O)-$ ou $-CH_2-$, e R^5 é hidrogênio ou alquila inferior, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, X é $-C(O)-$ e Y é $-CH_2-$. Em algumas modalidades, X e Y são $-C(O)-$. Em algumas modalidades, R^5 é hidrogênio. Em outras modalidades, R^5 é metila.

[00453] Em algumas modalidades, o agente adicional é um composto que pertence a uma classe de compostos imunomoduladores 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)ftalato substituído e 2-(2,6-dioxopiperldin-3-il)-1-oxoisoindóis substituídos, tais como os descritos na Patente Norte-Americana 6.281.230; 6.316.471; 6.335.349; e 6.476.052, e Pedido de Patente Internacional Nº. PCT/US97/13375 (Publicação Internacional Nº. WO 98/03502), cada um dos quais é aqui incorporado por referência.

[00454] Em algumas modalidades, o agente adicional é um composto da seguinte fórmula:



em que

um dentre X e Y é $-\text{C}(\text{O})-$, e o outro dentre X e Y é $-\text{C}(\text{O})-$ ou $-\text{CH}_2-$;

(1) cada dentre R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são independentemente halo, alquila de 1 a 4 átomos de carbono, ou alcóxi ou 1 a 4 átomos de carbono, ou

(2) um dentre R^1 , R^3 , R^4 , e R^5 é $-\text{NHR}^a$, e o restante de R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 é são hidrogênio, em que R^a é hidrogênio ou alquila de 1 a 8 átomos de carbono;

R^5 é hidrogênio ou alquila de 1 a 8 átomos de carbono, benzila, ou halo;

contanto que R^5 é outro que não seja hidrogênio se X e Y forem $-\text{C}(\text{O})-$ e (i) cada dentre R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 é flúor; ou (ii) um dentre R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 é amino;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00455] Em algumas modalidades, o agente adicional é um composto que pertence a uma classe de compostos imunomoduladores de isoindol descritos na Patente Norte-Americana Nº. 7.091.353, Publicação de Patente Norte-Americana Nº. 2003/0045552 e Pedido Internacional Nº. PCT/USOI/50401 (Publicação Internacional Nº. WO02/059106), cada um dos quais está aqui incorporado por referência. Por exemplo, em algumas modalidades, o agente adicional é [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-amida; éster terc-butílico do ácido (2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-4-

ilmetil)-carbâmico; 4-(aminometil)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolina-1,3-diona; N-(2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-4-ilmetil)-acetamida; N-((2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)metil)ciclopropil-carboxamida; 2-cloro-N-((2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)metil)acetamida; N-(2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)-3-piridilcarboxamida; 3-{1-oxo-4-(benzilamino)isoindolin-2-il}piperidina-2,6-diona; 2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-4-(benzilamino)isoindolina-1,3-diona; N-((2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)metil)propanamida; N-((2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)metil)-3-piridilcarboxamida; N-((2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)metil)heptanamida; N-((2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)metil)-2-furilcarboxamida; acetato de {N-(2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)carbamoil}metila; N-(2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)pentanamida; N-(2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)-2-tienilcarboxamida; N-([2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il]metil)(butilamino)carboxamida; N-([2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il]metil)(octilamino)carboxamida; ou N-([2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il]metil)(benzilamino)carboxamida.

[00456] Em algumas modalidades, o agente adicional é um composto que pertence a uma classe de compostos imunomoduladores de isoindol descritos na Publicação de Pedido de Patente Norte-Americana N^{os}. 2002/0045643, Publicação Internacional N^o. WO 98/54170 e Patente Norte-Americana N^o. 6.395.754, cada uma das quais é incorporada aqui por referência. Em algumas modalidades, o agente adicional é 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolinas tetra-substituídas descritas na Patente Norte-Americana N^o. 5.798.368, que está incorporada aqui por referência. Em algumas modalidades, o agente adicional é 1-oxo e 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolinas descritas na Patente Norte-

Americana Nº. 6.403.613, que é aqui incorporada por referência. Em algumas modalidades, o agente adicional é uma 1-oxo ou 1,3-dioxoisindolina substituída na posição 4 ou 5 do anel indolina, como descrito na Patente Norte-Americana Nº. 6.380.239 e Patente Norte-Americana Nº. 7.244.759, ambas as quais são aqui incorporadas por referência.

[00457] Em algumas modalidades, o agente adicional é ácido 2-(4-amino-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-4-carbamoil-butírico ou ácido 4-(4-amino-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-4-carbamoil-butírico. Em algumas modalidades, o composto imunomodulador é ácido 4-carbamoil-4-{4-[(furan-2-il-metil)-amino]-1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il}-butírico, ácido 4-carbamoil-2-{4-[(furan-2-il-metil)-amino]-1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il}-butírico, ácido 2-{4-[(furan-2-il-metil)-amino]-1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il}-4-fenilcarbamoil-butírico ou ácido 2-{4-[(furan-2-il-metil)-amino]-1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il}-pentanodioico.

[00458] Em algumas modalidades, o agente adicional é uma isoindolina-1-ona ou isoindolina-1,3-diona substituída na posição 2 por 2,6-dioxo-3-hidroxipiperidin-5-ila, como descrito na Patente Norte-Americana Nº. 6.458.810, que é aqui incorporada por referência. Em algumas modalidades, o composto imunomodulador é 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros dos mesmos; ou sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável dos mesmos. Em algumas modalidades, o composto imunomodulador é 3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benzilóxi)-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il]-piperidina-2,6-diona.

[00459] Em algumas modalidades, o agente adicional é como descrito em Oshima, K. *et al.*, *Nihon Rinsho.*, 72(6):1130-5 (2014); Millrine, D. *et al.*, *Trends Mol Med.*, 23(4):348-364 (2017); and Collins, *et al.*, *Biochem J.*, 474(7):1127-1147 (2017).

[00460] Em algumas modalidades, o agente adicional é lenalidomida, pomalidomida, avadomida, um estereoisômero de lenalidomida, pomalidomida, avadomida ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável dos mesmos. Em algumas modalidades, o composto imunomodulador é a lenalidomida, um estereoisômero da lenalidomida ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável dos mesmos. Em algumas modalidades, o composto imunomodulador é lenalidomida, ou ((RS)-3-(4-Amino-1-oxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona).

[00461] Em certas modalidades, a lesão é rompida pela administração do derivado da talidomida lenalidomida, ((RS)-3-(4-Amino-1-oxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona) ao indivíduo. A lenalidomida é aprovada pela FDA para o tratamento de mieloma múltiplo, síndrome mielodisplásica associada à deleção 5q e, mais recentemente, no linfoma de células de revestimento (MCL) recidivado/refratário. A lenalidomida geralmente é um derivado sintético da talidomida e atualmente é entendida como tendo múltiplos efeitos imunomoduladores, incluindo a imposição da formação de sinapses imunes entre as células T e as células apresentadoras de antígeno (APCs). Por exemplo, em alguns casos, a lenalidomida modula as respostas das células T e resulta na produção de interleucina (IL)-2 aumentada nas células T CD4+ e CD8+, induz o deslocamento das respostas de T auxiliar (Th) de Th2 para Th1, inibe a expansão do subconjunto regulador de células T (Tregs) e melhora o funcionamento das sinapses imunológicas no linfoma folicular e leucemia linfocítica crônica (CLL) (Otahal *et al.*, *Oncoimmunology* (2016) 5(4):e1115940). A lenalidomida também tem atividade tumoricida direta em pacientes com mieloma múltiplo (MM) e modula direta e indiretamente a sobrevivência de células tumorais de CLL,

afetando células de suporte, como células semelhantes a nutrientes encontradas no microambiente dos tecidos linfoides. A lenalidomida também pode realçar a proliferação de células T, e a produção de interferon- γ em resposta à ativação de células T via ligação de CD3 ou ativação mediada por células dendríticas. Além disso, acredita-se que a lenalidomida diminua a proliferação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-12 e realce a citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) via ativação das células NK aumentada. A lenalidomida também pode induzir células B malignas para expressar níveis mais altos de moléculas imunoestimuladoras, como CD80, CD86, HLA-DR, CD95 e CD40 (Fecteau *et al.*, Blood (2014) 124 (10):1637-1644). Cereblon, uma E3 ubiquitina ligase, foi identificada como o alvo principal para teratogênese induzida pela talidomida (Ito *et al.*, T., (2010) Science 327: 1345–1350). A lenalidomida também se direciona ao cereblon e foi demonstrado que isso leva à redução da expressão de c-Myc e IRF4, enquanto também ao aumento da expressão de p21 que leva à parada do ciclo celular G1 (Lopez-Girona *et al.*, (2012) Leukemia 26: 2326-2335).

[00462] Em algumas modalidades, o agente adicional inclui fármacos de talidomida ou seus análogos e/ou seus derivados, como lenalidomida, pomalidomida ou apremilaste. Veja, por exemplo, Bertilaccio *et al.*, Blood (2013) 122: 4171, Otahal *et al.*, Oncoimmunology (2016) 5(4):e1115940; Fecteau *et al.*, Blood (2014) 124(10):1637-1644 e Kuramitsu *et al.*, Cancer Gene Therapy (2015) 22:487-495). A lenalidomida ((RS)-3-(4-amino-1-oxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona; também conhecido como Revlimid) é um derivado sintético da talidomida, e tem múltiplos efeitos imunomoduladores, incluindo a imposição da formação de sinapses imunes entre células T e células apresentadoras de antígeno (APCs). Por exemplo, em alguns casos, a lenalidomida modula as respostas

das células T e resulta na produção de interleucina (IL)-2 aumentada nas células T CD4+ e CD8+, induz o deslocamento das respostas de T auxiliar (Th) de Th2 para Th1, inibe a expansão do subconjunto regulador de células T (Tregs) e melhora o funcionamento das sinapses imunológicas no linfoma folicular e leucemia linfocítica crônica (CLL) (Otahal *et al.*, *Oncoimmunology* (2016) 5(4):e1115940). A lenalidomida também tem atividade tumoricida direta em pacientes com mieloma múltiplo (MM) e modula direta e indiretamente a sobrevivência de células tumorais de CLL, afetando células de suporte, como células semelhantes a nutrientes encontradas no microambiente dos tecidos linfoides. A lenalidomida também pode realçar a proliferação de células T, e a produção de interferon- γ em resposta à ativação de células T via ligação de CD3 ou ativação mediada por células dendríticas. A lenalidomida também pode induzir células B malignas a expressar níveis mais altos de moléculas imunoestimuladoras, como CD80, CD86, HLA-DR, CD95 e CD40 (Fecteau *et al.*, *Blood* (2014) 124(10):1637-1644).

[00463] Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor de células B. Em algumas modalidades, o agente adicional é um ou mais inibidores de células B selecionados dentre os inibidores de CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, CD79a, CD79b, CD179b, FLT-3 ou ROR1 ou uma combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o inibidor de células B é um anticorpo (por exemplo, um anticorpo mono ou biespecífico) ou seu fragmento de ligação ao antígeno. Em algumas modalidades, o agente adicional é uma célula modificada que expressa receptores recombinantes que direcionam alvos de células B, por exemplo, CD10, CD19, CD20, CD22, CD22, CD34, CD123, CD79a, CD79b, CD179b, FLT-3 ou ROR1.

[00464] Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor de CD20, por exemplo, um anticorpo anti-CD20 (por exemplo, um

anticorpo mono ou biespecífico anti-CD20) ou um fragmento do mesmo. Anticorpos anti-CD20 exemplares incluem, porém, não estão limitados, rituximabe, ofatumumabe, ocrelizumabe (também conhecido como GA101 ou RO5072759), veltuzumabe, obinutuzumabe, TRU-015 (Trubion Pharmaceuticals), ocaratuzumabe (também conhecido como AME-133v ou ocaratuzumabe) e Pro131921 (Genentech). Veja, por exemplo, Lim *et al.* Haematologica. (2010) 95(1):135-43. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-CD20 compreende rituximabe. O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico de camundongo/humano IgG1 capa que se liga ao CD20 e causa citólise de uma célula de expressão de CD20. Em algumas modalidades, o agente adicional inclui rituximabe. Em algumas modalidades, o inibidor de CD20 é uma molécula pequena.

[00465] Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor de CD22, por exemplo, um anticorpo anti-CD22 (por exemplo, um anticorpo mono ou biespecífico anti-CD22) ou um fragmento do mesmo. Anticorpos anti-CD22 exemplares incluem epratuzumabe e RFB4. Em algumas modalidades, o inibidor de CD22 é uma molécula pequena. Em algumas modalidades, o anticorpo é um anticorpo monoespecífico, opcionalmente conjugado com um segundo agente, como um agente quimioterapêutico. Por exemplo, em algumas modalidades, o anticorpo é um conjugado anticorpo monoclonal anti-CD22-MMAE (por exemplo, DCDT2980S). Em algumas modalidades, o anticorpo é um scFv de um anticorpo anti-CD22, por exemplo, um scFv do anticorpo RFB4. Em algumas modalidades, o scFv é fundido a todos ou a um fragmento de Pseudomonas exotoxina-A (por exemplo, BL22). Em algumas modalidades, o scFv é fundido a todos ou a um fragmento de (por exemplo, um fragmento de 38 kDa de) Pseudomonas exotoxina-A (por exemplo, moxetumomabe pasudotox). Em algumas modalidades, o anticorpo anti-CD22 é um anticorpo

biespecífico anti-CD19/CD22, opcionalmente conjugado com uma toxina. Por exemplo, em algumas modalidades, o anticorpo anti-CD22 compreende uma porção biespecífica anti-CD19/CD22 (por exemplo, dois ligantes de scFv, reconhecendo CD19 e CD22 humanos) opcionalmente ligados a todos ou a uma porção da toxina da difteria (DT), por exemplo, os primeiros 389 aminoácidos da toxina da difteria (DT), DT 390, por exemplo, uma toxina direcionada ao ligante, como DT2219ARL). Em algumas modalidades, a porção biespecífica (por exemplo, anti-CD 19/anti-CD22) está ligada a uma toxina como a cadeia da ricina A desglicosilada (por exemplo, Combotox).

[00466] Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é uma citocina. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é uma citocina ou é um agente que induz a expressão aumentada de uma citocina no microambiente do tumor. As citocinas têm funções importantes relacionadas à expansão, diferenciação, sobrevivência e homeostasia das células T. Citocinas que podem ser administradas ao indivíduo que recebe as moléculas de ligação (por exemplo, moléculas de ligação ao BCMA), receptores recombinantes, células e/ou composições aqui fornecidas incluem uma ou mais dentre IL-2, IL-4, IL-7, IL- 9, IL-15, IL-18 e IL-21. Em algumas modalidades, a citocina administrada é IL-7, IL-15 ou IL-21, ou uma combinação das mesmas. Em algumas modalidades, a administração da citocina ao indivíduo que tem resposta subideal à administração das células modificadas, por exemplo, células de expressão de CAR melhora a eficácia e/ou a atividade antitumoral das células administradas, por exemplo, células de expressão de CAR.

[00467] Por "citocina" entende-se um termo genérico para proteínas liberadas por uma população de células que atuam em outra célula como mediadores intercelulares. Exemplos de tais citocinas são linfocinas, monocinas e hormônios polipeptídicos tradicionais. Entre as

citocinas estão incluídos hormônios de crescimento, como hormônio do crescimento humano, hormônio de crescimento humano N-metionila e hormônio do crescimento bovino; paratormônio; tiroxina; insulina; proinsulina; relaxina; pró-relaxina; hormônios de glicoproteínas tais como hormônio estimulador do folículo (FSH), hormônio estimulador da tireoide (TSH) e hormônio luteinizante (LH); fator de crescimento hepático; fator de crescimento de fibroblastos; prolactina; lactogênio placentário; fator-alfa e beta de necrose tumoral; substância inibidora mulleriana; peptídeo associado a gonadotrofina de camundomgo; inibina; activina; fator de crescimento endotelial vascular; integrina; trombopoietina (TPO); fatores de crescimento nervoso como NGF-beta; fator de crescimento de plaquetas; fatores de crescimento transformador (TGFs), como TGF-alfa e TGF-beta; fator de crescimento semelhante à insulina I e II; eritropoietina (EPO); fatores osteoindutores; interferons como interferon-alfa, beta e gama; fatores estimuladores de colônias (CSFs), tais como CSF de macrófagos (M-CSF); CSF de granulócitos-macrófagos (GM-CSF); e CSF de granulócitos (G-CSF); interleucinas (ILs), como IL-1, IL-1alfa, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12; IL-15, um fator de necrose tumoral como TNF-alfa ou TNF-beta; e outros fatores polipeptídicos, incluindo LIF e kit ligante (KL). Quando aqui usado, o termo citocina inclui proteínas de fontes naturais ou de cultura celular recombinante e equivalentes biologicamente ativos das citocinas de sequência nativa. Por exemplo, o agente imunomodulador é uma citocina, e a citocina é IL-4, TNF- α , GM-CSF ou IL-2.

[00468] Em algumas modalidades, o agente adicional inclui um polipeptídeo de interleucina-15 (IL-15), um polipeptídeo receptor alfa de interleucina-15 (IL-15R α) ou uma combinação dos mesmos, por exemplo, hetIL-15 (Admune Therapeutics, LLC). hetIL-15 é um complexo heterodimérico não covalente de IL-15 e IL-15R α . hetIL-15 é

descrito em, por exemplo, Patente Norte-Americana 8.124.084, Patente Norte-Americana 2012/0177598, Patente Norte-Americana 2009/0082299, Patente Norte-Americana 2012/0141413 e Norte-Americana 2011/0081311. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador pode conter uma ou mais citocinas. Por exemplo, a interleucina pode incluir injeção de interleucina de leucócitos (Multikine), que é uma combinação de citocinas naturais. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é um agonista do receptor *Toll-like* (TLR), um adjuvante ou uma citocina.

[00469] Em algumas modalidades, o agente adicional é um agente que melhora ou neutraliza uma ou mais toxicidades ou efeitos colaterais associados à terapia celular. Em algumas modalidades, o agente adicional é selecionado dentre um esteroide (por exemplo, corticosteroide), um inibidor de TNF α e um inibidor de IL-6. Um exemplo de inibidor de TNF α é uma molécula de anticorpo anti-TNF α , como infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol e golimumabe. Outro exemplo de um inibidor de TNF α é uma proteína de fusão como o entanercepte. Os inibidores de pequenas moléculas de TNF α incluem, porém, não estão limitados a, derivados da xantina (por exemplo, pentoxifilina) e bupropiona. Um exemplo de um inibidor de IL-6 é uma molécula de anticorpo anti-IL-6, como tocilizumabe, sarilumabe, elsilimomabe, CNTO 328, ALD518/BMS-945429, CNTO 136, CPSI-2364, CDP6038, VX30, ARGX-109, FE301 e FM101. Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo anti-IL-6 é tocilizumabe. Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor da IL-1R, como anakinra.

[00470] Em algumas modalidades, o agente adicional é um modulador dos níveis de adenosina e/ou um componente da via de adenosina. A adenosina pode funcionar como um agente imunomodulador no corpo. Por exemplo, a adenosina e alguns

análogos da adenosina que ativam não seletivamente os subtipos de receptores de adenosina diminuem a produção de neutrófilos de produtos oxidativos inflamatórios (Cronstein *et al.*, Ann. NY Acad. Sci. 451:291, 1985; Roberts *et al.*, Biochem. J., 227:669, 1985; Schrier *et al.*, J. Immunol. 137:3284, 1986; Cronstein *et al.*, Clinical Immunol. Immunopath. 42:76, 1987). Em alguns casos, a concentração de adenosina extracelular ou análogos da adenosina pode aumentar em ambientes específicos, por exemplo, microambiente tumoral (TME). Em alguns casos, a sinalização da adenosina ou do análogo da adenosina depende da hipoxia ou de fatores envolvidos na hipoxia ou na sua regulação, por exemplo, fator indutível por hipoxia (HIF). Em algumas modalidades, o aumento na sinalização de adenosina pode aumentar em cAMP intracelular e na proteína cinase dependente de cAMP que resulta na inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias e pode levar à síntese de moléculas imunossupressoras e ao desenvolvimento de Tregs (Sitkovsky *et al.*, Cancer Immunol Res (2014) 2(7):598-605). Em algumas modalidades, o agente adicional pode reduzir ou reverter os efeitos imunossupressores da adenosina, análogos da adenosina e/ou sinalização da adenosina. Em algumas modalidades, o agente adicional pode reduzir ou reverter a imunossupressão de células T A2-adenossinérgicas direcionadas por hipoxia. Em algumas modalidades, o agente adicional é selecionado dentre antagonistas de receptores de adenosina, agentes degradadores de adenosina extracelulares, inibidores da geração de adenosina pelas ectoenzimas CD39/CD73 e inibidores da sinalização de hipoxia-HIF-1 α . Em algumas modalidades, o agente adicional é um antagonista ou agonista do receptor de adenosina.

[00471] A inibição ou redução da adenosina extracelular ou do receptor de adenosina em virtude de um inibidor da adenosina extracelular (como um agente que impede a formação de, degrada,

torna inativo e/ou diminui a adenosina extracelular) e/ou um inibidor do receptor de adenosina (tal como um antagonista do receptor de adenosina) pode realçar a resposta imune, como macrófagos, neutrófilos, granulócitos, células dendríticas, resposta mediada por células T e/ou B. Além disso, inibidores da via intracelular dependente de cAMP mediada pela proteína Gs e inibidores das vias intracelulares mediadas pela proteína Gi ativada pelo receptor da adenosina, também podem aumentar a inflamação aguda e crônica.

[00472] Em algumas modalidades, o agente adicional é um antagonista ou agonista do receptor de adenosina, por exemplo, um antagonista ou agonista de um ou mais dos receptores de adenosina A2a, A2b, A1 e A3. A1 e A3 inibem, e A2a e A2b estimulam, respectivamente, a atividade da adenilato ciclase. Certos receptores de adenosina, como A2a, A2b e A3, podem suprimir ou reduzir a resposta imune durante a inflamação. Assim, antagonizar os receptores imunossupressores de adenosina pode aumentar, reforçar ou realçar a resposta imune, por exemplo, resposta imune de células administradas, por exemplo, células T de expressão de CAR. Em algumas modalidades, o agente adicional inibe a produção de adenosina extracelular e sinalização ativada por adenosina através de receptores de adenosina. Por exemplo, o realce de uma resposta imune, a inflamação do tecido local, e a destruição do tecido direcionada podem ser melhorados inibindo ou reduzindo a hipoxia do tecido local produtora de adenosina; degradando (ou tornando inativa) a adenosina extracelular acumulada; impedindo ou diminuindo a expressão de receptores de adenosina nas células imunes; e/ou inibindo/antagonizando a sinalização por ligantes de adenosina através de receptores de adenosina.

[00473] Um antagonista é qualquer substância que tende a anular a ação de outro, como um agente que se liga a um receptor celular sem

eliciar uma resposta biológica. Em algumas modalidades, o antagonista é um composto químico que é um antagonista de um receptor de adenosina, como o receptor A2a, A2b ou A3. Em algumas modalidades, o antagonista é um peptídeo, ou um peptidomimético, que se liga ao receptor de adenosina, porém, não ativa uma via intracelular dependente da proteína Gi. Antagonistas exemplares são descritos na Patente Norte-Americana N^{os}. 5.565.566; 5.545.627, 5.981.524; 5.861.405; 6.066.642; 6.326.390; 5.670.501; 6.117.998; 6.232.297; 5.786.360; 5.424.297; 6.313.131, 5.504.090; e 6.322.771.

[00474] Em algumas modalidades, o agente adicional é um antagonista do receptor A2 (A2R), como um antagonista A2a. Antagonistas de A2R exemplares incluem KW6002 (istradefilina), SCH58261, cafeína, paraxantina, 3,7-dimetil-1-propargilxantina (DMPX), 8-(m-cloroestiril)cafeína (CSC), MSX-2, MSX-3, MSX-4, CGS-15943, ZM-241385, SCH-442416, preladenante, vipadenante (BII014), V2006, ST-1535, SYN-115, PSB-1115, ZM241365, FSPTP e um ácido nucleico inibidor direcionado à expressão de A2R, por exemplo, siRNA ou shRNA, ou quaisquer anticorpos ou fragmento de ligação ao antígeno dos mesmos que se direcionam a um A2R. Em algumas modalidades, o agente adicional é um antagonista de A2R descrito em, por exemplo, Ohta *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA (2006) 103:13132-13137; Jin *et al.*, Cancer Res. (2010) 70(6):2245-2255; Leone *et al.*, Computational and Structural Biotechnology Journal (2015) 13:265-272; Beavis *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA (2013) 110:14711-14716; e Pinna, A., Expert Opin Investig Drugs (2009) 18:1619-1631; Sitkovsky *et al.*, Cancer Immunol Res (2014) 2(7):598-605; Patente Norte-Americana 8.080.554; Patente Norte-Americana 8.716.301; Patente Norte-Americana 20140056922; WO2008/147482; Patente Norte-Americana 8.883.500; Patente Norte-Americana 20140377240; WO02/055083; Patente Norte-Americana 7.141.575;

Patente Norte-Americana 7.405.219; Patente Norte-Americana 8.883.500; Patente Norte-Americana 8.450.329 e Patente Norte-Americana 8.987.279).

[00475] Em algumas modalidades, o antagonista é uma molécula antissenso, molécula inibidora de ácido nucleico (por exemplo, RNA inibidor pequeno (siRNA)) ou molécula de ácido nucléico catalítica (por exemplo, uma ribozima) que se liga especificamente ao mRNA que codifica um receptor de adenosina. Em algumas modalidades, a molécula antissenso, molécula de ácido nucléico inibidora ou molécula de ácido nucléico catalítica liga-se aos ácidos nucleicos que codificam A2a, A2b ou A3. Em algumas modalidades, uma molécula antissenso, molécula de ácido nucleico inibidora ou de ácido nucleico catalítica direciona vias bioquímicas a jusante do receptor de adenosina. Por exemplo, a molécula antissenso ou de ácido nucleico catalítica pode inibir uma enzima envolvida na via intracelular dependente da proteína Gs ou da proteína Gi. Em algumas modalidades, o agente adicional inclui a forma mutante negativa dominante de um receptor de adenosina, como A2a, A2b ou A3.

[00476] Em algumas modalidades, o agente adicional que inibe a adenosina extracelular inclui agentes que tornam a adenosina extracelular não funcional (ou diminuem tal função), como uma substância que modifica a estrutura da adenosina para inibir a capacidade da adenosina de sinalizar através de receptores de adenosina. Em algumas modalidades, o agente adicional é uma enzima geradora de adenosina ou degradadora de adenosina extracelular, uma forma modificada da mesma ou um modulador da mesma. Por exemplo, em algumas modalidades, o agente adicional é uma enzima (por exemplo, adenosina desaminase) ou outra molécula catalítica que se liga e destrói seletivamente a adenosina, assim abolindo ou diminuindo significativamente a capacidade da adenosina

formada endogenamente de sinalizar através de receptores de adenosina e terminar a inflamação.

[00477] Em algumas modalidades, o agente adicional é uma adenosina desaminase (ADA) ou uma forma modificada da mesma, por exemplo, ADA recombinante e/ou ADA modificada com polietileno glicol (ADA-PEG), que pode inibir o acúmulo no tecido local de adenosina extracelular. A ADA-PEG foi utilizada no tratamento de pacientes com ADA SCID (Hershfield (1995) Hum Mutat. 5:107). Em algumas modalidades, um agente que inibe a adenosina extracelular inclui agentes que impedem ou diminuem a formação de adenosina extracelular e/ou impedem ou diminuem o acúmulo de adenosina extracelular, assim abolindo ou diminuindo substancialmente os efeitos imunossupressores da adenosina. Em algumas modalidades, o agente adicional inibe especificamente enzimas e proteínas que estão envolvidas na regulação da síntese e/ou secreção de moléculas pró-inflamatórias, incluindo moduladores de fatores de transcrição nuclear. A supressão da expressão do receptor de adenosina ou expressão da via intracelular dependente da proteína Gs ou proteína Gi, ou da via intracelular dependente do cAMP, pode resultar em um aumento/realce da resposta imune.

[00478] Em algumas modalidades, o agente adicional pode direcionar ectoenzimas que geram ou produzem adenosina extracelular. Em algumas modalidades, o agente adicional direciona as ectoenzimas CD39 e CD73, que funcionam em tandem para gerar adenosina extracelular. CD39 (também chamado de trifosfato de ectonucleosídeo difosfohidrolase) converte ATP extracelular (ou ADP) em 5'AMP. Subsequentemente, CD73 (também chamado de 5'nucleotidase) converte 5'AMP em adenosina. A atividade de CD39 é reversível pelas ações da NDP cinase e adenilato cinase, enquanto a atividade de CD73 é irreversível. CD39 e CD73 são expressos em

células estromais tumorais, incluindo células endoteliais e Tregs, e também em muitas células cancerígenas. Por exemplo, a expressão de CD39 e CD73 nas células endoteliais é aumentada sob as condições hipóxicas do microambiente do tumor. A hipoxia tumoral pode resultar do suprimento sanguíneo inadequado e da vasculatura desorganizada do tumor, prejudicando o fornecimento de oxigênio (Carroll e Ashcroft (2005), *Expert. Rev. Mol. Med.* 7(6):1-16). A hipoxia também inibe a adenilato cinase (AK), que converte a adenosina em AMP, levando a uma concentração de adenosina extracelular muito alta. Assim, a adenosina é liberada em altas concentrações em resposta à hipoxia, que é uma condição que ocorre frequentemente no microambiente tumoral (TME), dentro ou ao redor de tumores sólidos. Em algumas modalidades, o agente adicional é um ou mais dentre anticorpo anti-CD39 ou seu fragmento de ligação ao antígeno, anticorpo anti-CD73 ou seu fragmento de ligação ao antígeno, por exemplo, MEDI9447 ou TY/23, difosfato de α - β -metileno-adenosina (ADP), ARL 67156, POM-3, IPH52 (veja, por exemplo, 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):6407-6411).

[00479] Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor da sinalização de fator 1 alfa induzível por hipoxia (HIF-1 α). Inibidores exemplares de HIF-1 α incluem digoxina, acriflavina, sirtuína-7 e ganetespibe.

[00480] Em algumas modalidades, o agente adicional inclui um inibidor de proteína tirosina fosfatase, por exemplo, um inibidor de proteína tirosina fosfatase aqui descrito. Em algumas modalidades, o inibidor de proteína tirosina fosfatase é um inibidor de SHP-1, por exemplo, um inibidor de SHP-1 aqui descrito, como, por exemplo, estibogliconato de sódio. Em algumas modalidades, o inibidor de

proteína tirosina fosfatase é um inibidor de SHP-2, por exemplo, um inibidor de SHP-2 aqui descrito.

[00481] Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor de cinase. Os inibidores de cinase, como um inibidor de CDK4 cinase, um inibidor de BTK cinase, um inibidor de MNK cinase ou um inibidor de DGK cinase, podem regular as vias de sobrevivência constitutivamente ativas que existem nas células tumorais e/ou modular a função das células imunes. Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de tirosina cinase de Bruton (BTK), por exemplo, ibrutinibe. Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de fosfatidilinositol-4,5-bifosfato 3-cinase (PI3K). Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de CDK4, por exemplo, um inibidor de CDK4/6. Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de mTOR, como, por exemplo, rapamicina, um análogo de rapamicina, OSI-027. O inibidor de mTOR pode ser, por exemplo, um inibidor de mTORC1 e/ou um inibidor de mTORC2, por exemplo, um inibidor de mTORC1 e/ou inibidor de mTORC2. Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de MNK ou um inibidor de PI3K/mTOR dual. Em algumas modalidades, outros inibidores de cinase exemplares incluem o inibidor de AKT perifosina, o inibidor de mTOR tensirolimus, os inibidores de Src cinase dasatinibe e fostamatinibe, os inibidores de JAK2 pacritinibe e ruxolitinibe, os inibidores de PKC β enzastaurina e briostatina, e o inibidor de AAK alisertibe.

[00482] Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de BTK selecionado a partir de ibrutinibe (PCI- 32765); GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; e LFM-A13. Em algumas modalidades, o inibidor de BTK não reduz ou inibe a atividade de cinase da cinase induzível por interleucina-2 (ITK) e é selecionado a partir de GDC-0834; RN-486;

CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; e LFM-A13.

[00483] Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de BTK, por exemplo, ibrutinibe (1-[(3R)-3-[4-Amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il] piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona; também conhecido como PCI-32765). Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de BTK, por exemplo, ibrutinibe (PCI-32765). Em algumas modalidades, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou mais ciclos de ibrutinibe são administrados. Em algumas modalidades, o inibidor de BTK é um inibidor de BTK descrito no Pedido Internacional WO 2015/079417.

[00484] Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de PI3K. O PI3K é central na via PI3K/Akt/mTOR envolvida na regulação do ciclo celular e na sobrevivência do linfoma. Inibidor de PI3K exemplar inclui idelalisibe (inibidor de PI3K δ). Em algumas modalidades, o agente adicional é idelalisibe e rituximabe.

[00485] Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor do alvo de mamíferos da rapamicina (mTOR). Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de mTOR selecionado de temsirolimus; ridaforolimus (também conhecido como AP23573 e MK8669); everolimus (RAD001); rapamicina (AY22989); simapimod; AZD8055; PF04691502; SF1126; e XL765. Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor da proteína cinase ativada por mitogênio (MAPK), como vemurafenib, dabrafenib e trametinibe.

[00486] Em algumas modalidades, o agente adicional é um agente que regula proteínas pró ou antiapoptóticas. Em algumas modalidades, o agente adicional inclui um inibidor de linfoma de células B 2 (BCL-2) (por exemplo, venetoclax, também referido ABT-199 ou GDC-0199; ou ABT-737). Venetoclax é uma molécula pequena (4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-

4,4-dimetil-1-ciclo-hexen-1-il]metil}-1-piperazinil)-N-({3-nitro-4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-ilóxi)benzamida) que inibe a proteína antiapoptótica, BCL-2. Outros agentes que modulam a proteína pró ou antiapoptótica incluem o inibidor de BCL-2 ABT-737, navitoclax (ABT-263); siRNA de Mcl-1 ou inibidor de Mcl-1 N-(4-hidroxifenil)retinamida retinoide (4-HPR) para eficácia máxima. Em algumas modalidades, o agente adicional fornece estímulos pró-apoptóticos, como o ligante indutor de apoptose relacionado ao fator de necrose tumoral recombinante (TRAIL), que pode ativar a via da apoptose ligando-se aos receptores de morte de TRAIL DR-4 e DR-5 na superfície celular de tumor, ou anticorpos agonísticos de TRAIL-R2.

[00487] Em algumas modalidades, o agente adicional inclui um inibidor da indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO). O IDO é uma enzima que catalisa a degradação do aminoácido L-triptofano em quinurenina. Muitos tipos de câncer superexpressam a IDO, por exemplo, câncer de próstata, colorretal, pancreático, cervical, gástrico, ovariano, cabeça e pulmão. As células dendríticas plasmocitoides (pDCs), macrófagos e células dendríticas (DCs) podem expressar a IDO. Em alguns aspectos, uma diminuição no L-triptofano (por exemplo, catalisado por IDO) resulta em um meio imunossupressor por indução de anergia e apoptose de células T. Assim, em alguns aspectos, um inibidor de IDO pode realçar a eficácia das moléculas de ligação (por exemplo, moléculas de ligação ao BCMA), receptores recombinantes, células e/ou composições aqui descritas, por exemplo, diminuindo a supressão ou morte da célula de expressão de CAR administrada. Os inibidores exemplares de IDO incluem, porém, não estão limitados a, 1-metil-triptofano, indoximode e INCB024360 (epacadostate).

[00488] Em algumas modalidades, o agente adicional inclui um agente citotóxico, por exemplo, CPX-351 (Celator Pharmaceuticals),

citarabina, daunorrubicina, vosaroxina (Sunesis Pharmaceuticals), sapacitabina (Cyclacel Pharmaceuticals), idarrubicina, ou mitoxantrona. Em algumas modalidades, o agente adicional inclui um agente de hipometilação, por exemplo, um inibidor de DNA metiltransferase, por exemplo, azacitidina ou decitabina.

[00489] Em outra modalidade, a terapia adicional é um transplante, por exemplo, transplante alogênico de células tronco.

[00490] Em algumas modalidades, a terapia adicional é uma terapia que causa linfoesgotamento. Em algumas modalidades, o linfoesgotamento é realizado em um indivíduo, por exemplo, antes da administração de células modificadas, por exemplo, células de expressão de CAR. Em algumas modalidades, o linfoesgotamento compreende a administração de um ou mais dentre melfalana, Cytosan, ciclofosfamida e fludarabina. Em algumas modalidades, uma quimioterapia de linfoesgotamento é administrada ao indivíduo antes, simultaneamente ou após a administração (por exemplo, infusão) de células modificadas, por exemplo, células de expressão de CAR. Em um exemplo, a quimioterapia de linfoesgotamento é administrada ao indivíduo antes da administração de células modificadas, por exemplo, células de expressão de CAR.

[00491] Em algumas modalidades, o agente adicional é um vírus oncolítico. Em algumas modalidades, os vírus oncolíticos são capazes de se replicar seletivamente e desencadear a morte ou retardar o crescimento de uma célula cancerígena. Em alguns casos, os vírus oncolíticos não têm efeito ou um efeito mínimo em células não cancerígenas. Um vírus oncolítico inclui, porém, não está limitado a um adenovírus oncolítico, Vírus do Herpes Simplex oncolítico, retrovírus oncolítico, parvovírus oncolítico, vírus da vacínia oncolítico, vírus de Sinbis oncolítico, vírus da gripe oncolítico ou vírus de RNA oncolítico (por exemplo, reovírus oncolítico, Vírus da Doença de

Newcastle oncolítico (NDV), vírus do sarampo oncolítico ou vírus da estomatite vesicular oncolítica (VSV)).

[00492] Outras terapias de combinação, tratamento e/ou agentes exemplares incluem agentes antialérgicos, antieméticos, analgésicos e terapias adjuvantes. Em algumas modalidades, o agente adicional inclui agentes citoprotetores, como neuroprotetores, eliminadores de radicais livres, cardioprotetores, neutralizadores de extravasamento de antraciclina e nutrientes.

[00493] Em algumas modalidades, um anticorpo usado como um agente adicional é conjugado ou de outra maneira ligado a um agente terapêutico, por exemplo, um agente quimioterapêutico (por exemplo, Cytosan, fludarabina, inibidor de histona desacetilase, agente desmetilante, vacina peptídica, antibiótico antitumoral, inibidor de tirosina cinase, agente de alquilação, agente antimicrotúbulo ou antimetabólico), agente antialérgico, agente antináusea (ou antiemético), analgésico ou agente citoprotetor aqui descrito. Em algumas modalidades, o agente adicional é um conjugado anticorpo-fármaco.

[00494] Em algumas modalidades, o agente adicional pode modular, inibir ou estimular fatores particulares nos níveis de DNA, RNA ou proteína, para realçar ou reforçar a eficácia das moléculas de ligação (por exemplo, moléculas de ligação ao BCMA), receptores recombinantes, células e/ou composições aqui fornecidos. Em algumas modalidades, o agente adicional pode modular os fatores no nível de ácido nucleico, por exemplo, DNA ou RNA, dentro das células administradas, por exemplo, células modificadas para expressar receptores recombinantes, por exemplo, CAR. Em algumas modalidades, um ácido nucleico inibidor, por exemplo, um ácido nucleico inibidor, por exemplo, um dsRNA, por exemplo, um siRNA ou shRNA, ou uma repetição palindrômica curta interespaçada regularmente agrupada (CRISPR), um ativador de transcrição como

nuclease efetora (TALEN), ou uma endonuclease de ligador de zinco (ZFN), pode ser usada para inibir a expressão de uma molécula inibidora na célula modificada, por exemplo, célula de expressão de CAR. Em algumas modalidades, o inibidor é um shRNA. Em algumas modalidades, a molécula inibidora é inibida dentro da célula modificada, por exemplo, célula de expressão de CAR. Em algumas modalidades, uma molécula de ácido nucleico que codifica uma molécula de dsRNA que inibe a expressão da molécula que modula ou regula, por exemplo, inibe, a função das células T está operacionalmente ligada a um promotor, por exemplo, um promotor derivado de H1 ou U6 de modo que a molécula de dsRNA que inibe a expressão da molécula inibidora seja expressa dentro da célula modificada, por exemplo, célula de expressão de CAR. Veja, por exemplo, Brummelkamp TR, et al. (2002) Science 296: 550-553; Miyagishi M, et al. (2002) Nat. Biotechnol. 19: 497-500.

[00495] Em algumas modalidades, o agente adicional é capaz de interromper o gene que codifica uma molécula inibidora, como quaisquer inibidores de ponto de checagem imune aqui descritos. Em algumas modalidades, a ruptura é por deleção, por exemplo, deleção de um gene, éxon ou região inteiro e/ou substituição com uma sequência exógena e/ou por mutação, por exemplo, mutação da fase de leitura ou de sentido incorreto, dentro do gene, tipicamente dentro um éxon do gene. Em algumas modalidades, a ruptura resulta em um códon de interrupção prematura sendo incorporado no gene, de modo que a molécula inibidora não seja expressa ou não seja expressa de uma forma que seja capaz de expressa na superfície das células e/ou capaz de mediar a sinalização da célula. A ruptura geralmente é realizada no nível do DNA. A ruptura geralmente é permanente, irreversível ou não transitória.

[00496] Em alguns aspectos, a ruptura é realizada pela edição de

genes, como o uso de uma proteína de ligação ao DNA ou ácido nucleico de ligação ao DNA, que se liga especificamente a ou hibridiza para o gene em uma região direcionada para ruptura. Em alguns aspectos, a proteína ou ácido nucleico é acoplado ou complexado com uma nuclease, como em uma proteína quimérica ou de fusão. Por exemplo, em algumas modalidades, a ruptura é realizada usando uma fusão que compreendendo uma proteína de direcionamento de DNA e uma nuclease, como uma Nuclease de Ligador de Zinco (ZFN) ou nuclease efetora de TAL (TALEN) ou uma nuclease guiada por RNA, como um sistema de ácido nucleico palindrômico curto interestreadado regularmente agrupado (CRISPR)-Cas, como o sistema CRISPR-Cas9, específico para o gene que está sendo rompido. Em algumas modalidades, os métodos de produzir ou gerar células geneticamente modificadas, por exemplo, células de expressão de CAR, incluem a introdução em uma população de moléculas de ácido nucleico de células que codificam um receptor de antígeno geneticamente modificado (por exemplo, CAR) e moléculas de ácido nucleico que codificam um agente que direciona a uma molécula inibidora que é uma nuclease de edição de genes, como uma fusão de uma proteína de direcionamento de DNA e uma nuclease como uma ZFN ou uma TALEN, ou uma nuclease guiada por RNA como do sistema CRISPR-Cas9, específico para uma molécula inibidora.

[00497] Qualquer um dos agentes adicionais aqui descritos pode ser preparado e administrado como terapia de combinação com a molécula de ligação ao BCMA (por exemplo, anticorpo), imunoconjugado, receptor recombinante (por exemplo, receptor de antígeno quimérico) e/ou células modificadas que expressam as referidas moléculas (por exemplo, receptor recombinante) aqui descritas, como em composições farmacêuticas compreendendo um ou mais agentes da terapia de combinação e um transportador

farmaceuticamente aceitável, como qualquer aqui descrito. Em algumas modalidades, a molécula de ligação ao BCMA (por exemplo, anticorpo), imunoconjugado, receptor recombinante (por exemplo, receptor de antígeno quimérico), células modificadas que expressam as referidas moléculas (por exemplo, receptor recombinante), pluralidade de células modificadas que expressam as referidas moléculas (por exemplo, receptor recombinante) podem ser administrados simultaneamente, concorrentemente ou sequencialmente, em qualquer ordem com os agentes adicionais, terapia ou tratamento, em que esta administração fornece níveis terapeuticamente eficazes para cada um dos agentes no corpo do indivíduo. Em algumas modalidades, o agente adicional pode ser coadministrado com as moléculas de ligação (por exemplo, moléculas de ligação ao BCMA), receptores recombinantes, células e/ou composições aqui descritos, por exemplo, como parte da mesma composição farmacêutica ou usando o mesmo método de liberação. Em algumas modalidades, o agente adicional é incubado com a célula modificada, por exemplo, células de expressão de CAR, antes da administração das células.

[00498] Em alguns exemplos, os um ou mais agentes adicionais são administrados subsequentemente ou antes da administração das moléculas de ligação (por exemplo, moléculas de ligação ao BCMA), receptores recombinantes, células e/ou composições aqui descritas, separados por um período de tempo selecionado. Em alguns exemplos, o período de tempo é de 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, uma semana, duas semanas, 3 semanas, 1 mês, 2 meses ou 3 meses. Em alguns exemplos, os um ou mais agentes adicionais são administrados várias vezes e/ou as moléculas de ligação (por exemplo, moléculas de ligação ao BCMA), receptores recombinantes, células e/ou composições aqui descritos, são administrados várias

vezes. Por exemplo, em algumas modalidades, o agente adicional é administrado antes das moléculas de ligação (por exemplo, moléculas de ligação ao BCMA), receptores recombinantes, células e/ou composições descritas aqui, por exemplo, duas semanas, 12 dias, 10 dias, 8 dias, uma semana, 6 dias, 5 dias, 4 dias, 3 dias, 2 dias ou 1 dia antes da administração. Por exemplo, em algumas modalidades, o agente adicional é administrado após as moléculas de ligação (por exemplo, moléculas de ligação ao BCMA), receptores recombinantes, células e/ou composições descritas aqui, por exemplo, duas semanas, 12 dias, 10 dias, 8 dias, uma semana, 6 dias, 5 dias, 4 dias, 3 dias, 2 dias ou 1 dia após a administração.

[00499] A dose do agente adicional pode ser qualquer quantidade terapeuticamente eficaz, por exemplo, qualquer quantidade de dose aqui descrita, e a dosagem apropriada do agente adicional pode depender do tipo de doença a ser tratada, do tipo, dose e/ou frequência da molécula de ligação, receptor recombinante, célula e/ou composição administrada, a gravidade, e o curso da doença, se a molécula de ligação, receptor recombinante, célula e/ou composição for administrado para fins preventivos ou terapêuticos, terapia anterior, história clínica do paciente e resposta à molécula de ligação, receptor recombinante, célula e/ou composição, e o critério do médico assistente. A molécula de ligação, receptor recombinante, célula e/ou composição e/ou o agente e/ou terapia adicional podem ser administrados ao paciente ao mesmo tempo, repetidos ou administrados ao longo de uma série de tratamentos.

C. Métodos de Diagnóstico e Detecção

[00500] Também são fornecidos métodos envolvendo o uso das moléculas de ligação fornecidas, por exemplo, anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno, na detecção de BCMA, por exemplo, em métodos de diagnóstico e/ou prognóstico em associação

a uma doença ou condição de expressão ao BCMA. Os métodos em algumas modalidades incluem incubar uma amostra biológica com o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno e/ou administrar o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno a um indivíduo. Em certas modalidades, uma amostra biológica inclui uma célula ou tecido, como tumor ou tecido cancerígeno. Em certas modalidades, o contato está sob condições permissivas para a ligação do anticorpo anti-BCMA ao BCMA e detecção se um complexo é formado entre o anticorpo anti-BCMA, e o BCMA. Um tal método pode ser um método *in vitro* ou *in vivo*. Em uma modalidade, um anticorpo anti-BCMA (por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno) é usado para selecionar indivíduos elegíveis para terapia com um anticorpo anti-BCMA (por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno) ou receptor recombinante, por exemplo, onde o BCMA é um biomarcador para a seleção de pacientes.

[00501] Em algumas modalidades, uma amostra, como uma célula, amostra de tecido, lisado, composição ou outra amostra derivada, é contatada com o anticorpo anti-BCMA (por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno), e ligação ou formação de um complexo entre o anticorpo, e a amostra (por exemplo, BCMA na amostra) é determinada ou detectada. Quando a ligação na amostra de teste é demonstrada ou detectada em comparação a uma célula de referência do mesmo tipo de tecido, isto pode indicar a presença de uma doença ou condição associada. Em algumas modalidades, a amostra é de tecidos humanos.

[00502] Vários métodos conhecidos na técnica para detectar ligação específica anticorpo-antígeno podem ser utilizados. Imunoensaios exemplares incluem imunoensaio de polarização de fluorescência (FPIA), imunoensaio de fluorescência (FIA), imunoensaio de enzima (EIA), imunoensaio de inibição nefelométrica (NIA), ensaio

imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) e radioimunoensaio (RIA). Uma porção indicadora, ou grupo de marcadores, pode ser anexada aos anticorpos em questão e é selecionada de modo a atender às necessidades de vários usos do método que são frequentemente ditados pela disponibilidade de equipamento de ensaio e procedimentos de imunoensaio compatíveis. Marcadores exemplares incluem radionuclídeos (por exemplo, ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S , ^3H ou ^{32}P), enzimas (por exemplo, fosfatase alcalina, peroxidase de rábano silvestre, luciferase ou β -galactosidase), porções ou proteínas fluorescentes (por exemplo, fluoresceína, rodamina, ficoeritrina, GFP ou BFP) ou porções luminescentes (por exemplo, nanopartículas QdotTM fornecidas pela Quantum Dot Corporation, Palo Alto, Calif.). As técnicas gerais a serem usadas na realização dos vários imunoensaios mencionados acima são conhecidas por aqueles versados na técnica.

[00503] Para fins de diagnóstico, os anticorpos (por exemplo, fragmentos de ligação ao antígeno) podem ser marcados com uma porção detectável incluindo, porém, não limitados a, radioisótopos, marcadores fluorescentes e vários marcadores de enzima-substrato conhecidos na técnica. Os métodos de conjugação de marcadores a um anticorpo são conhecidos na técnica.

[00504] Em algumas modalidades, os anticorpos (por exemplo, fragmentos de ligação ao antígeno) não precisam ser marcados, e a presença dos mesmos pode ser detectada usando um anticorpo marcado que se liga aos anticorpos.

[00505] Os anticorpos fornecidos (por exemplo, fragmentos de ligação ao antígeno) em algumas modalidades podem ser empregados em qualquer método de ensaio conhecido, como ensaios de ligação competitiva, ensaios em sanduíche diretos e indiretos e ensaios de imunoprecipitação. Zola, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, pp. 147-158 (CRC Press, Inc. 1987).

[00506] Os anticorpos (por exemplo, fragmentos de ligação ao antígeno) e polipeptídeos também podem ser usados para ensaios diagnósticos *in vivo*, como imageamento *in vivo*. Geralmente, o anticorpo é marcado com um radionuclídeo (como ^{111}In , ^{99}Tc , ^{14}C , ^{131}I , ^{125}I ou ^3H), de modo que as células ou tecidos de interesse possam ser localizados *in vivo* após a administração a um indivíduo.

[00507] O anticorpo (por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno) também pode ser usado como reagente de manchamento na patologia, por exemplo, usando técnicas conhecidas.

III. ARTIGOS DE OU KITS DE FABRICAÇÃO

[00508] Também são fornecidos artigos de fabricação ou kit contendo as moléculas de ligação fornecidas (por exemplo, anticorpos), receptores recombinantes (por exemplo, CARs), células geneticamente modificadas e/ou composições que compreende as mesmas. Os artigos de fabricação podem incluir um recipiente e um rótulo ou encarte da embalagem em ou associados ao recipiente. Recipientes adequados incluem, por exemplo, garrafas, frascos, seringas, tubos de ensaio, sacos de solução IV, etc. Os recipientes podem ser formados a partir de uma variedade de materiais, como vidro ou plástico. Em algumas modalidades, o recipiente tem uma porta de acesso estéril. Recipientes exemplares incluem sacos de solução intravenosa, frascos, incluindo aqueles com tampões perfuráveis por uma agulha para injeção. O artigo de fabricação ou kit pode ainda incluir um encarte da embalagem indicando que as composições podem ser usadas para tratar uma condição particular, tal como uma condição aqui descrita (por exemplo, mieloma múltiplo). Alternativamente, ou adicionalmente, o artigo de fabricação ou kit pode incluir ainda outro ou o mesmo recipiente que compreende um tampão farmacologicamente aceitável. Pode ainda incluir outros materiais, como outros tampões, diluentes, filtros, agulhas e/ou seringas.

[00509] O rótulo ou encarte da embalagem pode indicar que a composição é usada para tratar a doença, distúrbio ou condição de expressão de BCMA ou associado ao BCMA, em um indivíduo. O rótulo ou um encarte da embalagem que se encontra no recipiente ou associado a ele pode indicar instruções para a reconstituição e/ou uso da formulação. O rótulo ou o encarte da embalagem pode indicar ainda que a formulação é útil ou destinada a modos de administração subcutânea, intravenosa ou outros para tratamento ou prevenção de uma doença, distúrbio ou condição de expressão de BCMA ou associado ao BCMA em um indivíduo.

[00510] O recipiente em algumas modalidades contém uma composição que é por si só ou combinada com outra composição eficaz para o tratamento, prevenção e/ou diagnóstico da condição. O artigo de fabricação ou kit pode incluir (a) um primeiro recipiente com uma composição nele contida (isto é, primeiro medicamento), em que a composição inclui o anticorpo (por exemplo, anticorpo anti-BCMA) ou seu fragmento de ligação ao antígeno ou receptor recombinante (por exemplo, CAR); e (b) um segundo recipiente com uma composição nele contida (isto é, segundo medicamento), em que a composição inclui um agente adicional, como um agente citotóxico ou terapêutico, e cujo artigo ou kit compreende ainda instruções no rótulo ou no encarte da embalagem para tratar o indivíduo com o segundo medicamento, em uma quantidade eficaz.

IV. DEFINIÇÕES

[00511] Quando aqui usado, a referência a uma "forma correspondente" de um anticorpo significa que, ao comparar uma propriedade ou atividade de dois anticorpos, a propriedade é comparada usando a mesma forma do anticorpo. Por exemplo, se for declarado que um anticorpo tem uma atividade maior em comparação à atividade da forma correspondente de um primeiro anticorpo, isto

significa que uma forma particular, como um scFv deste anticorpo, tem uma atividade maior em comparação à forma de scFv do primeiro anticorpo.

[00512] "Funções efetoras" se referem às atividades biológicas atribuíveis à região de Fc de um anticorpo, que variam com o isotipo do anticorpo. Exemplos de funções efetoras de anticorpos incluem: ligação a C1q e citotoxicidade dependente do complemento (CDC); ligação ao receptor de Fc; citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (ADCC); fagocitose; subregulação de receptores de superfície celular (por exemplo, receptor de células B); e ativação de células B.

[00513] O termo "região de Fc" aqui é usado para definir uma região de C-terminal de uma cadeia pesada de imunoglobulina que contém pelo menos uma porção da região constante. O termo inclui regiões de Fc de sequência nativa e regiões de Fc variantes. Em uma modalidade, uma região de Fc de cadeia pesada de IgG humana se estende de Cys226, ou de Pro230, ao carboxi-terminal da cadeia pesada. No entanto, a lisina C-terminal (Lys447) da região de Fc pode ou não estar presente. A menos que especificado de outra forma aqui, a numeração de resíduos de aminoácidos na região de Fc ou região constante está de acordo com o sistema de numeração da EU, também chamado de índice de EU, como descrito em Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991.

[00514] Os termos "anticorpo de tamanho natural", "anticorpo intacto" e "anticorpo inteiro" são usados aqui alternadamente para se referir a um anticorpo que tem uma estrutura substancialmente semelhante a uma estrutura de anticorpo nativa ou que tem cadeias pesadas que contêm uma região de Fc conforme aqui definido.

[00515] Um anticorpo "isolado" é aquele que foi separado de um

componente de seu ambiente natural. Em algumas modalidades, um anticorpo é purificado com pureza superior a 95% ou 99%, conforme determinado por, por exemplo, eletroforético (por exemplo, SDS-PAGE, foco isoeletrico (IEF), eletroforese capilar) ou cromatográfico (por exemplo, troca iônica ou HPLC de fase reversa). Para revisão de métodos para avaliação da pureza do anticorpo, veja, por exemplo, Flatman *et al.*, J. Chromatogr. B 848: 79-87 (2007).

[00516] Um ácido nucleico "isolado" refere-se a uma molécula de ácido nucleico que foi separada de um componente do seu ambiente natural. Um ácido nucleico isolado inclui uma molécula de ácido nucleico contida em células que normalmente contêm a molécula de ácido nucleico, mas a molécula de ácido nucleico está presente de forma extracromossômica ou em um local cromossômico diferente da sua localização cromossômica natural.

[00517] "Ácido nucleico isolado que codifica um anticorpo anti-BCMA" refere-se as uma ou mais moléculas de ácido nucleico que codificam cadeias pesadas e leves de anticorpo (ou seus fragmentos), incluindo tal(ais) molécula(s) de ácido nucleico em um único vetor ou vetores separados, e tal(ais) molécula(s) de ácido nucleico presente(s) em um ou mais locais em uma célula hospedeira.

[00518] Os termos "célula hospedeira", "linhagem celular hospedeira" e "cultura de células hospedeiras" são usados alternadamente e se referem às células nas quais o ácido nucleico exógeno foi introduzido, incluindo a progênie de tais células. As células hospedeiras incluem "transformantes" e "células transformadas", que incluem a célula transformada primária, e a progênie delas derivadas, sem levar em consideração o número de passagens. A progênie pode não ser completamente idêntica no teor de ácido nucleico a uma célula-mãe, porém, pode conter mutações. A progênie mutante que tem a mesma função ou atividade biológica como rastreada ou

selecionada para a célula originalmente transformada está incluída aqui.

[00519] Quando aqui usado, "percentual (%)" de identidade de sequência de aminoácidos" e "percentual de identidade" e "identidade de sequência" quando usadas em relação a uma sequência de aminoácidos (sequência de polipeptídeo de referência) é definida como a porcentagem de resíduos de aminoácidos em uma sequência candidata (por exemplo, o anticorpo ou fragmento em questão) que são idênticos aos resíduos de aminoácidos na sequência de polipeptídeo de referência, após alinhar as sequências e introduzir intervalos, se necessário, para atingir o percentual de identidade de sequência máxima, e sem considerar quaisquer substituições conservadoras como parte da identidade da sequência. O alinhamento para fins de determinação do percentual de identidade de sequência de aminoácidos pode ser atingido de várias maneiras dentro da experiência na técnica, por exemplo, usando o software de computador disponível ao público, como o software BLAST, BLAST-2, ALIGN ou Megalign (DNASTAR). Aqueles versados na técnica podem determinar os parâmetros apropriados para o alinhamento de sequências, incluindo quaisquer algoritmos necessários para atingir o alinhamento máximo ao longo de todo o comprimento das sequências a ser comparadas.

[00520] Uma substituição de aminoácidos pode incluir a substituição de um aminoácido em um polipeptídeo por outro aminoácido. As substituições de aminoácidos podem ser introduzidas em uma molécula de ligação, por exemplo, anticorpo, de interesse e os produtos rastreados quanto a uma atividade desejada, por exemplo, ligação ao antígeno retida/melhorada, imunogenicidade reduzida ou ADCC ou CDC melhorado.

[00521] Os aminoácidos geralmente podem ser agrupados de

acordo com as seguintes propriedades comuns da cadeia lateral:

- (1) hidrofóbico: Norleucina, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- (2) hidrofílico neutro: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- (3) ácido: Asp, Glu;
- (4) básico: His, Lys, Arg;
- (5) resíduos que influenciam a orientação da cadeia: Gly, Pro;
- (6) aromático: Trp, Tyr, Phe.

[00522] As substituições de aminoácidos não conservadoras envolverão a troca de um membro de uma dessas classes por outra classe.

[00523] O termo "vetor", quando aqui usado, refere-se a uma molécula de ácido nucleico capaz de propagar outro ácido nucleico ao qual está ligado. O termo inclui o vetor como uma estrutura de ácido nucleico autorreplicante, bem como o vetor incorporado no genoma de uma célula hospedeira na qual foi introduzido. Certos vetores são capazes de direcionar a expressão de ácidos nucleicos aos quais eles estão operacionalmente ligados. Tais vetores são referidos aqui como "vetores de expressão".

[00524] O termo "encarte da embalagem" é usado para se referir às instruções normalmente incluídas em embalagens comerciais de produtos terapêuticos, que contêm informações sobre as indicações, uso, dosagem, administração, terapia de combinação, contraindicações e/ou avisos sobre o uso de tais produtos terapêuticos.

[00525] Quando aqui usado, as formas singulares "um", "uma" e "a/o" incluem referentes plurais, a menos que o contexto indique claramente o contrário. Por exemplo, "um" ou "uma" significa "pelo menos um" ou "um ou mais". Entende-se que aspectos, modalidades e variações aqui descritos incluem "compreendendo", "consistindo"

e/ou "consistindo essencialmente em" aspectos, modalidades e variações.

[00526] Ao longo desta descrição, vários aspectos do assunto reivindicado são apresentados em um formato de faixa. Deve-se entender que a descrição no formato de faixa é meramente por conveniência e brevidade e não deve ser interpretada como uma limitação inflexível no escopo do assunto reivindicado. Por conseguinte, a descrição de uma faixa deve ser considerada como tendo descrito especificamente todos as subfaixas possíveis, bem como valores numéricos individuais dentro desta faixa. Por exemplo, onde uma faixa de valores é fornecida, entende-se que cada valor intermediário, entre o limite superior e inferior desta faixa e qualquer outro valor declarado ou interveniente nesta faixa declarada, é abrangido pelo assunto reivindicado. Os limites superior e inferior destas faixas menores podem ser incluídos independentemente nas faixas menores, e também estão abrangidos dentro do assunto reivindicado, indivíduos a qualquer limite especificamente excluído na faixa indicada. Onde a faixa declarado inclui um ou ambos os limites, as faixas excluindo um ou ambos os limites incluídos também são incluídas no assunto reivindicado. Isso se aplica independentemente da amplitude da faixa.

[00527] O termo "cerca de", quando aqui usado, refere-se à faixa de erro usual para o respectivo valor facilmente conhecido pela pessoa versada neste campo técnico. A referência a "cerca de" um valor ou parâmetro aqui inclui (e descreve) modalidades que são direcionadas a este valor ou parâmetro per se. Por exemplo, a descrição referente a "cerca de X" inclui a descrição de "X".

[00528] Quando aqui usado, uma "composição" refere-se a qualquer mistura de dois ou mais produtos, substâncias ou compostos, incluindo células. Pode ser uma solução, uma suspensão, líquido, pó,

uma pasta, aquosa, não aquosa ou qualquer combinação dos mesmos.

[00529] Quando aqui usado, uma declaração de que uma célula ou população de células é "positiva" para um marcador particular refere-se à presença detectável na célula ou dentro de um marcador particular, normalmente um marcador de superfície. Quando se refere a um marcador de superfície, o termo refere-se à presença de expressão da superfície quando detectada por citometria de fluxo, por exemplo, pelo manchamento com um anticorpo que se liga especificamente ao marcador e pela detecção do referido anticorpo, em que o manchamento é detectável por citometria de fluxo em um nível substancialmente acima do manchamento detectado realizando o mesmo procedimento com um controle pareado por isotipo sob condições de outra maneira idênticas e/ou em um nível substancialmente semelhante ao da célula que se sabe ser positiva para o marcador e/ou em um nível substancialmente mais alto do que para uma célula que se sabe ser negativa para o marcador.

[00530] Quando aqui usado, uma declaração de que uma célula ou população de células é "negativa" para um marcador particular refere-se à ausência de presença detectável substancial sobre ou na célula de um marcador particular, normalmente um marcador de superfície. Quando se refere a um marcador de superfície, o termo refere-se à ausência de expressão da superfície quando detectada por citometria de fluxo, por exemplo, pelo manchamento com um anticorpo que se liga especificamente ao marcador e pela detecção do referido anticorpo, em que o manchamento não é detectado por citometria de fluxo em um nível substancialmente acima do manchamento detectado realizando o mesmo procedimento com um controle pareado por isotipo sob condições de outra maneira idênticas, e/ou em um nível substancialmente mais baixo do que o da célula que se sabe ser positiva para o

marcador e/ou em um nível substancialmente similar em comparação ao de uma célula que se sabe ser negativa para o marcador.

[00531] A menos que definido de outra forma, todos os termos da técnica, notações e outros termos ou terminologia técnica e científica usados aqui têm o mesmo significado que é comumente entendido por alguém versado na técnica a que o assunto reivindicado pertence. Em alguns casos, os termos com significados comumente entendidos são aqui definidos para maior clareza e/ou para referência rápida, e a inclusão de tais definições aqui não devem necessariamente ser interpretadas para representar uma diferença substancial em relação ao que geralmente é entendido na técnica.

IV. MODALIDADES EXEMPLARES

[00532] Entre as modalidades aqui fornecidas estão:

1. Um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, em que o referido anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada (V_H) que compreende:

uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (CDR-H3) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 7-11, 149-157, 279-287 e 376-378; ou

uma CDR-H3 contida na sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada (V_H) selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533.

2. Um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, em que o referido anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região V_H tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533.

3. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno da modalidade 2, em que a região V_H compreende uma CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácidos X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (SEQ ID N^o: 355), em que X₁ é A, D, E, G, L, V ou W; X₂ é A, D, G, L, P, Q ou S; X₃ é A, D, G, L ou Y; X₄ é D, G, P, R, S, V, Y ou nulo; X₅ é D, I, P, S, T, Y ou nulo; X₆ é A, G, I, S, T, V, Y ou nulo; X₇ é A, D, E, F, L, P, S, Y ou nulo; X₈ é P, Q, T, Y ou nulo; X₉ é D, G, R, Y ou nulo; X₁₀ é A, F, Y ou nulo; X₁₁ é D, F ou nulo; X₁₂ é F ou nulo; X₁₃ é D, T ou Y; e X₁₄ é I, L, N, V ou Y.

4. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno da modalidade 2 ou modalidade 3, em que a região V_H compreende:

uma CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 7-11, 149-157, 279-287 e 376-378; ou

uma CDR-H3 contida na sequência de aminoácidos de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533.

5. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma dentre as modalidades 1-4, em que a região V_H compreende:

uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1) que compreende a sequência de aminoácidos X₁X₂X₃MX₄ (SEQ ID N^o: 353) X₁ é D ou S; X₂ é Y ou S; X₃ é A, G, W, ou Y; e X₄ é H, Q, ou S; e/ou

uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 2 (CDR-H2) que compreende a sequência de aminoácidos X₁IX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁YX₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇ (SEQ ID N^o: 354), em que X₁ é F, G, H, V, W ou Y; X₂ é N, R, S ou V; X₃ é P, Q, S, V, W ou Y; X₄ é K ou nulo; X₅ é A ou nulo; X₆ é D, G, N, S, ou Y; X₇ é G ou S; X₈ é G ou S; X₉ é E, G, N, T ou S; X₁₀ é I, K, ou T; X₁₁ é

E, G, N ou Y; X₁₂ é A ou V; X₁₃ é A, D ou Q; X₁₄ é K ou S; X₁₅ é F ou V; X₁₆ é K ou Q; e X₁₇ é E ou G.

6. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma dentre as modalidades 1-5, em que a região V_H compreende:

uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 1-3 e 140-144; e/ou

uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 2 (CDR-H2) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 4-6, 145-148 e 372-374.

7. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma dentre as modalidades 1-6, em que a região V_H compreende:

uma CDR-H1 contida na sequência de aminoácidos de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533; e/ou

uma CDR-H2 contida na sequência de aminoácidos de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533.

8. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo da modalidade 7, em que:

a CDR-H1 compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 1-3, 141, 143 e 144 ou uma CDR-H1 contida na sequência de aminoácidos de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-113, 115, 248, 252-256 e 518-522;

a CDR-H2 compreende a sequência de aminoácidos

selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 4-6, 145, 147, 148 e 372 ou uma CDR-H2 contida na sequência de aminoácidos de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-113, 115, 248, 252-256 e 518-522; e/ou

a CDR-H3 compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 7-10, 149, 153-157 e 376 ou uma CDR-H3 contida na sequência de aminoácidos de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-113, 115, 248, 252-256 e 518-522.

9. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo da modalidade 7 ou modalidade 8, em que:

a CDR-H1 compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^o: 1 ou uma CDR-H1 contida na sequência de aminoácidos de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 115 e 256;

a CDR-H2 compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^o: 5 ou uma CDR-H2 contida na sequência de aminoácidos de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 115 e 256; e/ou

a CDR-H3 compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 10 e 157 ou uma CDR-H3 contida na sequência de aminoácidos de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 115 e 256.

10. Um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende uma região variável de cadeia pesada (V_H) que compreende uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1), CDR-H2 e CDR-H3, em que:

a CDR-H1 compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 1-3 e 140-144 ou uma CDR-H1 contida na sequência de aminoácidos de região

V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533;

a CDR-H2 compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 4-6, 145-148 e 372-374 ou uma CDR-H2 contida na sequência de aminoácidos de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533; e/ou

a CDR-H3 compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 7-11, 149-157, 279-287 e 376-378 ou uma CDR-H3 contida na sequência de aminoácidos de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533.

11. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo da modalidade 10, em que:

a CDR-H1 compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 1-3, 141, 143 e 144 ou uma CDR-H1 contida na sequência de aminoácidos de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-113, 115, 248, 252-256 e 518-522;

a CDR-H2 compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 4-6, 145, 147, 148 e 372 ou uma CDR-H2 contida na sequência de aminoácidos de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-113, 115, 248, 252-256 e 518-522; e/ou

a CDR-H3 compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 7-10, 149, 153-157 e 376 ou uma CDR-H3 contida na sequência de aminoácidos de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-113, 115, 248, 252-256 e 518-522.

12. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do

mesmo da modalidade 10 ou modalidade 11, em que:

a CDR-H1 compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID Nº: 1 ou uma CDR-H1 contida na sequência de aminoácidos de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID Nºs: 115 e 256;

a CDR-H2 compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID Nº: 5 ou uma CDR-H2 contida na sequência de aminoácidos de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID Nºs: 115 e 256; e/ou

a CDR-H3 compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID Nºs: 10 e 157 ou uma CDR-H3 contida na sequência de aminoácidos de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID Nºs: 115 e 256.

13. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma dentre as modalidades 1-10, que compreende uma região V_H que compreende uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, selecionada a partir de:

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID Nºs: 1, 4, e 7, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID Nºs: 2, 5, e 8, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID Nºs: 2, 5, e 9, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID Nºs: 2, 5, e 10, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID Nºs: 3, 6, e 11, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID Nºs: 140, 145, e 149, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 141, 145, e 149, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 141, 145, e 150, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 142, 146, e 151, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 152, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 143, 147, e 153, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 144, 148, e 154, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 3, 6, e 155, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 156, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 157, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 2, 6, e 376, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 3, 372, e 376, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 3, 6, e 376, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 3, 6, e 377, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 2, 373, e 152, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 378, respectivamente; ou

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 2, 374, e 9, respectivamente.

14. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno da modalidade 13, em que as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, são selecionada a partir de:

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 1, 4, e 7, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 8, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 9, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 10, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a

sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 141, 145, e 149, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 143, 147, e 153, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 144, 148, e 154, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 3, 6, e 155, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 156, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 157, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 2, 6, e 376, respectivamente;

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 3, 372, e 376, respectivamente; ou

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de e SEQ ID N^{os}: 3, 6, e 376, respectivamente;

15. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno da modalidade 13, em que as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, são selecionada a partir de:

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a

sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 10, respectivamente;
ou

uma CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de e SEQ ID N^{os}: 2, 5, e 157, respectivamente;

16. Um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, em que o referido anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região V_H que compreende uma CDR-H1, uma CDR-H2 e uma CDR-H3, respectivamente, compreendendo a sequência de aminoácidos de uma CDR-H1, uma CDR-H2, e uma CDR-H3 contidas na sequência de aminoácidos de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533.

17. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo da modalidade 16, em que a CDR-H1, a CDR-H2, e a CDR-H3, respectivamente, compreendem a sequência de aminoácidos de uma CDR-H1, uma CDR-H2, e uma CDR-H3 contidas na sequência de aminoácidos de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-113, 115, 248, 252-256 e 518-522.

18. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo da modalidade 16 ou modalidade 17, em que a CDR-H1, a CDR-H2, e a CDR-H3, respectivamente, compreendem a sequência de aminoácidos de uma CDR-H1, uma CDR-H2, e uma CDR-H3 contidas na sequência de aminoácidos de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 115 e 256.

19. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma dentre as modalidades 1-16, em que a região V_H compreendendo uma região de estrutura 1 (FR1), uma FR2, FR3 e/ou uma FR4 tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência, respectivamente, para

uma FR1, FR2, FR3, e/ou FR4 contida(s) na sequência de aminoácidos de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533.

20. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma dentre as modalidades 1-19, em que a região V_H compreende uma FR1, uma FR2, uma FR3, e/ou uma FR4, selecionada(s) a partir de:

uma FR1 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 59-63, 195-203 e 434-439;

a FR2 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 64-66 e 204-209;

uma FR3 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 67-69, 210-216, 441 e 443; e/ou

uma FR4 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 70-71, 217-220, 444 e 445.

21. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma dentre as modalidades 1-16, em que a região V_H compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533.

22. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo da modalidade 21, em que a região V_H compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-113, 115, 248, 252-256 e 518-522.

23. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo da modalidade 21 ou modalidade 22, em que a região V_H compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de

qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 115 e 256.

24. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma dentre as modalidades 1-21, em que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno não compreende uma região variável de cadeia leve (V_L), não compreende uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve (CDR-L1), CDR-L2, e/ou CDR-L3, e/ou é um anticorpo de domínio único (sdAb) que compreende apenas a região V_H .

25. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma dentre as modalidades 1-24, em que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é um sdAb que compreende apenas a região V_H .

26. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma dentre as modalidades 1-21, em que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno também compreende uma região V_L .

27. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno da modalidade 26, em que a região V_L tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557.

28. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno da modalidade 26 ou modalidade 27, em que a região V_L compreende uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 3 (CDR-L3) compreendendo a sequência de aminoácidos $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$, (SEQ ID N^o: 358), em que X_1 é A, C, G, H, I, Q ou S; X_2 é A, Q, S ou V; X_3 é S, W ou Y; X_4 é D, F, G, H ou Y; X_5 é D, G, M, R, S ou T; X_6 é A, G, H, L, R, S, T ou Y; X_7 é L, P, R, S ou nulo; X_8 é D, G, N, R, S, T ou nulo; X_9 é A, G, H, L, P ou nulo; X_{10} é F, S ou nulo; X_{11} é L, P, W ou Y; e X_{12} é S, T ou V.

29. O anticorpo de fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma dentre as modalidades 26-28, em que a região V_L compreende uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 3 (CDR-L3) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 47-58, 184-194, 415-427 e 429-433, ou uma CDR-L3 contida na sequência de aminoácidos de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557.

30. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma dentre as modalidades 26-29, em que a região V_L compreende:

uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1) que compreende a sequência de aminoácidos X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇ (SEQ ID N^o: 356), em que X₁ é G, K, R, S ou T; X₂ é A, G ou S; X₃ é G, N, S ou T; X₄ é G, K, N, Q, R ou S; X₅ é S ou nulo; X₆ é D, N, V ou nulo; X₇ é L, V ou nulo; X₈ é H, S, Y ou nulo; X₉ é S, T ou nulo; X₁₀ é S ou nulo; X₁₁ é D, G, I, N, S ou nulo; X₁₂ é D, E, G, K, I, N ou nulo; X₁₃ é F, G, K, N, R, S, Y ou nulo; X₁₄ é D, K, N, T ou nulo; X₁₅ é A, D, G, L, N, S, T ou Y; X₁₆ é L ou V; X₁₇ é A, H, N, Q ou S; e/ou

uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 2 (CDR-L2) que compreende a sequência de aminoácidos X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇ (SEQ ID N^o: 357), em que X₁ é A, D, E, N, S, V ou W; X₂ é A, D, N, S ou V; X₃ é A, D, H, I, N ou S; X₄ é D, K, N, Q, R ou T; X₅ é L, R ou V; X₆ é A, E, P ou Q; e X₇ é A, D, S ou T.

31. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma dentre as modalidades 26-30, em que a região V_L compreende:

uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1) que compreende a sequência de aminoácidos

selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 26-36, 174-178, 380-392 e 394-398; e/ou

uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 2 (CDR-L2) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 37-46, 179-183, 399-409 e 411-414.

32. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma dentre as modalidades 26-31, em que a região V_L compreende:

uma CDR-L1 contida na sequência de aminoácidos de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557; e/ou

uma CDR-L2 contida na sequência de aminoácidos de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557.

33. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma dentre as modalidades 26-32, em que a região V_L compreende:

uma CDR-L1 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 26-36, 174-178, 380-392 e 394-398;

uma CDR-L2 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 37-46, 179-183, 399-409 e 411-414; e/ou

uma CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 47-58, 184-194, 415-427 e 429-433.

34. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno da modalidade 33, em que a região V_L compreende:

uma CDR-L1 que compreende a sequência de aminoácidos

selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 26-28, 30, 31, 33, 34, 174, 176-178 e 380-382;

uma CDR-L2 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 37-39, 41, 43, 44, 179, 181-183 e 399-401; e/ou

uma CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 47-49, 51, 52, 55, 56, 185, 189-194, 415-418 e 421.

35. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno da modalidade 33 ou modalidade 34, em que a região V_L compreende:

uma CDR-L1 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 33 e 178;

uma CDR-L2 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 43 e 183; e/ou

uma CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 194 e 421.

36. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma dentre as modalidades 26-33, em que a região V_L compreende uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 selecionada a partir de:

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 26, 37, e 47, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 27, 38, e 48, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 28, 39, e 49, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a

sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 29, 40, e 50, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 30, 39, e 51, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 31, 41, e 52, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 32, 42, e 53, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 30, 39, e 54, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 33, 43, e 55, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 34, 44, e 56, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 35, 45, e 57, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 36, 46, e 58, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 174, 179, e 184, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a

sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 174, 179, e 185, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 174, 179, e 186, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 174, 179, e 187, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 175, 180, e 188, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 174, 179, e 189, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 176, 181, e 190, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 177, 182, e 191, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 174, 179, e 192, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 178, 183, e 193, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 178, 183, e 194, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a

sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 30, 399, e 415, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 380, 400, e 416, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 33, 43, e 421, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 381, 401, e 417, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 382, 402, e 418, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 383, 403, e 419, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 384, 39, e 54, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 385, 180, e 58, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 175, 180, e 188, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 386, 404, e 420, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a

sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 387, 405, e 422, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 388, 406, e 423, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 388, 407, e 424, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 389, 408, e 425, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 390, 183, e 193, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 391, 409, e 426, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 392, 40, e 427, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 394, 39, e 429, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 395, 411, e 430, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 396, 412, e 431, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a

sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 396, 412, e 58, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 397, 413, e 432, respectivamente; ou

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 398, 414, e 433, respectivamente.

37. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno da modalidade 36, em que as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 são selecionadas a partir de:

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 26, 37, e 47, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 27, 38, e 48, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 28, 39, e 49, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 29, 40, e 50, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 30, 39, e 51, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 31, 41, e 52, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a

sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 32, 42, e 53, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 30, 39, e 54, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 33, 43, e 55, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 34, 44, e 56, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 35, 45, e 57, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 36, 46, e 58, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 174, 179, e 184, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 174, 179, e 185, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 174, 179, e 186, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 174, 179, e 187, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a

sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 175, 180, e 188, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 174, 179, e 189, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 176, 181, e 190, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 177, 182, e 191, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 174, 179, e 192, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 178, 183, e 193, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 178, 183, e 194, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 30, 399, e 415, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 380, 400, e 416, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 33, 43, e 421, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a

sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 381, 401, e 417, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 382, 402, e 418, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 383, 403, e 419, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 384, 39, e 54, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 385, 180, e 58, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 175, 180, e 188, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 386, 404, e 420, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 387, 405, e 422, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 388, 406, e 423, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 388, 407, e 424, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a

sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 389, 408, e 425, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 390, 183, e 193, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 391, 409, e 426, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 392, 40, e 427, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 394, 39, e 429, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 395, 411, e 430, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 396, 412, e 431, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 396, 412, e 58, respectivamente;

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 397, 413, e 432, respectivamente; ou

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 398, 414, e 433, respectivamente.

38. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno da

modalidade 36 ou modalidade 37, em que as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 são selecionadas a partir de:

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 178, 183, e 194, respectivamente; ou

uma CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID N^{os}: 33, 43, e 421, respectivamente.

39. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma dentre as modalidades 26-36, o referido anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região V_L que compreende uma CDR-L1, uma CDR-L2, e uma CDR-L3, respectivamente, compreendendo a sequência de aminoácidos de uma CDR-L1, uma CDR-L2, e uma CDR-L3 contidas na sequência de aminoácidos de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557.

40. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo da modalidade 39, em que a CDR-L1, a CDR-L2, e a CDR-L3, respectivamente, compreendem a sequência de aminoácidos de uma CDR-L1, uma CDR-L2, e uma CDR-L3 contidas na sequência de aminoácidos de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 e 534-538.

41. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo da modalidade 39 ou modalidade 40, em que a CDR-L1, a CDR-L2, e a CDR-L3, respectivamente, compreendem a sequência de aminoácidos de uma CDR-L1, uma CDR-L2, e uma CDR-L3 contidas na sequência de aminoácidos de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 267 e 536.

42. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma dentre as modalidades 26-39, em que uma região V_L

compreende uma região de estrutura 1 (FR1), uma FR2, FR3 e/ou uma FR4 tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência, respectivamente, para uma FR1, FR2, FR3, e/ou FR4 contida(s) na sequência de aminoácidos de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557.

43. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma dentre as modalidades 26-42, em que a região V_H compreende uma FR1, uma FR2, uma FR3, e/ou uma FR4, selecionada(s) a partir de:

uma FR1 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 72-82, 221-227, 446-459 e 461-466;

uma FR2 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 83-92, 228-232, 467-477 e 479-482;

uma FR3 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 93-101, 233-242, 483-495 e 497-501; e/ou

uma FR4 que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 102-109, 243-246, 502-506 e 508.

44. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma dentre as modalidades 26-43, em que a região V_L compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557.

45. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo da modalidade 44, em que a região V_L compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma

dentre SEQ ID N^{os}: 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 e 534-538.

46. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo da modalidade 44 ou modalidade 45, em que a região V_L compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 267 e 536.

47. Um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende:

uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1), CDR-H2 e CDR-H3, respectivamente, que compreende as sequências de aminoácido de CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas na sequência de aminoácidos de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533; e/ou

uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1), CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente, que compreende as sequências de aminoácido de CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas na sequência de aminoácidos de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557.

48. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo da modalidade 47, em que as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, respectivamente, compreendem as sequências de aminoácido de CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas na sequência de aminoácidos de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-113, 115, 248, 252-256 e 518-522; e/ou

uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1), CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente, que compreende as sequências de aminoácido de CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas na sequência de aminoácidos de região V_L

selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 e 534-538.

49. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo da modalidade 47 ou modalidade 48, em que as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, respectivamente, compreendem as sequências de aminoácido de CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas na sequência de aminoácidos de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 115 e 256; e/ou

uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1), CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente, que compreende as sequências de aminoácido de CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas na sequência de aminoácidos de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 267 e 536.

50. Um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende:

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 116, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 111 e 117, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 118, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 119, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 120, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 121, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 122, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 123, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 112 e 124, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 113 e 125, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 114 e 126, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 115 e 127, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 247 e 257, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 248 e 258, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 249 e 259, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 250 e 260, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 251 e 261, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 252 e 262, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 253 e 263, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 254 e 264, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 255 e 265, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 256 e 266, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 256 e 267, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 518 e 534, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 519 e 535, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 115 e 536, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 520 e 264, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 521 e 537, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 522 e 538, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 523 e 539, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 519 e 540, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 524 e 541, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 525 e 261, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 526 e 542, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 527 e 543, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 528 e 544, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 529 e 545, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 528 e 546, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 522 e 547, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 256 e 548, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 530 e 549, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 531 e 550, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 519 e 552, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 553, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 118, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 533 e 554, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 115 e 555, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 524 e 556, respectivamente; ou

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 519 e 557, respectivamente.

51. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo da modalidade 50, que compreende:

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 116, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 111 e 117, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 118, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 120, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 121, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a

sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 112 e 124, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 113 e 125, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 248 e 258, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 252 e 262, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 253 e 263, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 254 e 264, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 255 e 265, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 256 e 266, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 256 e 267, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 518 e 534, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a

sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 519 e 535, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 115 e 536, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 520 e 264, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 521 e 537, respectivamente; ou

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade a e SEQ ID N^{os}: 522 e 538, respectivamente.

52. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo da modalidade 50 ou modalidade 51, que compreende:

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 256 e 267, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreendem a sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 115 e 536, respectivamente;

53. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno da modalidade 50, que compreende uma sequência de região V_H que é pelo menos a ou cerca de 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% idêntica a uma tal SEQ ID NO e/ou uma sequência de região V_L que é pelo menos a ou cerca de 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% idêntica a uma tal SEQ ID NO.

54. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno da modalidade 50 ou modalidade 53, em que:

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 116, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 111 e 117, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 118, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 119, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 120, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 121, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 122, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 123, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 112 e 124, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 113 e 125, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 114 e 126, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 115 e 127, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 247 e 257, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 248 e 258, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 249 e 259, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 250 e 260, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 251 e 261, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 252 e 262, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 253 e 263, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 254 e 264, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 255 e 265, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 256 e 266, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 256 e 267, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 518 e 534, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 519 e 535, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 115 e 536, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 520 e 264, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 521 e 537, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 522 e 538, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 523 e 539, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 519 e 540, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 524 e 541, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 525 e 261, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 526 e 542, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 527 e 543, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 528 e 544, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 529 e 545, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 528 e 546, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 522 e 547, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 256 e 548, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 530 e 549, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 531 e 550, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 519 e 552, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 553, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 118, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 533 e 554, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 115 e 555, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 524 e 556, respectivamente; ou

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 519 e 557, respectivamente.

55. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo da modalidade 50, que compreende:

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao

antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 116, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 111 e 117, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 118, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 120, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 121, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 112 e 124, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 113 e 125, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 248 e 258, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 252 e 262, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 253 e 263, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao

antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 254 e 264, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 255 e 265, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 256 e 266, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 256 e 267, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 518 e 534, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 519 e 535, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 115 e 536, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 520 e 264, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 521 e 537, respectivamente; ou

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de e SEQ ID N^{os}: 522 e 538, respectivamente.

56. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do

mesmo da modalidade 54 ou modalidade 55, que compreende:

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 256 e 267, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 115 e 536, respectivamente;

57. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma dentre as modalidades 1-54, em que o referido anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno especificamente se liga a uma proteína de BCMA.

58. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno da modalidade 57, em que a proteína de BCMA é uma proteína de BCMA humana, uma proteína de BCMA de camundongo, ou uma proteína de BCMA de primata não humano.

59. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno da modalidade 57, em que a proteína de BCMA é uma proteína de BCMA humana.

60. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de quaisquer dentre as modalidades 1-59, em que o referido anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (CDR-H3) compreendendo a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 7 e 157, ou uma CDR-H3 contida na sequência de aminoácidos de região (V_H) variável de cadeia pesada selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110, 256 e 519, e/ou

uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 3 (CDR-L3) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 47, 51, 194 e

416, ou uma CDR-L3 contida na sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve (V_L) selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116, 120, 267 e 535.

61. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de quaisquer dentre as modalidades 1-60, em que o referido anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno também compreende:

uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 1 e 2, ou uma CDR-H1 contida na sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada (V_H) selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110, 256 e 519, e/ou

uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 26, 30, 178 e 380, ou uma CDR-L1 contida na sequência de aminoácidos de região variável de de cadeia leve (V_L) selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116, 120, 267 e 535;

uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 2 (CDR-H2) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 4 ou 5, ou uma CDR-H2 contida na sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada (V_H) selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110, 256 e 519, e/ou

uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 2 (CDR-L2) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 37, 39, 183 ou 400, ou uma CDR-L2 contida na sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve (V_L) selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116, 120, 267 e 535.

62. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de quaisquer dentre as modalidades 1-61, em que o referido anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região V_H que compreende uma CDR-H1, uma CDR-H2 e uma CDR-H3, respectivamente, que compreendem a sequência de aminoácidos de uma CDR-H1, uma CDR-H2, e uma CDR-H3 contidas na sequência de aminoácidos de região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110, 256 e 519; e/ou uma região V_L que compreende uma CDR-L1, uma CDR-L2, e uma CDR-L3, respectivamente, compreendendo a sequência de aminoácidos de uma CDR-L1, uma CDR-L2, e uma CDR-L3 contidas na sequência de aminoácidos de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116, 120, 267 e 535.

63. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de quaisquer dentre as modalidades 1-62, em que:

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 116, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 120, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 256 e 267, respectivamente; ou

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 519 e 535, respectivamente.

64. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de quaisquer dentre as modalidades 1-59, em que o referido anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região de

determinação de complementaridade de cadeia pesada 3 (CDR-H3) que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID N°: 10, ou uma CDR-H3 contida na sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada (V_H) de SEQ ID N°: 115, e/ou

uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 3 (CDR-L3) que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID N°: 421, ou uma CDR-L3 contida na sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve (V_L) de SEQ ID N°: 536.

65. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de quaisquer dentre as modalidades 1-59 e 64, em que o referido anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno também compreende:

uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1) que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID N°: 2, ou uma CDR-H1 contida na sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada (V_H) de SEQ ID N°: 115 e/ou

uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 33, ou uma CDR-L1 contida na sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve (V_L) selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 536; e/ou

uma região de determinação de complementaridade de cadeia pesada 2 (CDR-H2) que compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID N°: 5, ou uma CDR-H1 contida na sequência de aminoácidos de região variável de cadeia pesada (V_H) de SEQ ID N°: 115 e/ou

uma região de determinação de complementaridade de cadeia leve 2 (CDR-L2) que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 43, ou uma

CDR-L1 contida na sequência de aminoácidos de região variável de cadeia leve (V_L) selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 536.

66. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 1-59 64 e 65, em que o referido anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região V_H que compreende uma CDR-H1, uma CDR-H2 e uma CDR-H3, respectivamente, que compreende a sequência de aminoácidos de uma CDR-H1, uma CDR-H2 e uma CDR-H3 contidas na sequência de aminoácidos da região V_H da SEQ ID N^o: 115; e/ou uma região V_L que compreende uma CDR-L1, uma CDR-L2 e uma CDR-L3, respectivamente, compreendendo a sequência de aminoácidos de uma CDR-L1, uma CDR-L2 e uma CDR-L3 contidas na V_L sequência de aminoácidos da região da SEQ ID N^o: 536.

67. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 1-59 e 64, em que as regiões V_H e V_L do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos das SEQ ID N^{os}: 115 e 536, respectivamente.

68. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 1-59, em que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno se liga ainda mais especificamente ao BCMA de camundongo ou ao BCMA de primata não humano.

69. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 58-68, em que a referida proteína de BCMA humano compreende uma sequência de aminoácidos da SEQ ID N^o: 367 ou 368.

70. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 1-69, em que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é humano.

71. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de qualquer uma das modalidades 1-70, em que o anticorpo é um anticorpo humano.

72. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno da modalidade 70 ou modalidade 71, em que:

o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada (V_H), a referida região V_H compreende uma porção que tem pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácidos codificada por um segmento V de cadeia pesada humana de nucleotídeo de linha germinativa, uma porção com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácidos codificada por um segmento D de cadeia pesada humana de nucleotídeo de linha germinativa e/ou uma porção tendo pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácidos codificada por um segmento J de cadeia pesada humana de nucleotídeo de linha germinativa; e/ou

o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve (V_L), a referida região V_L compreende uma porção com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácidos codificada por um segmento V de cadeia capa ou lambda humana de nucleotídeo de linha germinativa e/ou uma porção com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácidos codificada por um segmento J de cadeia capa ou lambda humana de nucleotídeo de linha germinativa.

73. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 70-72, em que:

a CDR-H1 e/ou CDR-H2 compreende uma sequência 100% idêntica ou com não mais que uma diferença de aminoácido em comparação a uma sequência de aminoácidos de uma CDR-H1 e/ou CDR-H2, respectivamente, dentro de uma sequência codificada por um segmento V de cadeia pesada humana de nucleotídeo de linha germinativa; e/ou

a CDR-L1 e/ou CDR-L2 compreende uma sequência 100% idêntica ou com não mais que uma diferença de aminoácido em comparação a uma sequência de aminoácidos de uma CDR-L1 e/ou CDR-L2, respectivamente, dentro de uma sequência codificada por um segmento v de capa ou lambda humana de nucleotídeo de linha germinativa.

74. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 1-73, em que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é recombinante.

75. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 1-74, em que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é monoclonal.

76. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 1-75, que é um fragmento de ligação ao antígeno.

77. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 1-76, que é um fragmento de cadeia única.

78. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 1-77, em que a região V_H é amino-terminal à região V_L.

79. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de quaisquer das modalidades 1-78, em que a região V_H é carbóxi-terminal à região V_L.

80. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 1-79, que é um fragmento que compreende as regiões V_H e V_L do anticorpo unidas por um ligante flexível.

81. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno da modalidade 77 ou modalidade 80, em que o fragmento compreende um scFv.

82. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno da modalidade 81, em que o scFv compreende um ligante que compreende a sequência de aminoácidos GGGGSGGGGGSGGGGS (SEQ ID N°: 361).

83. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno da modalidade 81 ou modalidade 82, em que o scFv compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 128-139, 268-278, 558-576 e 578-583, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 128-139, 268-278, 558-576 e 578-583.

84. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 81-83, em que o scFv compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 128, 129, 130, 132, 133, 136, 137, 269, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 558, 559, 560, 561, 562 e 563 ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma dentre SEQ ID N°s: 128, 129, 130, 132, 133, 136, 137, 269, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 558, 559, 560, 561 562 e 563.

85. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de

quaisquer das modalidades 81-84, em que o scFv compreende a sequência de aminoácidos selecionada de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 278 e 560, ou uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 278 e 560.

86. Uma proteína de superfície celular de cadeia única, que compreende o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 1-85.

87. Uma proteína de superfície celular de cadeia única, que compreende a sequência de aminoácidos de scFv selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 128-139, 268-278, 558-576 e 578-583 ou que compreende a sequência de aminoácidos de região V_H selecionada a partir de qualquer um dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533.

88. A proteína de superfície celular de cadeia única da modalidade 87, em que o scFv compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 128, 129, 130, 132, 133, 136, 137, 269, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 558, 559, 560, 561, 562 e 563.

89. A proteína de superfície celular de cadeia única da modalidade 87 ou modalidade 88, em que o scFv compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 278 e 560.

90. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 1-87, que compreende ainda pelo menos uma porção de uma região constante de imunoglobulina.

91. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno da modalidade 90, em que a porção de uma região constante de

imunoglobulina compreende pelo menos uma porção da região de articulação.

92. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno da modalidade 90, em que a porção de uma região constante de imunoglobulina compreende uma região de Fc.

93. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno da modalidade 92, em que a região de Fc é uma região de Fc de uma IgG humana.

94. Um conjugado, que compreende o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 1-98 e uma molécula ou porção heteróloga.

95. Um receptor de antígeno quimérico (CAR) que compreende uma porção extracelular que compreende o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 1-93 e uma região de sinalização intracelular.

96. O receptor de antígeno quimérico da modalidade 95, em que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende um sdAb que compreende apenas a região V_H ou um scFv, e a região de sinalização intracelular compreende um domínio de sinalização intracelular.

97. O receptor de antígeno quimérico da modalidade 96, em que o domínio de sinalização intracelular é ou compreende um domínio de sinalização primário, um domínio de sinalização que é capaz de induzir um sinal de ativação primário em uma célula T, um domínio de sinalização de um receptor de célula T (TCR) e/ou um domínio de sinalização que compreende um motivo de ativação à base de tirosina imunorreceptora (ITAM).

98. O receptor de antígeno quimérico da modalidade 97, em que o domínio de sinalização intracelular é ou compreende um domínio de sinalização intracelular de uma cadeia de CD3,

opcionalmente uma cadeia de CD3-zeta (CD3 ζ) ou uma porção de sinalização da mesma.

99. O receptor de antígeno quimérico de qualquer uma das modalidades 95-98, em que o receptor recombinante compreende ainda um domínio de transmembrana disposto entre o domínio extracelular, e a região de sinalização intracelular.

100. O receptor de antígeno quimérico da modalidade 99, em que o domínio de transmembrana compreende uma porção de transmembrana de CD28.

101. O receptor de antígeno quimérico de quaisquer das modalidades 95-100, em que a região de sinalização intracelular compreende ainda um domínio de sinalização coestimulador.

102. O receptor de antígeno quimérico da modalidade 101, em que o domínio de sinalização coestimulador compreende um domínio de sinalização intracelular de uma molécula coestimuladora de célula T ou uma porção de sinalização da mesma.

103. O receptor de antígeno quimérico da modalidade 101 ou modalidade 102, em que o domínio de sinalização coestimulador compreende um domínio de sinalização intracelular de uma CD28, uma 4-1BB ou uma ICOS ou uma porção de sinalização da mesma.

104. O receptor de antígeno quimérico de qualquer uma das modalidades 101-103, em que o domínio de sinalização coestimulador está entre o domínio de transmembrana, e o domínio de sinalização intracelular.

105. Um polinucleotídeo que codifica o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de qualquer uma das modalidades 1-93, conjugado da modalidade 94 ou o receptor de antígeno quimérico de qualquer uma das modalidades 95-104.

106. O polinucleotídeo da modalidade 105, que codifica ainda uma sequência sinal de GM-CSF, uma sequência sinal de

CD8, uma sequência sinal de capa de Ig ou uma sequência sinal de CD33.

107. Um vetor, que compreende o polinucleotídeo da modalidade 105 ou modalidade 106.

108. O vetor da modalidade 107, em que o vetor é um vetor de expressão.

109. O vetor da modalidade 107 ou modalidade 108, em que o vetor é um vetor viral.

110. O vetor da modalidade 109, em que o vetor viral é um vetor retroviral.

111. O vetor da modalidade 109 ou modalidade 110, em que o vetor viral é um vetor lentiviral.

112. O vetor da modalidade 111, em que o vetor lentiviral é derivado do HIV-1.

113. Uma célula modificada que compreende o vetor de qualquer uma das modalidades 107-112.

114. Uma célula modificada que expressa um receptor que compreende o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 1-93, o conjugado da modalidade 94 ou o receptor de antígeno quimérico de qualquer uma das modalidades 95-102.

115. A célula modificada da modalidade 114 ou modalidade 115, em que a célula modificada é uma célula T.

116. Uma composição que compreende o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de qualquer uma das modalidades 1-93, o conjugado da modalidade 94, o receptor de antígeno quimérico de qualquer uma das modalidades 95-102, ou a célula de qualquer uma das modalidades 113-115.

117. A composição da modalidade 116, que compreende ainda um excipiente farmacologicamente aceitável.

118. Um método de tratamento, que compreende a administração da composição da modalidade 116 ou modalidade 117 a um indivíduo tendo uma doença ou distúrbio associado ao BCMA.

119. Um método de tratamento, que compreende a administração de um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 1-93, conjugado da modalidade 94, o receptor de antígeno quimérico de qualquer uma das modalidades 95-102, ou a célula de qualquer uma das modalidades 113-115 a um indivíduo tendo uma doença ou distúrbio associado ao BCMA.

120. O método da modalidade 118 ou modalidade 119, em que a doença ou distúrbio associado ao BCMA está associado à expressão do BCMA.

121. O método de qualquer uma das modalidades 118-120, em que a doença ou distúrbio associado ao BCMA é um distúrbio relacionado à célula B.

122. O método de qualquer uma das modalidades 118-121, em que a doença ou distúrbio associado ao BCMA é uma doença ou distúrbio autoimune.

123. O método da modalidade 122, em que a doença ou distúrbio autoimune é lúpus eritematoso sistêmico (SLE), nefrite por lúpus, doença inflamatória intestinal, artrite reumatoide, vasculite associada a ANCA, púrpura trombocitopênica idiopática (ITP), púrpura trombocitopênica trombótica (TTP), trombocitopenia autoimune, doença de Chagas, doença de Grave, granulomatose de Wegener, poliarterite nodosa, síndrome de Sjogren, pênfigo vulgar, esclerodermia, esclerose múltipla, psoríase, nefropatia por IgA, polineuropatias por IgM, vasculite, diabetes mellitus, síndrome de Reynaud, síndrome antifosfolipídica, doença de Goodpasture, doença de Kawasaki, anemia hemolítica autoimune, miastenia grave ou glomerulonefrite progressiva.

124. O método de qualquer uma das modalidades 118-121, em que a doença ou distúrbio associado ao BCMA é um câncer.

125. O método da modalidade 124, em que o câncer é um câncer de expressão de BCMA.

126. O método da modalidade 124 ou modalidade 125, em que o câncer é uma malignidade de células B.

127. O método de qualquer uma das modalidades 124-126, em que o câncer é um linfoma, uma leucemia ou uma malignidade de células plasmáticas.

128. O método da modalidade 127, em que o linfoma é linfoma de Burkitt, linfoma não Hodgkin (NHL), linfoma de Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma folicular, linfoma de células pequenas não clivadas, linfoma do tecido linfático associado à mucosa (MALT), linfoma de zona marginal, linfoma esplênico, linfoma de células B monocitoide nodal, linfoma imunoblástico, linfoma de células grandes, linfoma difuso de células mistas, linfoma angiocêntrico de células B pulmonares, linfoma linfocítico pequeno, linfoma de células B mediastinal primário, linfoma linfoplasmocítico (LPL) ou linfoma de células de revestimento (MCL).

129. O método da modalidade 127, em que a leucemia é leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia de células plasmáticas ou leucemia linfocítica aguda (ALL).

130. O método da modalidade 127, em que a malignidade das células plasmáticas é mieloma múltiplo (MM) ou plasmacitoma.

131. Uma composição da modalidade 116 ou modalidade 117 para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio associado ao BCMA.

132. Uso de uma composição da modalidade 116 ou modalidade 117 para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou distúrbio associado ao BCMA.

133. A composição para uso ou uso da modalidade 132, em que a doença ou distúrbio associado ao BCMA está associado à expressão do BCMA.

134. A composição para uso ou uso de qualquer uma das modalidades 131-133, em que a doença ou distúrbio associado ao BCMA é um distúrbio relacionado às células B.

135. A composição para uso ou uso de qualquer uma das modalidades 131-134, em que a doença ou distúrbio associado ao BCMA é uma doença ou distúrbio autoimune.

136. A composição para uso ou uso de 135, em que a doença ou doença autoimune é lúpus eritematoso sistêmico (SLE), nefrite por lúpus, doença inflamatória intestinal, artrite reumatoide, vasculite associada a ANCA, púrpura trombocitopênica idiopática (ITP), púrpura trombocitopênica trombótica (TTP), trombocitopenia autoimune, doença de Chagas, doença de Grave, granulomatose de Wegener, poliarterite nodosa, síndrome de Sjogren, pênfigo vulgar, esclerodermia, esclerose múltipla, psoríase, nefropatia por IgA, polineuropatias por IgM, vasculite, diabetes mellitus, síndrome de Reynaud, síndrome antifosfolípídica, doença de Goodpasture, doença de Kawasaki, anemia hemolítica autoimune, miastenia grave ou glomerulonefrite rapidamente progressiva.

137. A composição para uso ou uso de qualquer uma das modalidades 131-134, em que a doença ou distúrbio associado ao BCMA é um câncer.

138. A composição para uso ou uso da modalidade 137, em que o câncer é um câncer de expressão de BCMA.

139. A composição para uso ou uso da modalidade 137 ou modalidade 138, em que o câncer é uma malignidade de células B.

140. A composição para uso ou uso das modalidades 137-139, em que o câncer é um linfoma, uma leucemia ou uma

malignidade de células plasmáticas.

141. A composição para uso ou uso da modalidade 140, em que o linfoma é linfoma de Burkitt, linfoma não Hodgkin (NHL), linfoma de Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma folicular, linfoma de células pequenas não clivadas, linfoma do tecido linfático associado à mucosa (MALT), linfoma de zona marginal, linfoma esplênico, linfoma de células B monocitoide nodal, linfoma imunoblástico, linfoma de células grandes, linfoma difuso de células mistas, linfoma angiocêntrico de células B pulmonares, linfoma linfocítico pequeno, linfoma de células B mediastinal primário, linfoma linfoplasmocítico (LPL) ou linfoma de células de revestimento (MCL).

142. A composição para uso ou uso da modalidade 140, em que a leucemia é leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia de células plasmáticas ou leucemia linfocítica aguda (ALL).

143. A composição para uso ou uso da modalidade 140, em que a malignidade das células plasmáticas é mieloma múltiplo (MM) ou plasmacitoma.

V. EXEMPLOS

[00533] Os exemplos a seguir são incluídos apenas para fins ilustrativos e não se destinam a limitar o escopo da invenção.

Exemplo 1: Geração e avaliação de anticorpos anti-BCMA (somente cadeia V_H)

[00534] Anticorpos anti-BCMA exemplares contendo uma região variável de cadeia pesada (V_H) que se liga especificamente ao BCMA, mesmo na ausência de uma região variável de cadeia leve (V_L), foram gerados e avaliados.

1A. Seleção de Biblioteca e Geração de Anticorpos

[00535] Várias regiões V_H de ligação ao BCMA foram geradas através de uma série de etapas de seleção realizadas em membros de uma biblioteca V_H de anticorpo doador normal humano marcada com

His e codificada por dsDNA, exibida em um sistema livre de células. Os membros da biblioteca V_H foram submetidos a vários ciclos de rastreamento para selecionar regiões V_H que se ligavam especificamente ao BCMA humano solúvel fundido a uma região de Fc de imunoglobulina (hBCMA-Fc). As regiões V_H de pools de hBCMA-Fc selecionados foram rastreadas, por citometria de fluxo, usando um anticorpo anti-HIS conjugado com fluorocromo, para ligação a uma linhagem celular HEK293 recombinante que expressa BCMA humano (linhagem celular hBCMA/HEK293), em comparação à linhagem celular HEK293 de origem que não expressa BCMA, bem como para ligação a uma linhagem celular de mieloma humano que expressa BCMA endógeno (células H929). Os resultados identificaram clones da região V_H que exibiram ligação específica às células hBCMA/HEK293 e, em menor grau, às células H929.

[00536] Os clones V_H exemplares que exibem ligação específica a linhagens celulares que expressam BCMA, porém, não a células de controle negativo para BCMA, foram sequenciados e purificados para outra caracterização. Os clones foram purificados e titulados, e suas afinidades de ligação (EC_{50}) às células hBCMA/HEK293 foram medidas usando um ensaio baseado em citometria de fluxo com o anticorpo anti-HIS conjugado com fluorocromo. A **Tabela 3** alista sequências de região 3 de determinação de complementaridade de cadeia pesada (CDR-H3) de clones exemplares, contendo regiões de estrutura derivadas de V_H3 humanas e suas respectivas afinidades de ligação (EC_{50}) observadas neste estudo.

Tabela 3. Sequências de aminoácidos de CDR3 para clones V_H representativos

Nome do Clone V _H	Sequência de CDR3 de Cadeia Pesada (CDR-H3) ^a	Número Identificador de Sequência de CDR-H3	EC ₅₀ (nM) ^b
V _H -1	VDGPPSFDI	SEQ ID Nº: 10	>100
V _H -2	WSAPTDY	SEQ ID Nº: 7	25
V _H -3	VDGDDAFDI	SEQ ID Nº: 279	>100
V _H -4	DPLSWDSSGKGPR	SEQ ID Nº: 280	100
V _H -5	ENYDFWSWRYYYDMDV	SEQ ID Nº: 281	>100
V _H -6	VDGPPSYDI	SEQ ID Nº: 282	>100
V _H -7	GDWDDAFDI	SEQ ID Nº: 283	>100
V _H -8	VDGDYVDDY	SEQ ID Nº: 9	ND
V _H -9	VDGDYEDY	SEQ ID Nº: 284	>100
V _H -10	DVPSSGDDAFDI	SEQ ID Nº: 285	>100
V _H -11	VDGDDVFDI	SEQ ID Nº: 286	>100
V _H -12	VDGDVAFDI	SEQ ID Nº: 287	100

^a Sequências de aminoácidos mostradas de acordo com a numeração de Kabat.

^b ND indica não detectado

Exemplo 2: Geração e avaliação de anticorpos anti-BCMA (scFvs)

[00537] Anticorpos anti-BCMA exemplares, formatados como fragmentos de anticorpos de cadeia única (scFvs), foram identificados e avaliados quanto à ligação ao BCMA.

2A. Seleção da Biblioteca e Geração de Anticorpos de scFv

[00538] Anticorpos de scFv anti-BCMA exemplares foram gerados através de várias seleções, realizadas em bibliotecas de anticorpos de doadores normais humanos codificados por dsDNA, exibidas em um sistema livre de células. Em um método, os membros da biblioteca de região V_H enriquecidos a partir de um primeiro ciclo de rastreamento no

método descrito no Exemplo 1 foram pareados por rearranjo com membros de uma biblioteca V_L de doador normal humano, para gerar uma biblioteca de scFv, em formato $V_H-(G_4S)_3-V_L$. As bibliotecas de scFv resultantes foram enriquecidas em ciclos subsequentes de seleção para ligação específica a células HEK293 de expressão de BCMA, em comparação às células HEK293 de origem.

[00539] Em outro método, a seleção *de novo* foi realizada rastreando-se uma biblioteca de scFv humana derivada de doador normal para ligação específica ao BCMA ao hBCMA-Fc na presença ou ausência de eluição competitiva com um anticorpo de scFv de referência anti-BCMA de camundongo (BCMA-C1, anticorpo de scFv V_L-V_H , SEQ ID N°: 328; ou BCMA-C2, anticorpo de scFv V_H-V_L , SEQ ID N°: 329). Após pelo menos 2 ciclos de seleção, os ligantes de scFv foram recuperados.

[00540] A ligação específica dos clones de scFv resultantes às células HEK293 de expressão de BCMA, em comparação às células de controle que não expressam BCMA, foi avaliada por citometria de fluxo com lisado de células brutas transladadas *in vitro* ou com sobrenadante produzido por bactérias. Certos clones de scFv exibindo preferência de ligação para BCMA foram analisados posteriormente.

[00541] Os clones de scFv selecionados foram sequenciados usando os iniciadores dianteiro e reverso e purificados para caracterização posterior. A **Tabela 4** alista os identificadores de sequência (SEQ ID NO) correspondentes às sequências de aminoácidos (aa) e nucleotídeos (nt) das sequências de scFv e aminoácidos das regiões variáveis de cadeia pesada (V_H) ou de cadeia leve (V_L) correspondentes, CDRs e regiões de estrutura (FRs). Com relação ao clone BCMA-22, o primeiro resíduo de CDR3 de cadeia leve (uma cisteína), que se observou ter sido herdado da região de estrutura da linha germinativa, foi substituído por uma serina para

gerar um scFv adicional, designado BCMA-23. A **Tabela 4** também menciona a sequência de anticorpos de referência anti-BCMA de camundongo usados como controles e em estudos de competição, como descrito nos Exemplos subsequentes.

Tabela 4. Identificador de Sequência (SEQ ID N°) para Clones Exemplares e Anticorpo de Referência

Clone #	Cadeia Pesada			Cadeia Leve			scFv	
	V _H	CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3	FR V _H (FR1, 2, 3, 4 Kabat)	V _L	CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3	FR V _L (FR1, 2, 3, 4, Kabat)	aa	nt
BCMA-1	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	116	26, 37, 47 (Kabat) 26, 37, 47 (Chothia) 26, 37, 47 (AbM)	72, 83, 93, 102	128	330
BCMA-2	111	2, 5, 8 (Kabat) 13, 17, 8 (Chothia) 20, 24, 8 (AbM)	60, 65, 68, 71	117	27, 38, 48 (Kabat) 27, 38, 48 (Chothia) 27, 38, 48 (AbM)	73, 84, 94, 103	129	331
BCMA-3	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	118	28, 39, 49 (Kabat) 28, 39, 49 (Chothia) 28, 39, 49 (AbM)	74, 85, 93, 104	130	332
BCMA-4	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	119	29, 40, 50 (Kabat) 29, 40, 50 (Chothia) 29, 40, 50 (AbM)	75, 86, 95, 104	131	333
BCMA-5	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	120	30, 39, 51 (Kabat) 30, 39, 51 (Chothia) 30, 39, 51 (AbM)	76, 85, 93, 105	132	334
BCMA-6	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	121	31, 41, 52 (Kabat) 31, 41, 52 (Chothia) 31, 41, 52 (AbM)	77, 87, 96, 104	133	335
BCMA-7	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	122	32, 42, 53 (Kabat) 32, 42, 53 (Chothia) 32, 42, 53 (AbM)	78, 88, 97, 106	134	336

	Cadeia Pesada			Cadeia Leve			scFv	
Clone #	V _H	CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3	FR V _H (FR1, 2, 3, 4 Kabat)	V _L	CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3	FR V _L (FR1, 2, 3, 4, Kabat)	aa	nt
BCMA-8	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	123	30, 39, 54 (Kabat) 30, 39, 54 (Chothia) 30, 39, 54 (AbM)	76, 85, 93, 107	135	337
BCMA-9	112	2, 5, 9 (Kabat) 13, 17, 9 (Chothia) 20, 24, 9 (AbM)	61, 65, 69, 70	124	33, 43, 55 (Kabat) 33, 43, 55 (Chothia) 33, 43, 55 (AbM)	79, 89, 98, 108	136	338
BCMA-10	113	2, 5, 10 (Kabat) 14, 17, 10 (Chothia) 21, 24, 10 (AbM)	62, 65, 68, 71	125	34, 44, 56 (Kabat) 34, 44, 56 (Chothia) 34, 44, 56 (AbM)	80, 90, 99, 108	137	339
BCMA-11	114	3, 6, 11 (Kabat) 15, 18, 11 (Chothia) 22, 25, 11 (AbM)	63, 66, 69, 71	126	35, 45, 57 (Kabat) 35, 45, 57 (Chothia) 35, 45, 57 (AbM)	81, 91, 100, 108	138	340
BCMA-12	115	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	60, 65, 68, 71	127	36, 46, 58 (Kabat) 36, 46, 58 (Chothia) 36, 46, 58 (AbM)	82, 92, 101, 109	139	341
BCMA-13	247	140, 145, 149 (Kabat) 158, 161, 149 (Chothia) 165, 170, 149 (AbM)	195, 204, 210, 217	257	174, 179, 184 (Kabat) 174, 179, 184 (Chothia) 174, 179, 184 (AbM)	221, 228, 233, 243	268	342
BCMA-14	248	141, 145, 149 (Kabat) 158, 161, 149 (Chothia) 166, 170, 149 (AbM)	196, 204, 211, 218	258	174, 179, 185 (Kabat) 174, 179, 185 (Chothia) 174, 179, 185 (AbM)	221, 228, 234, 109	269	343
BCMA-15	249	141, 145, 150 (Kabat) 158, 161, 150 (Chothia) 166, 170, 150 (AbM)	197, 204, 212, 70	259	174, 179, 186 (Kabat) 174, 179, 186 (Chothia) 174, 179, 186 (AbM)	222, 228, 235, 109	270	344
BCMA-16	250	142, 146, 151 (Kabat) 159, 162, 151 (Chothia) 167, 171, 151 (AbM)	198, 205, 213, 70	260	174, 179, 187 (Kabat) 174, 179, 187 (Chothia) 174, 179, 187 (AbM)	223, 228, 235, 109	271	345
BCMA-17	251	2, 5, 152 (Kabat) 13, 17, 152 (Chothia) 20, 24, 152 (AbM)	199, 206, 69, 219	261	175, 180, 188 (Kabat) 175, 180, 188 (Chothia) 175, 180, 188 (AbM)	224, 229, 237, 109	272	346

	Cadeia Pesada			Cadeia Leve			scFv	
Clone #	V _H	CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3	FR V _H (FR1, 2, 3, 4 Kabat)	V _L	CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3	FR V _L (FR1, 2, 3, 4, Kabat)	aa	nt
BCMA-18	252	143, 147, 153 (Kabat) 158, 163, 153 (Chothia) 168, 172, 153 (AbM)	200, 207, 214, 70	262	174, 179, 189 (Kabat) 174, 179, 189 (Chothia) 174, 179, 189 (AbM)	222, 228, 238, 109	273	347
BCMA-19	253	144, 148, 154 (Kabat) 160, 164, 54 (Chothia) 169, 173, 154 (AbM)	201, 208, 215, 220	263	176, 181, 190 (Kabat) 176, 181, 190 (Chothia) 176, 181, 190 (AbM)	225, 230, 239, 244	274	348
BCMA-20	254	3, 6, 155 (Kabat) 15, 18, 155 (Chothia) 22, 25, 155 (AbM)	202, 209, 216, 70	264	177, 182, 191 (Kabat) 177, 182, 191 (Chothia) 177, 182, 191 (AbM)	226, 231, 240, 245	275	349
BCMA-21	255	2, 5, 156 (Kabat) 13, 17, 156 (Chothia) 20, 24, 156 (AbM)	203, 65, 68, 70	265	174, 179, 192 (Kabat) 174, 179, 192 (Chothia) 174, 179, 192 (AbM)	222, 228, 241, 246	276	350
BCMA-22	256	2, 5, 157 (Kabat) 13, 17, 157 (Chothia) 20, 24, 157 (AbM)	60, 65, 68, 70	266	178, 183, 193 (Kabat) 178, 183, 193 (Chothia) 178, 183, 193 (AbM)	227, 232, 242, 246	277	351
BCMA-23	256	2, 5, 157 (Kabat) 13, 17, 157 (Chothia) 20, 24, 157 (AbM)	60, 65, 68, 70	267	178, 183, 194 (Kabat) 178, 183, 194 (Chothia) 178, 183, 194 (AbM)	227, 232, 242, 246	278	352
BCMA-24	518	2, 6, 376 (Kabat) 13, 18, 376 (Chothia) 20, 25, 376 (AbM)	61, 65, 69, 71	534	30, 399, 415 (Kabat) 30, 399, 415 (Chothia) 30, 399, 415 (AbM)	76, 85, 483, 508	558	
BCMA-25	519	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	436, 64, 67, 70	535	380, 400, 416 (Kabat) 380, 400, 416 (Chothia) 380, 400, 416 (AbM)	446, 467, 484, 502	559	
BCMA-26	115	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	60, 65, 68, 71	536	33, 43, 421 (Kabat) 33, 43, 421 (Chothia) 33, 43, 421 (AbM)	80, 89, 98, 108	560	
BCMA-27	520	3, 6, 155 (Kabat) 15, 18, 155 (Chothia) 22, 25, 155 (AbM)	434, 209, 216, 70	264	177, 182, 191 (Kabat) 177, 182, 191 (Chothia) 177, 182, 191 (AbM)	226, 231, 240, 245	561	

	Cadeia Pesada			Cadeia Leve			scFv	
Clone #	V _H	CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3	FR V _H (FR1, 2, 3, 4 Kabat)	V _L	CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3	FR V _L (FR1, 2, 3, 4, Kabat)	aa	nt
BCMA-28	521	3, 372, 376 (Kabat) 15, 514, 376 (Chothia) 22, 510, 376 (AbM)	63, 209, 69, 444	537	381, 401, 417 (Kabat) 381, 401, 417 (Chothia) 381, 401, 417 (AbM)	447, 468, 485, 508	562	
BCMA-29	522	3, 6, 376 (Kabat) 15, 18, 376 (Chothia) 22, 25, 376 (AbM)	63, 209, 69, 71	538	382, 402, 418 (Kabat) 382, 402, 418 (Chothia) 382, 402, 418 (AbM)	448, 469, 486, 503	563	
BCMA-30	523	3, 6, 377 (Kabat) 12, 18, 377 (Chothia) 509, 25, 377 (AbM)	435, 209, 69, 71	539	383, 403, 419 (Kabat) 383, 403, 419 (Chothia) 383, 403, 419 (AbM)	449, 470, 487, 104	564	
BCMA-31	519	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	436, 64, 67, 70	540	384, 39, 54 (Kabat) 384, 39, 54 (Chothia) 384, 39, 54 (AbM)	450, 471, 93, 504	565	
BCMA-32	524	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	437, 65, 68, 71	541	385, 180, 58 (Kabat) 385, 180, 58 (Chothia) 385, 180, 58 (AbM)	451, 472, 488, 109	566	
BCMA-33	525	2, 373, 152 (Kabat) 13, 515, 152 (Chothia) 20, 511, 152 (AbM)	199, 65, 69, 219	261	175, 180, 188 (Kabat) 175, 180, 188 (Chothia) 175, 180, 188 (AbM)	224, 229, 237, 109	567	
BCMA-34	526	3, 6, 11 (Kabat) 15, 18, 11 (Chothia) 22, 25, 11 (AbM)	438, 209, 69, 71	542	386, 404, 420 (Kabat) 386, 404, 420 (Chothia) 386, 404, 420 (AbM)	452, 84, 489, 504	568	
BCMA-35	527	2, 5, 378 (Kabat) 13, 17, 378 (Chothia) 20, 24, 378 (AbM)	61, 65, 69, 70	543	33, 43, 421 (Kabat) 33, 43, 421 (Chothia) 33, 43, 421 (AbM)	453, 89, 98, 505	569	
BCMA-36	528	2, 5, 9 (Kabat) 13, 17, 9 (Chothia) 20, 24, 9 (AbM)	199, 65, 69, 70	544	387, 405, 422 (Kabat) 387, 405, 422 (Chothia) 387, 405, 422 (AbM)	454, 473, 490, 109	570	
BCMA-37	529	2, 5, 9 (Kabat) 13, 17, 9 (Chothia) 20, 24, 9 (AbM)	61, 65, 441, 70	545	388, 406, 423 (Kabat) 388, 406, 423 (Chothia) 388, 406, 423 (AbM)	455, 474, 491, 109	571	

	Cadeia Pesada			Cadeia Leve			scFv	
Clone #	V _H	CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3	FR V _H (FR1, 2, 3, 4 Kabat)	V _L	CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3	FR V _L (FR1, 2, 3, 4, Kabat)	aa	nt
BCMA-38	528	2, 5, 9 (Kabat) 13, 17, 9 (Chothia) 20, 24, 9 (AbM)	199, 65, 69, 70	546	388, 407, 424 (Kabat) 388, 407, 424 (Chothia) 388, 407, 424 (AbM)	456, 474, 492, 109	572	
BCMA-39	522	3, 6, 376 (Kabat) 15, 18, 376 (Chothia) 22, 25, 376 (AbM)	63, 209, 69, 71	547	389, 408, 425 (Kabat) 389, 408, 425 (Chothia) 389, 408, 425 (AbM)	457, 475, 493, 103	573	
BCMA-40	256	2, 5, 157 (Kabat) 13, 17, 157 (Chothia) 20, 24, 157 (AbM)	60, 65, 68, 70	548	390, 183, 193 (Kabat) 390, 183, 193 (Chothia) 390, 183, 193 (AbM)	227, 232, 242, 108	574	
BCMA-41	530	2, 374, 9 (Kabat) 13, 516, 9 (Chothia) 20, 512, 9 (AbM)	199, 65, 68, 70	549	391, 409, 426 (Kabat) 391, 409, 426 (Chothia) 391, 409, 426 (AbM)	458, 476, 494, 109	575	584
BCMA-42	531	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	439, 64, 67, 70	550	392, 40, 427 (Kabat) 392, 40, 427 (Chothia) 392, 40, 427 (AbM)	459, 477, 495, 506	576	
BCMA-44	519	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	436, 64, 67, 70	552	394, 39, 429 (Kabat) 394, 39, 429 (Chothia) 394, 39, 429 (AbM)	461, 85, 93, 107	578	
BCMA-45	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	553	395, 411, 430 (Kabat) 395, 411, 430 (Chothia) 395, 411, 430 (AbM)	462, 479, 497, 105	579	
BCMA-46	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	118	28, 39, 49 (Kabat) 28, 39, 49 (Chothia) 28, 39, 49 (AbM)	74, 85, 93, 104	130	
BCMA-47	533	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	197, 65, 443, 445	554	396, 412, 431 (Kabat) 396, 412, 431 (Chothia) 396, 412, 431 (AbM)	463, 480, 498, 108	580	
BCMA-48	115	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	60, 65, 68, 71	555	396, 412, 58 (Kabat) 396, 412, 58 (Chothia) 396, 412, 58 (AbM)	464, 480, 499, 109	581	

Clone #	Cadeia Pesada			Cadeia Leve			scFv	
	V _H	CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3	FR V _H (FR1, 2, 3, 4 Kabat)	V _L	CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3	FR V _L (FR1, 2, 3, 4, Kabat)	aa	nt
BCMA-49	524	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	437, 65, 68, 71	556	397, 413, 432 (Kabat) 397, 413, 432 (Chothia) 397, 413, 432 (AbM)	465, 481, 500, 109	582	
BCMA-51	519	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	436, 64, 67, 70	557	398, 414, 433 (Kabat) 398, 414, 433 (Chothia) 398, 414, 433 (AbM)	466, 482, 501, 508	583	
BCMA-C1, V _H -V _L	324	288, 290, 292 (Kabat) 294, 296, 292 (Chothia) 298, 300, 292 (AbM)	308, 310, 312, 314	326	302, 304, 306 (Kabat) 302, 304, 306 (Chothia) 302, 304, 306 (AbM)	316, 318, 320, 322	585	
BCMA-C1, V _L -V _H	324	288, 290, 292 (Kabat) 294, 296, 292 (Chothia) 298, 300, 292 (AbM)	308, 310, 312, 314	326	302, 304, 306 (Kabat) 302, 304, 306 (Chothia) 302, 304, 306 (AbM)	316, 318, 320, 322	328	
BCMA-C2, V _H -V _L	325	289, 291, 293 (Kabat) 295, 297, 293 (Chothia) 299, 301, 293 (AbM)	309, 311, 313, 315	327	303, 305, 307 (Kabat) 303, 305, 307 (Chothia) 303, 305, 307 (AbM)	317, 319, 321, 323	329	
BCMA-C2, V _L -V _H	325	289, 291, 293 (Kabat) 295, 297, 293 (Chothia) 299, 301, 293 (AbM)	309, 311, 313, 315	327	303, 305, 307 (Kabat) 303, 305, 307 (Chothia) 303, 305, 307 (AbM)	317, 319, 321, 323	586	

2B. Afinidades de Ligação

[00542] Os clones foram purificados e titulados, e suas afinidades de ligação (EC₅₀) a células HEK293 de expressão de hBMCA foram avaliadas usando um ensaio baseado em citometria de fluxo usando o anticorpo de detecção conjugado com fluorocromo como descrito no Exemplo 1. EC₅₀ para anticorpos anti-BCMA de camundongo, BCMA-C1, anticorpo de scFv V_L-V_H (SEQ ID N°: 328) ou BCMA-C2, anticorpo de scFv V_H-V_L (SEQ ID N°: 329).

2C. Seletividade de Ligação

[00543] A ligação de clones de scFv exemplares a células HEK293

de expressão de hBMCA foi avaliada, e a ligação foi comparada a células HEK293 de origem. Os resultados mostraram que os clones exibiram seletividade de ligação a células HEK293 de expressão de hBMCA sobre células HEK293 de origem. Como um exemplo, os clones BCMA-18, -19, -20, -21 e -22 exibiram ligação seletiva 2,2 vezes, 4,2 vezes, 10,8 vezes, 3,4 vezes e 7,5 vezes, respectivamente.

[00544] A ligação de clones de scFv exemplares a células HEK293 de superexpressão de hBMCA em comparação às linhagens celulares OPM2 e RPMI-8226 que expressam níveis moderados de BCMA endógeno foi avaliada. Os resultados mostraram que muitos dos clones testados exibiram maior ligação às células HEK293 de expressão de hBMCA, que expressam um alto nível de BCMA, em comparação às linhagens celulares OPM2 e RPMI-8226 que expressam níveis moderados de BCMA. Por exemplo, os clones BCMA-1, -2, -3, -4, -5, -7, -8, -9, -10, -12, -18, -19, -20, -21, -22, -30, -31 e -32 exibiram maior ligação às células HEK293 de superexpressão de hBCMA. Nesta experiência particular, BCMA-13, -14 e -16 não exibiram uma ligação substancialmente mais elevada às células HEK293 de expressão de hBCMA em comparação ao controle negativo.

Exemplo 3: Geração e avaliação de anticorpos anti-BCMA (scFvs)

[00545] Epítomos reconhecidos, por exemplo, especificamente ligados a, por clones scFv anti-BCMA exemplares (BCMA-1, BCMA-5, BCMA-9, BCMA-23, BCMA-25, BCMA-26, BCMA-52 e BCMA-55 anti-BCMA scFvs), foram avaliados usando mapeamento de epítipo descontínuo completo por Chemical Linkage of Peptides onto Scaffolds (CLIPS; Pepscan Presto BV, Lelystad, The Netherlands; veja, por exemplo, Timmerman *et al.*, (2007) J. Mol. Recognit. 20: 283-329). O mapeamento foi realizado usando clones scFv anti-BCMA, como aqueles fundidos com Fc de camundongo (scFv-mFc).

[00546] Bibliotecas de peptídeos lineares e conformacionais dos resíduos de aminoácidos 1-54 do BCMA humano (mencionados como resíduos de aminoácidos 1-54 de SEQ ID N°: 367) foram geradas com base em um projeto matriz combinatório. Peptídeos lineares e miméticos estruturais, incluindo alça única, helicoidal α , voltas β , miméticos de ponte de dissulfeto combinatória e linear, e miméticos de epítipo descontínuos foram utilizados, juntamente com peptídeos de controle positivo e negativo, em um suporte sólido funcionalizado por amino.

[00547] As afinidades para a ligação aos peptídeos na biblioteca de epítipos foram determinadas usando ELISA. Os arranjos de peptídeos foram incubados com uma solução contendo o scFv durante a noite a 4 °C. Informação de afinidade foi usada em classificações iterativas para definir a sequência e conformação dos epítipos. Mapas de calor de informações de afinidade para duas ou mais alças foram gerados.

[00548] Os scFvs avaliados foram observados para epítipos conformacionais reconhecidos que incluíam várias extensões de peptídeos descontínuos da sequência de peptídeo de BCMA. scFv de BCMA-1, BCMA-5, BCMA-23 e BCMA-25 foram observados para ligar-se a um peptídeo de $_{30}\text{SNTPLTCQR}_{39}$ (mencionado em SEQ ID N°: 608), que pode ser reconhecido em uma forma linear. Em alguns aspectos, tais anticorpos reconhecem um epítipo não linear ou linear, incluindo resíduos deste peptídeo de SEQ ID N°: 608, e em alguns aspectos, para reconhecer um epítipo não linear, incluindo ainda resíduos de $_{21}\text{CIPCQLR}_{27}$ (mencionados na SEQ ID N°: 609), $_{30}\text{SNTPLTCQR}_{39}$ (SEQ ID N°: 608) e/ou $_{44}\text{SVTNSVK}_{50}$ (mencionados em SEQ ID N°: 610). scFv de BCMA-26 foi observado para reconhecer um epítipo que compreende resíduos presentes em $_{8}\text{CSQNEYF}_{14}$ (mencionado em SEQ ID N°: 611) e $_{17}\text{LLHACIPCQLR}_{27}$ (mencionado na SEQ ID N°: 612). BCMA-52-scFv-mFc foi observado para ligar-se a

um epítopo que contém resíduos dos seguintes peptídeos descontínuos: $_{10}\text{QNEYF}_{14}$ (SEQ ID N°: 613), $_{21}\text{CIPCQL}_{26}$ (SEQ ID N°: 614) e $_{7}\text{CQRYC}_{41}$ (SEQ ID N°: 615). BCMA-55-scFv-mFc foi observado para ligar-se especificamente a um epítopo que contém resíduos presentes em peptídeos que compreendem porções descontínuas da sequência de polipeptídeo de BCMA, que compreende individualmente as seguintes sequências: $_{1}\text{MLMAG}_6$ (SEQ ID N°: 616), $_{13}\text{YFDSL}_{17}$ (SEQ ID N°: 618) e $_{25}\text{QLRCSSNTPPL}_{35}$ (SEQ ID N°: 619). Em algumas modalidades, o anticorpo ou receptor fornecido liga-se especificamente a um epítopo que compreende resíduos presentes em um ou mais de, por exemplo, cada um dos peptídeos descontínuos tendo as sequências de: MLMAG (SEQ ID N°: 616), YFDSL (SEQ ID N°: 618) e QLRCSSNTPPL (SEQ ID N°: 619). Em alguns aspectos, o anticorpo ou receptor fornecido liga-se especificamente a um epítopo que compreende resíduos presentes dentro de um ou mais de, por exemplo, cada um dos seguintes peptídeos descontínuos tendo as sequências de: MLMAG (SEQ ID N°: 616), YFDSLL (SEQ ID N°: 620) e QLRCSSNTPPL (SEQ ID N°: 619); em alguns aspectos, o anticorpo ou receptor fornecido liga-se especificamente a um epítopo que compreende resíduos presentes dentro de um ou mais de, por exemplo, cada um dos seguintes peptídeos descontínuos tendo as sequências de: MLMAG (SEQ ID N°: 617), QNEYFDSLL (SEQ ID N°: 617) e QLRCSSNTPPL (SEQ ID N°: 619).

[00549] A presente invenção não se destina a ser limitada em escopo às modalidades particulares descritas, as quais são fornecidas, por exemplo, para ilustrar vários aspectos da invenção. Várias modificações às composições e métodos descritos tornar-se-ão evidentes a partir da descrição e dos ensinamentos aqui contidos. Tais variações podem ser praticadas sem se afastar do verdadeiro escopo

e espírito da descrição e estão destinados a incluírem-se no escopo da presente descrição.

SEQUÊNCIAS

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
1	DYAMS	CDR-H1 de BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 (aa) numeração de Kabat
2	DYYMS	CDR-H1 de BCMA-2, -9, -10, -12, -17, -21, -22, -23, -24, -26, -32, -33, -35, -36, -37, -38, -40, -41, -47, -48, -49 (aa) numeração de Kabat
3	DYAMH	CDR-H1 de BCMA-11, -20, -27, -28, -29, -30, -34, -39 (aa) numeração de Kabat
4	FIRSKAYGGTTEYAASVKG	CDR-H2 de BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 (aa) numeração de Kabat
5	YISSSGSTIYYADSVKG	CDR-H2 de BCMA-2, -9, -10, -12, -17, -21, -22, -23, -26, -32, -35, -36, -37, -38, -40, -47, -48, -49 (aa) numeração de Kabat
6	GISWNSGSIGYADSVKG	CDR-H2 de BCMA-11, -20, -24, -27, -29, -30, -34, -39 (aa) numeração de Kabat
7	WSAPTDY	CDR-H3 de BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 e V _H -2 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
8	VDGPPSSDI	CDR-H3 de BCMA-2 (aa)
9	VDGDYVDDY	CDR-H3 de BCMA-9, -36, -37, -38, -41 e VH-8 (aa)
10	VDGPPSFDI	CDR-H3 de BCMA-10, -12, -26, -32, -47, -48, -49 e VH-1 (aa)
11	DLGPDYDPDAFDI	CDR-H3 de BCMA-11, -34 (aa)
12	GFTFGDY	CDR-H1 de BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -30, -31, -42, -44, -45, -46, -51 (aa) numeração de Chothia
13	GFTFSDY	CDR-H1 de BCMA-2, -9, -12, -17, -21, -22, -23, -24, -26, -32, -33, -35, -36, -37, -38, -40, -47, -48, -49 (aa) numeração de Chothia
14	GFPFSDY	CDR-H1 de BCMA-10 (aa) numeração de Chothia
15	GFTFDDY	CDR-H1 de BCMA-11, -20, -27, -28, -29, -34, -39 (aa) numeração de Chothia
16	RSKAYGGT	CDR-H2 de BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 (aa) numeração de Chothia
17	SSSGST	CDR-H2 de BCMA-2, -9, -10, -12, -17, -21, -22, -23, -26, -32, -35, -36, -38, -40, -47, -48 (aa) numeração de Chothia
18	SWNSGS	CDR-H2 de BCMA-11, -20, -24, -27, -29, -30, -34, -39 (aa) numeração de Chothia

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
19	GFTFGDYAMS	CDR-H1 de BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 (aa) numeração de AbM
20	GFTFSDYYMS	CDR-H1 de BCMA-2, -9, -12, -17, -21, -22, -23, -24, -26, -32, -33, -35, -36, -37, -38, -40, -47, -48, -49 (aa) numeração de AbM
21	GFPFSDYYMS	CDR-H1 de BCMA-10 (aa) numeração de AbM
22	GFTFDDYAMH	CDR-H1 de BCMA-11, -20, -27, -28, -29, -34, -39 (aa) numeração de AbM
23	FIRSKAYGGTTE	CDR-H2 de BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 (aa) numeração de AbM
24	YISSSGSTIY	CDR-H2 de BCMA-2, -9, -10, -12, -17, -21, -22, -23, -26, -32, -35, -36, -38, -40, -47, -48 (aa) numeração de AbM
25	GISWNSGSIG	CDR-H2 de BCMA-11, -20, -24, -27, -29, -30, -34, -39 (aa) numeração de AbM
26	KSSQSVLSTSNKNLYLA	CDR-L1 de BCMA-1 (aa)
27	RASQSIKTNLA	CDR-L1 de BCMA-2 (aa)
28	KSSQSVLHSSNKNLYLA	CDR-L1 de BCMA-3, -46 (aa)
29	RASQDIRNSLA	CDR-L1 de BCMA-4 (aa)
30	KSSQSVLYSSNKNLYLA	CDR-L1 de BCMA-5, -8, -24 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
31	RASQSIISNSLA	CDR-L1 de BCMA-6 (aa)
32	RASQDIGDYLA	CDR-L1 de BCMA-7 (aa)
33	GANNIGSKSVH	CDR-L1 de BCMA-9, -26, -35 (aa)
34	GGNNIERKNVH	CDR-L1 de BCMA-10 (aa)
35	SGSSSNIGSNAVN	CDR-L1 de BCMA-11 (aa)
36	SGSRNIGNNYVS	CDR-L1 de BCMA-12 (aa)
37	WASTREA	CDR-L2 de BCMA-1 (aa)
38	AASTRAT	CDR-L2 de BCMA-2 (aa)
39	WASTRES	CDR-L2 de BCMA-3, -5, -8, -31, -44, -46 (aa)
40	AASRLES	CDR-L2 de BCMA-4, -42 (aa)
41	AASNVED	CDR-L2 de BCMA-6 (aa)
42	VASTLQS	CDR-L2 de BCMA-7 (aa)
43	DDDDRPS	CDR-L2 de BCMA-9, -26, -35 (aa)
44	DDSDRAS	BCMA-10 CDR-L2 de (aa)
45	NSHQRP	CDR-L2 de BCMA-11 (aa)
46	DNAKRPS	CDR-L2 de BCMA-12 (aa)
47	QQYFSSPYT	CDR-L3 de BCMA-1 (aa)
48	QQYGSSPT	CDR-L3 de BCMA-2 (aa)
49	QQYYTTPLT	CDR-L3 de BCMA-3, -46 (aa)
50	QQYYSLPLS	CDR-L3 de BCMA-4 (aa)
51	QQYYSTPWT	CDR-L3 de BCMA-5 (aa)
52	QQSHMPPT	CDR-L3 de BCMA-6 (aa)
53	QQYHSHPWT	BCMA-7 CDR-L3 de (aa)
54	QQYYSTPYT	CDR-L3 de BCMA-8, -31 (aa)
55	HVWDRSRDHYV	CDR-L3 de BCMA-9 (aa)
56	QAWDSSSTLYV	CDR-L3 de BCMA-10 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
57	AAWDDSLRGYV	CDR-L3 de BCMA-11 (aa)
58	QVWDSSSDHWV	CDR-L3 de BCMA-12, -32, -48 (aa)
59	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFG	FR1 VH de BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -45, -46 (aa)
60	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS	FR1 VH de BCMA-2, -12, -22, -23, -26, -40, -48 (aa)
61	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS	FR1 VH de BCMA-9, -24, -35, -37 (aa)
62	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFPFS	FR1 VH de BCMA-10 (aa)
63	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFD	FR1 VH de BCMA-11, -28, -29, -39 (aa)
64	WFRQAPGKGLEWVG	FR2 VH de BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 (aa)
65	WIRQAPGKGLEWVS	FR2 VH de BCMA-2, -9, -10, -12, -21, -22, -23, -24, -26, -32, -33, -35, -36, -37, -38, -40, -41, -47, -48, -49 (aa)
66	WVRRAPGKGLEWVS	FR2 VH de BCMA-11 (aa)
67	RFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAA	FR3 VH de BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 (aa)
68	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK	FR3 VH de BCMA-2, -10, -12, -21, -22, -23, -26, -32, -40, -41, -48, -49 (aa)
69	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	FR3 VH de BCMA-9, -11, -17, -24, -28, -29, -30, -33, -34, -35, -36, -38, -39 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
70	WGQGTTLVTVSS	FR4 VH de BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -9, -15, -16, -18, -20, -21, -22, -23, -25, -27, -31, -35, -36, -37, -38, -40, -41, -42, -44, -45, -46, -51 (aa)
71	WGQGTMTVTSS	FR4 VH de BCMA-2, -10, -11, -12, -24, -26, -29, -30, -32, -34, -39, -48, -49, -50 (aa)
72	DIVMTQSPDLSVSPGERATISC	FR1 VL de BCMA-1 (aa)
73	EIVMTQSPATLSVSPGETATLSC	FR1 VL de BCMA-2 (aa)
74	DIVMTQSPDSLIVSLGERATINC	FR1 VL de BCMA-3, -46 (aa)
75	AIRMTQSPSSLSASLGDRVTITC	FR1 VL de BCMA-4 (aa)
76	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC	BCMA-5, -8, -24 FR1 VL de (aa)
77	DIVMTQSPSSLSVSVGERVTITC	FR1 VL de BCMA-6 (aa)
78	VIQLTQSPSSLSASVGDRTITC	FR1 VL de BCMA-7 (aa)
79	SYELTQPPSVSVAPGQTARVTC	FR1 VL de BCMA-9 (aa)
80	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITC	FR1 VL de BCMA-10, -26 (aa)
81	QLVLTQPPSASGTPGQRTITC	FR1 VL de BCMA-11 (aa)
82	QSALTQPPSVSAAPGQKVTITC	FR1 VL de BCMA-12 (aa)
83	WYQQKPGQPRLLLY	FR2 VL de BCMA-1 (aa)
84	WYQQKPGQAPRLLIY	FR2 VL BCMA-2, -34 de (aa)
85	WYQQKPGQPPKLLIY	FR2 VL de BCMA-3, -5, -8, -24, -44, -46 (aa)
86	WYQQRPGKAPKLLLS	FR2 VL de BCMA-4 (aa)
87	WYQQRPGKAPKLLIH	FR2 VL de BCMA-6 (aa)
88	WFQQRPGKAPKSLIY	FR2 VL de BCMA-7 (aa)
89	WYQQKPGQAPMLVVY	FR2 VL de BCMA-9, -26, -35 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
90	WYQQKPGQAPVPVY	FR2 VL de BCMA-10 (aa)
91	WYQQLPGTAPVLIY	FR2 VL de BCMA-11 (aa)
92	WYQQLPGTAPKLLIY	FR2 VL de BCMA-12 (aa)
93	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYC	FR3 VL de BCMA-1, -3, -5, -8, -31, -44, -46 (aa)
94	GIPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYC	BCMA-2 FR3 VL de (aa)
95	GVPSRFSGTTSGAEYALSISLQPEDVASYYC	FR3 VL de BCMA-4 (aa)
96	GVPSRFSGRSGTVFTLAISNVQPEDFATYYC	FR3 VL de BCMA-6 (aa)
97	GVPSRFSGSGSGTHFTLTINSLQPEDFATYYC	FR3 VL de BCMA-7 (aa)
98	GIPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDEADYYC	FR3 VL de BCMA-9, -26, -35 (aa)
99	GIPERFSASNSGNTATLTISGAQATDEAEYYC	FR3 VL de BCMA-10 (aa)
100	GVPDRFSGSKSGTSASLAINGLQSEADYYC	FR3 VL de BCMA-11 (aa)
101	GIPDRFSGSKSGTSATLDIAGLQTGDEADYYC	FR3 VL de BCMA-12 (aa)
102	FGHGKLEIK	FR4 VL de BCMA-1 (aa)
103	FGRGKLEIK	FR4 VL de BCMA-2, -39 (aa)
104	FGGGTKVEIK	FR4 VL de BCMA-3, -4, -6, -30, -46 (aa)
105	FGQGTVKDIK	FR4 VL de BCMA-5, -45 (aa)
106	FGPGTKVDIK	FR4 VL de BCMA-7 (aa)
107	FGQGKLEIK	FR4 VL de BCMA-8, -44 (aa)
108	FGTGKLTVL	FR4 VL de BCMA-9, -10, -11, -26, -40, -47 (aa)
109	FGGGTKLTVL	FR4 VL de BCMA-12, -14, -15, -16, -17, -18, -32, -33, -36, -37, -38, -41, -48, -49, -50 (aa)
110	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQA PGKGLEWVGFIIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSI AYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGLTVTVSS	Cadeia VH de BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -45, -46 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
111	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSSDIWGQG TMVTVSS	Cadeia VH de BCMA-2 (aa)
112	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDYDDYWGQG TLVTVSS	Cadeia VH de BCMA-9 (aa)
113	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFPFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQG TMVTVSS	Cadeia VH de BCMA-10 (aa)
114	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWV RRAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPDPDAFDI WGQGTMTVTVSS	Cadeia VH de BCMA-11 (aa)
115	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQG TMVTVSS	Cadeia VH de BCMA-12, - 26, -48 (aa)
116	DIVMTQSPDSLSPGERATISCKSSQSVLSTSNKN YLAWYQQKPGQPPRLLLYWASTREAGVPDRFSGSGSG TDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYFSSPYTFGHGKLE IK	Cadeia VL de BCMA-1 (aa)
117	EIVMTQSPATLSVSPGETATLSCRASQSIKTNLAWYQ QKPGQAPRLLIYAASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT ITRLEPEDFAVYYCQQYGSSPTFGRGKLEIK	Cadeia VL de BCMA-2 (aa)
118	DIVMTQSPDSLVLGERATINCKSSQSVLHSSNNKN YLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSG TDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYTTPFTFGGKVE IK	Cadeia VL de BCMA-3, -46 (aa)
119	AIRMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDIRNSLAWYQ QRPGKAPKLLLSAASRLESGVPSRFSGTSGAEYALS ISLQPEDVASFYCQQYYSPLSFSGGKVEIK	Cadeia VL de BCMA-4 (aa)
120	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKN YLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSG TDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYSTPWTFGQGTKVD IK	Cadeia VL de BCMA-5 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
121	DIVMTQSPSSLSVSVGERVTITCRASQSSISNSLAWYK QRPGEAPKLLIHAASNVEDGVPSRFSGRSGTVFTLA ISNVQPEDFATYYCQQSHMPPTFGGGTKVEIK	Cadeia VL de BCMA-6 (aa)
122	VIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIGDYLAWFQ QRP GKAPKSLIYVASTLQSGVPSRFSGSGSGTHFTLT INSLQPEDFATYYCQQYHSHPWTFGPGTKVDIK	Cadeia VL de BCMA-7 (aa)
123	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKN YLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSG TDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPYTFGQGTKLE IK	Cadeia VL de BCMA-8 (aa)
124	SYELTQPPSVSVAPGQTARVTCGANNIGSKSVHWYQQ KPGQAPMLVVYDDDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTI SGVEAGDEADYFCHVWDRSRDHVFGTGKLTVL	Cadeia VL de BCMA-9 (aa)
125	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIERKNVHWYQQ KPGQAPVPVVYDDSDRASGIPERFSASNSGNTATLTI SGAQATDEAEYYCQAWDSSSTLYVFGTGKLTVL	Cadeia VL de BCMA-10 (aa)
126	QLVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNAVNWY QQLPGTAPVLIYNHQRP SGVPDRFSGSKSGTSASL AINGLQSEDEADYYCAAWDDSLRGYVFGTGKLTVL	Cadeia VL de BCMA-11 (aa)
127	QSALTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSRSNIGNNYVSWY QQLPGTAPKLLIYDNAKRPSGIPDRFSGSKSGTSATL DIAGLQTGDEADYYCQVWDSSSDHWVFGGGTKLTVL	Cadeia VL de BCMA-12 (aa)
128	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWF RQAPGKGLEWVGFIIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISR DDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTIDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGDIVMTQSPDSLVSVP GERATISCKSSQSVLSTSNKNYLAWYQQKPGQPPRL LLYWASTREAGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQYFSSPYTFGHGKLEIK	scFv de BCMA-1 (aa)
129	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSSDIWGQG TMVTVSSGGGGSGGGSGGGSGSEIVMTQSPATLSVSP GETATLSCRASQSIKTNLAWYQQKPGQAPRLLIYAAS TRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQ QYGSSPTFGRGKLEIK	scFv de BCMA-2 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
130	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWF RQAPGKGLEWVGFIIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISR DDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIVMTQSPDSLVSLS GERATINCKSSQSVLHSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQYYTTPFTFGGGTKVEIK	scFv de BCMA-3, 46 (aa)
131	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWF RQAPGKGLEWVGFIIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISR DDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGSGGGSAIRMTQSPSSLSASL GDRVTITCRASQDIRNSLAWYQQRPGKAPKLLLSAAS RLESGVPSRFSGTTSAGAEYALSISSLPEDVASFYFCQ QYYSLPLSFGGGKVEIK	scFv de BCMA-4 (aa)
132	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWF RQAPGKGLEWVGFIIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISR DDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIVMTQSPDSLAVSL GERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQYYSTPWTFGQGKVDIK	scFv de BCMA-5 (aa)
133	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWF RQAPGKGLEWVGFIIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISR DDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIVMTQSPSSLSVSV GERVTITCRASQSIISNSLAWYKQRPGEAPKLLIHAAS NVEDGVPSRFSGRSGTFTLAIISNVQPEDFATYYCQ QSHMYPPTFGGGTKVEIK	scFv de BCMA-6 (aa)
134	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWF RQAPGKGLEWVGFIIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISR DDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGSGGGSVIQLTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQDIGDYLAWFQQRPGKAPKSLIYVAS TLQSGVPSRFSGSGSGTHFTLTINSLQPEDFATYYCQ QYHSHPWTFGPGTKVDIK	scFv de BCMA-7 (aa)
135	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAP GKGLEWVGFIIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAY LQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGTTLVTVSSGGGG GGGGSGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLY SSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGS SGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPYTFQGQTKLEIK	scFv de BCMA-8 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
136	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDYVDDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGSGGGSSSYELTQPPSVSVAPG QTARVTCGANNIGSKSVHWYQQKPGQAPMLVVYDDDD RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDEADYFCHV WDRSRDHYVFGTGKLTVL	scFv de BCMA-9 (aa)
137	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFPFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQG TMVTVSSGGGGSGGGSGGGSSSYVLTQPPSVSVAPG QTARITCGNNIERKNVHWYQQKPGQAPVPVYDDSD RASGIPERFSASNSGNTATLTISGAQATDEAEYYCQA WDSSSTLYVFGTGKLTVL	scFv de BCMA-10 (aa)
138	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWV RRAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPDYDPDAFDI WGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQLVLTQPPSAS GTPGQRTVISCSSSSNIGSNAVNWYQQLPGTAPPEVL IYNHQRPSPGVPDRFSGSKSGTSASLAINGLQSEDEA DYYCAAWDDSLRGYVFGTGKLTVL	scFv de BCMA-11 (aa)
139	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQG TMVTVSSGGGGSGGGSGGGGQSALTQPPSVSAAPG QKVTISCSSRSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN AKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLDIAGLQTGDEADYYC QVWDSSSDHWVFGGKLTVL	scFv de BCMA-12 (aa)
140	SYAMH	CDR-H1 de BCMA-13 (aa) numeração de Kabat
141	SYGMH	CDR-H1 de BCMA-14, -15 (aa) numeração de Kabat
142	SSAMQ	CDR-H1 de BCMA-16 (aa) numeração de Kabat
143	SYWMS	CDR-H1 de BCMA-18 (aa) numeração de Kabat
144	SYVMH	CDR-H1 de BCMA-19 (aa) numeração de Kabat

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
145	VISYDGSNKYYADSVKG	CDR-H2 de BCMA-13, -14, -15 (aa) numeração de Kabat
146	WIVVGSGNTNYAQKFQE	CDR-H2 de BCMA-16 (aa) numeração de Kabat
147	HINQDGSEKYYVDSVKG	CDR-H2 de BCMA-18 (aa) numeração de Kabat
148	WINPNSGGTNYAQKFQG	CDR-H2 de BCMA-19 (aa) numeração de Kabat
149	LPGRDGYPGAFDY	CDR-H3 de BCMA-13, -14 (aa)
150	DQYSSSAQRADF DY	CDR-H3 de BCMA-15 (aa)
151	APYYDILTGYL	CDR-H3 de BCMA-16 (aa)
152	EADSSADY	CDR-H3 de BCMA-17, -33 (aa)
153	WLAVTN	CDR-H3 de BCMA-18 (aa)
154	DGGDV	CDR-H3 de BCMA-19 (aa)
155	GGLGITPYFYDY	CDR-H3 de BCMA-20, -27 (aa)
156	VDGGYTEDY	CDR-H3 de BCMA-21 (aa)
157	VDGDYTEDY	CDR-H3 de BCMA-22, -23, -40 (aa)
158	GFTFSSY	CDR-H1 de BCMA-13, -14, -15, -18 (aa) numeração de Chothia
159	GFTFTSS	CDR-H1 de BCMA-16 (aa) numeração de Chothia
160	GYTFTSY	CDR-H1 de BCMA-19 (aa) numeração de Chothia
161	SYDGSN	CDR-H2 de BCMA-13, -14, -15 (aa) numeração de Chothia
162	VVGSGN	CDR-H2 de BCMA-16 (aa) numeração de Chothia

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
163	NQDGSE	CDR-H2 de BCMA-18 (aa) numeração de Chothia
164	NPNSGG	CDR-H2 de BCMA-19 (aa) numeração de Chothia
165	GFTFSSYAMH	CDR-H1 de BCMA-13 (aa) numeração de AbM
166	GFTFSSYGMH	CDR-H1 de BCMA-14, -15 (aa) numeração de AbM
167	GFTFTSSAMQ	CDR-H1 de BCMA-16 (aa) numeração de AbM
168	GFTFSSYWMS	CDR-H1 de BCMA-18 (aa) numeração de AbM
169	GYTFTSYMH	CDR-H1 de BCMA-19 (aa) numeração de AbM
170	VISYDGSNKY	CDR-H2 de BCMA-13, -14, - 15 (aa) numeração de AbM
171	WIVVGSGNTN	CDR-H2 de BCMA-16 (aa) numeração de AbM
172	HINQDGSEKY	CDR-H2 de BCMA-18 (aa) numeração de AbM
173	WINPNSGGTN	CDR-H2 de BCMA-19 (aa) numeração de AbM
174	GSGSNIGSNDVS	CDR-L1 de BCMA-13, -14, -15, -16, -18, -21 (aa)
175	GGNNIGFKGVQ	CDR-L1 de BCMA-17, -33 (aa)
176	TGTSSDVG DYNYVA	CDR-L1 de BCMA-19 (aa)
177	SGGKTVN	CDR-L1 de BCMA-20, -27 (aa)
178	TGSSSDVGKYNLVS	CDR-L1 de BCMA-22, -23 (aa)
179	WNDQRPS	CDR-L2 de BCMA-13, -14, -15, -16, -18, -21 (aa)
180	DDSDRPS	CDR-L2 de BCMA-17, -32, -33 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
181	EVINRPS	CDR-L2 de BCMA-19 (aa)
182	SNDQRPS	CDR-L2 de BCMA-20, -27 (aa)
183	DVNRKPS	CDR-L2 de BCMA-22, -23, -40 (aa)
184	AAWDDSLGGSWV	CDR-L3 de BCMA-13 (aa)
185	AAWDDRLNGFWV	CDR-L3 de BCMA-14 (aa)
186	AAWDDSLSGWV	CDR-L3 de BCMA-15 (aa)
187	ASWDDSLSGWV	CDR-L3 de BCMA-16 (aa)
188	QVWDSASDHWV	CDR-L3 de (BCMA-17, -33 aa)
189	AAWDDSLNGWV	CDR-L3 de BCMA-18 (aa)
190	ISYSRGSTPYV	CDR-L3 de BCMA-19 (aa)
191	GSWDDSLNAWV	CDR-L3 de BCMA-20, -27 (aa)
192	AAWDDSLNGYV	CDR-L3 de BCMA-21 (aa)
193	CSYGGSRSYV	CDR-L3 de BCMA-22, -40 (aa)
194	SSYGGSRSYV	CDR-L3 de BCMA-23 (aa)
195	QMQLVQYGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	FR1 VH de BCMA-13 (aa)
196	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	FR1 VH de BCMA-14 (aa)
197	QVQLLESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS	FR1 VH de BCMA-15, -47 (aa)
198	EVQLVQSGPEVKKPGTSLVKVSCASGFTFT	FR1 VH de BCMA-16 (aa)
199	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS	FR1 VH de BCMA-17, -33, -36, -38, -41 (aa)
200	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	FR1 VH de BCMA-18 (aa)
201	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFT	FR1 VH de BCMA-19 (aa)
202	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFD	FR1 VH de BCMA-20 (aa)
203	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFS	FR1 VH de BCMA-21 (aa)
204	WVRQAPGKGLEWVA	FR2 VH de BCMA-13, -14, -15 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
205	WVRQARGQRLEWIG	FR2 VH de BCMA-16 (aa)
206	WIRLAPGKGLEWVS	FR2 VH de BCMA-17 (aa)
207	WHRQAPGKGPEWVA	FR2 VH de BCMA-18 (aa)
208	WVRQAPGQGLEWMG	FR2 VH de BCMA-19 (aa)
209	WVRQAPGKGLEWVS	FR2 VH de BCMA-20, -27, -28, -29, -30, -34, -39 (aa)
210	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLKAEDTAVYYCAT	FR3 VH de BCMA-13 (aa)
211	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAT	FR3 VH de BCMA-14 (aa)
212	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK	FR3 VH de BCMA-15 (aa)
213	RVTITRDMSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAA	FR3 VH de BCMA-16 (aa)
214	RFTISRDN AESSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	FR3 VH de BCMA-18 (aa)
215	RVTMTRDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCAR	FR3 VH de BCMA-19 (aa)
216	RFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK	FR3 VH de BCMA-20, -27 (aa)
217	RGQGT LVTVSS	FR4 VH de BCMA-13 (aa)
218	RGP GT LVTVSS	FR4 VH de BCMA-14 (aa)
219	WGQGT LVNVSS	FR4 VH de BCMA-17, -33 (aa)
220	WGQGT TVTVSS	FR4 VH de BCMA-19 (aa)
221	QAVLTQPPSASGTPGQRTISC	FR1 VL de BCMA-13, -14 (aa)
222	QSVLTQPPSASGTPGQRTISC	FR1 VL de BCMA-15, -18, -21 (aa)
223	QSALTQPPSASGTPGQRTISC	FR1 VL de BCMA-16 (aa)
224	QPVL TQPPSVSVAPGKTAMITC	FR1 VL de BCMA-17, -33 (aa)
225	QAVLTQPASVSGSPGQSITISC	FR1 VL de BCMA-19 (aa)
226	QPVL TQPPSASGTPGQRTISC	FR1 VL de BCMA-20, -27 (aa)
227	QSALTQPASVSGSPGQSITISC	FR1 VL de BCMA-22, -23, -40 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
228	WYQQIPGTAPKLLIY	FR2 VL de BCMA-13, -14, -15, -16, -18, -21 (aa)
229	WYQQKTGQAPVLVVY	FR2 VL de BCMA-17, -33 (aa)
230	WYQQHPGKDPKLMIF	FR2 VL de BCMA-19 (aa)
231	WFRQVPGTAPQLLIY	FR2 VL de BCMA-20, -27 (aa)
232	WYQQPPGKAPKLLIY	FR2 VL de BCMA-22, -23, -40 (aa)
233	GVPDRFSASKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	FR3 VL de BCMA-13 (aa)
234	GVPDRFSGSKSGASASLAISGLQSEDEADYYC	FR3 VL de BCMA-14 (aa)
235	GVPDRFSGSKSGTSASLVISGLRSEDEADYYC	FR3 VL de BCMA-15 (aa)
236	GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYC	BCMA-16 FR3 VL de (aa)
237	GIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYC	FR3 VL de BCMA-17, -33 (aa)
238	GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	FR3 VL de BCMA-18 (aa)
239	GVSDRFSGSKSGNTASLDISGLQPEDEADYYC	FR3 VL de BCMA-19 (aa)
240	GVPDRFSGSKSGSSASLDISGLQSEDEAYYYC	FR3 VL de BCMA-20, -27 (aa)
241	GVPDRFSGSKSGISASLAISGLRSEDEADYYC	FR3 VL de BCMA-21 (aa)
242	GVSNRFSKSGSGNTATLTISGLQGDDEADYYC	FR3 VL de BCMA-22, -23, -40 (aa)
243	FGGGTKVTVL	FR4 VL de BCMA-13 (aa)
244	IGTGTKVTVL	FR4 VL de BCMA-19 (aa)
245	FGGETKLTVL	FR4 VL de BCMA-20, -27 (aa)
246	FGTGTKVTVL	FR4 VL de BCMA-21, -22, -23 (aa)
247	QMQLVQYGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLKAEDTAVYYCATLPGRDGYPGAFDYRGQGTLLTVTVSS	Cadeia VH de BCMA-13 (aa)
248	EVQLLES GGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATLPGRDGYPGAFDYRGPGTLLTVTVSS	Cadeia VH de BCMA-14 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
249	QVQLLESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDQYSSSAQRADF YWGQGTTLTVSS	Cadeia VH de BCMA-15 (aa)
250	EVQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCASGFTTSSAMQWV RQARGQRLIEWIGWIVVSGNTNYAQKFQERVTITRDM STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAAAPYYDILTGYYLW GQGTTLTVSS	Cadeia VH de BCMA-16 (aa)
251	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RLAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREADSSADYWGQGT LVNVSS	Cadeia VH de BCMA-17 (aa)
252	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWH RQAPGKGPWEVAHINQDGEKYYVDSVKGRFTISRDN AESSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWLAVTNWGQGT LVTVSS	Cadeia VH de BCMA-18 (aa)
253	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYIMHWV RQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSLRSDDTAVYYCARDGGDVWGQGT TVTVSS	Cadeia VH de BCMA-19 (aa)
254	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFDDYAMHWV RQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKGGIGITPYFDYW GQGTTLTVSS	Cadeia VH de BCMA-20 (aa)
255	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGGYTEDYWGQ GTTLTVSS	Cadeia VH de BCMA-21 (aa)
256	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGDTEDYWGQ GTTLTVSS	Cadeia VH de BCMA-22, - 23, -40 (aa)
257	QAVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSGSNIGSNDVSWY QQIPGTAPKLLIYWNDQRPSGVPDRFSASKSGTSASL AISGLRSEDEADYYCAAWDDSLGGSWVFGGGTKVTVL	Cadeia VL de BCMA-13 (aa)
258	QAVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSGSNIGSNDVSWY QQIPGTAPKLLIYWNDQRPSGVPDRFSGSKSGASASL AISGLQSEDEADYYCAAWDDRLNGFWVFGGGTKLTVL	Cadeia VL de BCMA-14 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
259	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGSGSNIGSNDVSWY QQIPGTAPKLLIYWNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASL VISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGWVFGGGTKLTVL	Cadeia VL de BCMA-15 (aa)
260	QSALTQPPSASGTPGQRTVISCSSGSGSNIGSNDVSWY QQIPGTAPKLLIYWNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AISGLQSEDEADYYCASWDDSLSGWVFGGGTKLTVL	Cadeia VL de BCMA-16 (aa)
261	QPVLTPPPSVSVAPGKTAMITCGGNNIGFKGVQWYQQ KTGQAPVLVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTI SRVEAGDEADYYCQVWDSASDHWFVFGGGTKLTVL	Cadeia VL de BCMA-17, - 33 (aa)
262	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGSGSNIGSNDVSWY QQIPGTAPKLLIYWNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVL	Cadeia VL de BCMA-18 (aa)
263	QAVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGDIYVAV YQQHPGKDPKLMIFEVINRPSGVSDRFSGSKSGNTAS LDISGLQPEDEADYYCISYRGSTPYVIGTGTKVTVL	Cadeia VL de BCMA-19 (aa)
264	QPVLTPPPSASGTPGQRTVISCSSGSKTVNWFRQVPGT APQLLIYSNDQRPSGVPDRFSGSKSGSSASLDISGLQ SEDEAYYYCGSWDDSLNAWVFGETKLTVL	Cadeia VL de BCMA-20, - 27 (aa)
265	QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSGSGSNIGSNDVSWY QQIPGTAPKLLIYWNDQRPSGVPDRFSGSKSGISASL AISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVL	Cadeia VL de BCMA-21 (aa)
266	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDVGKYNLVS YQQPPGKAPKLIIDVNRKPSGVSNRFGSGSKSGNTAT LTISGLQGDDEADYYCCSYGGRSYVFGTGTKVTVL	Cadeia VL de BCMA-22 (aa)
267	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDVGKYNLVS YQQPPGKAPKLIIDVNRKPSGVSNRFGSGSKSGNTAT LTISGLQGDDEADYYCSSYGGRSYVFGTGTKVTVL	Cadeia VL de BCMA-23 (aa)
268	QMQLVQYGGGVVQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWV RQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLKAEDTAVYYCATLPGRDGYPGAFDY RGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGGSQAVLTQPPSAS GTPGQRTVISCSSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLL IYWNDQRPSGVPDRFSASKSGTSASLAISGLRSEDEA DYYCAAWDDSLGGSWVFGGGTKVTVL	scFv de BCMA-13 (aa)
269	EVQLLESGGGVVQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATLPGRDGYPGAFDY RGPGLTLTVSSGGGGSGGGSGGGGSQAVLTQPPSAS	scFv de BCMA-14 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
	GTPGQRTVITISCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLL IYWNDQRPSGVPDRFSGSGSGASASLAISGLQSEDEA DYYCAAWDDRLNGFWVFGGGTKLTVL	
270	QVQLLES G GGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDQYSSSAQRADF YWGQGT LTVSSGGGGSGGGSGGGGSQSVLTQPPSA SGTPGQRTVITISCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKL LIYWNDQRPSGVPDRFSGSGSGTSASLVISGLRSEDE ADYYCAAWDDSLSGWVFGGGTKLTVL	scFv de BCMA-15 (aa)
271	EVQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCASGFTFTSSAMQWV RQARGQRLEWIGWIVVSGGNTNYAQKFQERVTITRDM STSTAYMELSSLRSED TAVYYCAAAPYYDILTGYYLW GQGT LTVSSGGGGSGGGSGGGGSQ SALTQPPSASG TPGQRTVITISCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLI YWNDQRPSGVPDRFSGSGSGTSASLAISGLQSEDEAD YYCASWDDSLSGWVFGGGTKLTVL	scFv de BCMA-16 (aa)
272	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSDYYMSWI RLAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREADSSADYWGQGT LVNVSSGGGGSGGGSGGGGSQPVLTQPPSVSVAPGK TAMITCGGNNIGFKGVQWYQQKTGQAPVLVYDDSDR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVW DSASDHWVFGGGTKLTVL	scFv de BCMA-17 (aa)
273	EVQLLES G GGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYWMSWH RQAPGKGP EWVAHINQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDN AESL YLQMNSLRAEDTAVYYCARWLAVTNWGQGT L V TVSSGGGGSGGGSGGGGSQSVLTQPPSASGTPGQRV TISCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDQR PSGVPDRFSGSGSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAW DDSLNGWVFGGGTKLTVL	scFv de BCMA-18 (aa)
274	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMHVW RQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSR LRSDDTAVYYCARDGGDVWGQGT T V T VSSGGGGSGGGSGGGGSQAVLTQPASVSGSPGQSIT ISCTGTSSDVGDYNYVAWYQQHPGKDPKLMIFEVINR PSGVSDRFSGSGSGNTASLDISGLQPEDEADYYCISY SRGSTPYVIGTGTKVTVL	scFv de BCMA-19 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
275	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWV RQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKGGGLGITPYFDYW GQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQPVLTQPPSASG TPGQRTVITSCSGGKTVNWFRQVPGTAPQLLIYSNDQR PSGVPDRFSGSKSGSSASLDISGLQSEDEAYYYCGSW DDSLNAWVFGGETKLTVL	scFv de BCMA-20 (aa)
276	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGGYTEDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQSVLTQPPSASGTPG QRVTISCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWN DQRPSGVPDRFSGSKSGISASLAISGLRSEDEADYYC AAWDDSLNGYVFGTGTKVTVL	scFv de BCMA-21 (aa)
277	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGDYTEDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPG QSITISCTGSSSDVGKYNLWSYQQPPGKAPKLIID VNKRPSGVSNRFSKSGNTATLTISGLQGDDEADYY CCSYGGSRSYVFGTGTKVTVL	scFv de BCMA-22 (aa)
278	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGDYTEDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPG QSITISCTGSSSDVGKYNLWSYQQPPGKAPKLIID VNKRPSGVSNRFSKSGNTATLTISGLQGDDEADYY CSSYGGSRSYVFGTGTKVTVL	scFv de BCMA-23 (aa)
279	VDGDDAFDI	CDR-H3 V _H -3 (aa)
280	DPLSWDSSGKGPR	CDR-H3 V _H -4 (aa)
281	ENYDFWSWRYYYDMDV	CDR-H3 V _H -5 (aa)
282	VDGPPSYDI	CDR-H3 V _H -6 (aa)
283	GDWDDAFDI	CDR-H3 V _H -7 (aa)
284	VDGDYEDY	CDR-H3 V _H -9 (aa)
285	DVPSSGDDAFDI	CDR-H3 V _H -10 (aa)
286	VDGDDVFDI	CDR-H3 V _H -11 (aa)
287	VDGDAFDI	CDR-H3 V _H -12 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
288	DYSIN	CDR-H1 V _H de Anticorpo de Referência 1 (aa)
289	NFGMN	CDR-H1 V _H de Anticorpo de Referência 2 (aa)
290	WINTETREPAYAYDFRG	CDR-H2 V _H de Anticorpo de Referência 1 (aa)
291	WINTYTGESYFADDFKG	CDR-H2 V _H de Anticorpo de Referência 2 (aa)
292	DYSYAMDY	CDR-H3 V _H de Anticorpo de Referência 1 (aa)
293	GEIYYGYDGGFAY	CDR-H3 V _H de Anticorpo de Referência 2 (aa)
294	GYTFTDY	CDR-H1 V _H de Anticorpo de Referência 1 (aa) numeração de Chothia
295	GYTFTNF	CDR-H1 V _H de Anticorpo de Referência 2 (aa) numeração de Chothia
296	NTETRE	CDR-H2 V _H de Anticorpo de Referência 1 (aa) numeração de Chothia
297	NTYTGE	CDR-H2 V _H de Anticorpo de Referência 2 (aa) numeração de Chothia
298	GYTFTDYSIN	CDR-H1 V _H de Anticorpo de Referência 1 (aa) numeração de AbM
299	GYTFTNFGMN	CDR-H1 V _H de Anticorpo de Referência 2 (aa) numeração de AbM

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
300	WINTETREPA	CDR-H2 V _H de Anticorpo de Referência 1 (aa) numeração de AbM
301	WINTYTGESY	CDR-H2 V _H de Anticorpo de Referência 2 (aa) numeração de AbM
302	RASESVTILGSHLIH	CDR-L1 V _L de Anticorpo de Referência 1 (aa)
303	RASQDVNTAVS	CDR-L1 V _L de Anticorpo de Referência 2 (aa)
304	LASNVQT	CDR-L2 V _L de Anticorpo de Referência 1 (aa)
305	SASYRYT	CDR-L2 V _L de Anticorpo de Referência 2 (aa)
306	LQSRTIPRT	CDR-L3 V _L de Anticorpo de Referência 1 (aa)
307	QQHYSTPWT	CDR-L3 V _L de Anticorpo de Referência 2 (aa)
308	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFT	FR1 V _H de Anticorpo de Referência 1 (aa)
309	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFT	FR1 V _H de Anticorpo de Referência 2 (aa)
310	WVKRAPGKGLKWMG	FR2 V _H de Anticorpo de Referência 1 (aa)
311	WVKQAPGKGFKWMA	FR2 V _H de Anticorpo de Referência 2 (aa)
312	RFAFSLETSASTAYLQINNLYEDTATYFCAL	FR3 V _H de Anticorpo de Referência 1 (aa)
313	RFAFSVETSATTAYLQINNLTEDTATYFCAR	FR3 V _H de Anticorpo de Referência 2 (aa)
314	WGQGTSTVTVSS	FR4 V _H de Anticorpo de Referência 1 (aa)
315	WGQGTSLVTVSA	FR4 V _H de Anticorpo de Referência 2 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
316	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISC	FR1 V _L de Anticorpo de Referência 1 (aa)
317	DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITC	FR1 V _L de Anticorpo de Referência 2 (aa)
318	WYQQKPGQPPTLLIQ	FR2 V _L de Anticorpo de Referência 1 (aa)
319	WYQQKPGQSPKLLIF	FR2 V _L de Anticorpo de Referência 2 (aa)
320	GVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYC	FR3 V _L de Anticorpo de Referência 1 (aa)
321	GVPDRFTGSGSGADFTLTISVQAEDLAVYYC	FR3 V _L de Anticorpo de Referência 2 (aa)
322	FGGGTKLEIK	FR4 V _L de Anticorpo de Referência 1 (aa)
323	FGGGTKLDIK	FR4 V _L de Anticorpo de Referência 2 (aa)
324	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWV KRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLET SASTAYLQINNPKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGT SVTVSS	Cadeia V _H de Anticorpo de Referência 1 (aa)
325	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWV KQAPGKGFKMAWINTYTGESYFADDFKGRFAFSVET SATTAYLQINNPKTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAY WGQGTLLTVSA	Cadeia V _H de Anticorpo de Referência 2 (aa)
326	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLI HWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTD FTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	Cadeia V _L de Anticorpo de Referência 1 (aa)
327	DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQ QKPGQSPKLLIFSASYRTGVPDRFTGSGSGADFTLT ISSVQAEDLAVYYCQGHYSTPWTFGGGTKLDIK	Cadeia V _L de Anticorpo de Referência 2 (aa)
328	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLI HWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTD FTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK GGGGSGGGSGGGGSIQILVQSGPELKKPGETVKISC KASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPA YAYDFRGRFAFSLETSAAYLQINNPKYEDTATYFC ALDYSYAMDYWGQGTSTVTVSS	scFv V _L -V _H de Referência 1 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
329	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNVVKQAP GKGFKWMAWINTYTGESYFADDFKGRFAFSVETSATTAYLQ INNLTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQTLVTVSAG GGSGGGGGGGGGSDVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQ DVNTAVSWYQQKPGQSPKLLIFSASYRYTGVPRFTGSGSG ADFTLTISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIK	scFv V_H - V_L de Referência 2 (aa)
330	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCAGGGCGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGGA TTCACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTGGTCCGCCAG GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTAGA AGCAAAGCTTATGGTGGGACAACAGAATACGCCGCGTCT GTGAAAGGCAGATTACCATCTCAAGAGATGATTCCAAA AGCATCGCCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGAG GACACAGCCGTGTATTACTGTGCGGCCTGGAGTGCCCCG ACTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCC TCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGT GGCGGATCGGATATTGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCC CTGTCTGTGTCTCCGGGCGAGAGGGCCACCATCAGCTGC AAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATCCACCTCCAACAATAAG AACTATTTAGCTTGGTATCAGCAGAAACCAGGACAGCCC CCTAGGCTGCTCCTTTACTGGGCATCTACCCGGGAGGCC GGGGTCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGAT GTGGCGGTTTATTACTGTCAACAATATTTTCAGTTCTCCG TACACTTTTGGCCACGGGACCAAGCTGGAAATCAAA	scFv de BCMA-1 (nt)
331	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAG CCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGA TTCACCTTCAGTGACTIONTACATGAGCTGGATCCGCCAG GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCATACATTAGT AGTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG GGCCGATTACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCA CTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACG GCCGTGTATTACTGTGCGAAAGTGGATGGCCCTCCTTCT TCTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCC TCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGT GGCGGATCGGAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACC CTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAACAGCCACCCTCTCCTGC AGGGCCAGTCAGAGTATTAAGACCAACTTGGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTAT GCTGCATCCACCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGATTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC ACCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGT CAGCAATATGGTAGCTCACCACCTTTTGGCCGGGGGACC AAGCTGGAAATCAAA	scFv de BCMA-2 (nt)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
332	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC AGCCAGGGCGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCTTC TGGATTACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTGGTTC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTAGGTT TCATTAGAAGCAAAGCTTATGGTGGGACAACAGAATA CGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAAGA GATGATTCCAAAAGCATCGCCTATCTGCAAATGAACA GCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTGC GGCCTGGAGTGCCCCGACTGACTACTGGGGCCAGGGA ACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAG GCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGATATTGT GATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGTTGTGTCTCTG GGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGA GTGTTTTACACAGCTCCAACAATAAGAATTACTTAGC TTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTG CTCATTTACTGGGCATCTACCCGGAATCCGGGGTCC CTGACCGGTTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTG GCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATTATACTACTCCGC TCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA	scFv de BCMA-3 (nt)
333	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC AGCCAGGGCGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCTTC TGGATTACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTGGTTC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTAGGTT TCATTAGAAGCAAAGCTTATGGTGGGACAACAGAATA CGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAAGA GATGATTCCAAAAGCATCGCCTATCTGCAAATGAACA GCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTGC GGCCTGGAGTGCCCCGACTGACTACTGGGGCCAGGGA ACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAG GCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGCCATCCG GATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCCGCGTCTCTG GGGGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCGAGTCAGG ACATTAGGAATTCTTTGGCCTGGTATCAGCAGAGGCC AGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGCTTTCTGCTGCATCC AGATTGGAAAGTGGGGTCCCTTCTAGGTTTCAGTGGCA CTACTTCTGGGGCGGAGTATGCTCTCAGCATCAGCAG CCTGCAGCCTGAAGATGTCGCATCTTATTTCTGTCAG CAGTATTATAGTCTCCCTCTCTCCTTCGGCGGAGGGA CCAAGGTGGAAATCAAA	scFv de BCMA-4 (nt)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
334	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC AGCCAGGGCGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCTTC TGGATTACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTGGTTC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTAGGTT TCATTAGAAGCAAAGCTTATGGTGGGACAACAGAATA CGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAAGA GATGATTCCAAAAGCATCGCCTATCTGCAAATGAACA GCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTGC GGCCTGGAGTGCCCCGACTGACTACTGGGGCCAGGGA ACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAG GCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGACATCGT GATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTG GGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGA GTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAATACTTAGC TTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTG CTCATTTACTGGGCATCTACCCGGAATCCGGGGTCC CTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTG GCAGTTTATTACTGTGCAATATTATAGTACTCCGT GGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGATATCAAA	scFv de BCMA-5 (nt)
335	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTA CAGCCAGGGCGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCT TCTGGATTACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTGG TTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTA GGTTTCATTAGAAGCAAAGCTTATGGTGGGACAACA GAATACGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTACCATC TCAAGAGATGATTCCAAAAGCATCGCCTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTAT TACTGTGCGGCCTGGAGTGCCCCGACTGACTACTGG GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGA GGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGA TCGGATATTGTGATGACCCAGTCTCCATCGTCCCTG TCTGTGTCTGTAGGAGAGAGAGTCACCATCACTTGT CGGGCGAGTCAGTCTATAAGTAATTCCTTAGCCTGG TATAAACAGAGACCGGGAGAAGCCCCTAAACTCCTG ATACATGCTGCATCCAATGTGGAAGATGGGGTCCCT TCGAGGTTTCAGCGGCAGGGGATCTGGGACAGTTTTTC ACTCTCGCCATCAGCAATGTACAGCCTGAAGATTTTC GCAACTTACTACTGTGTCAGCAGAGTCACATGTACCCT CCGACTTTCGGCGGGGGACCAAGGTGGAAATCAAA	scFv de BCMA-6 (nt)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
336	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC AGCCAGGGCGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCTTC TGGATTACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTGGTTC CGCCAGGCTCCAGGAAGGGGCTGGAGTGGGTAGGTT TCATTAGAAGCAAAGCTTATGGTGGGACAACAGAATA CGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCAAGA GATGATTCCAAAAGCATCGCCTATCTGCAAATGAACA GCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTGC GGCCTGGAGTGCCCCGACTGACTACTGGGGCCAGGGA ACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAG GCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGTCATCCA GTTGACCCAGTCTCCCTCCTCACTGTCTGCATCTGTA GGGGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGG ACATTGGCGATTATTTAGCCTGGTTTCAGCAGAGACC AGGGAAAGCCCCTAAGTCCCTGATCTATGTTGCGTCC ACTTTGCAGAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCA GTGGATCTGGGACACACTTCACTCTCACCATCAACAG CCTGCAGCCTGAAGATTTTGCACTTATTACTGCCAA CAGTATCATAGTCACCCGTGGACGTTTCGGCCAGGGA CCAAGGTGGATATCAAA	scFv de BCMA-7 (nt)
337	CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTA CAGCCAGGGCGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCT TCTGGATTACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTGG TTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGGGCTGGAGTGGGTA GGTTTCATTAGAAGCAAAGCTTATGGTGGGACAACA GAATACGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTCACCATC TCAAGAGATGATTCCAAAAGCATCGCCTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTAT TACTGTGCGGCCTGGAGTGCCCCGACTGACTACTGG GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGA GGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGA TCGGATATTGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTG GCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGC AAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAAT AAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGA CAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACC CGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGC GGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC CTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAG CAATATTATAGTACTCCGTACACTTTTGGCCAGGGG ACCAAGCTGGAAATCAAA	scFv de BCMA-8 (nt)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
338	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCA AGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTACCTTCAGTGA TACTACTACATGAGCTGGATC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCAT ACATTAGTAGTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGA CTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGGGACAAC GCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA GAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGT GGACGGTGACTACGTCGATGACTACTGGGGCCAGGGA ACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAG GCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGTCCTATGA GCTGACTCAGCCGCCCTCGGTGTCTGTGGCCCCAGGA CAGACGGCCAGGGTTACCTGTGGGGCAAATAATATTG GAAGCAAAAGTGTCCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGG CCAGGCCCCCATGCTGGTCTGTCTATGATGATGACGAC CGGCCCTCCGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCA ACTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCGGGGT CGAGGCCGGGGATGAGGCCGACTACTTCTGTCACGTG TGGGATAGAAGTCGTGATCATTATGTCTTCGGAAGT GGACCAAGCTGACCGTCCTA	scFv de BCMA-9 (nt)
339	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTC AAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCC TCTGGATTACCTTCAGTGA TACTACTACATGAGCTGG ATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTT TCATACATTAGTAGTAGTGGTAGTACCATATACTAC GCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGG GACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGTGGACGGTGACTACGTCGATGACTACTGG GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGA GGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGA TCGTCTATGAGCTGACTCAGCCGCCCTCGGTGTCT GTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGGTTACCTGTGGG GCAAATAATATTGGAAGCAAAAGTGTCCACTGGTAC CAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCCATGCTGGTCTGTC TATGATGATGACGACCGGCCCTCCGGGATCCCTGAG CGATTCTCTGGCTCCA ACTCTGGGAACACGGCCACC CTGACCATCAGCGGGGTCGAGGCCGGGGATGAGGCC GACTACTTCTGTCACGTGTGGGATAGAAGTCGTGAT CATTATGTCTTCGGAAGTGGGACCAAGCTGACCGTC CTA	scFv de BCMA-10 (nt)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
340	CAGGTGCAGCTGGTACAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC AGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTACCTTTGATGATTATGCCATGCACTGGGTC CGGCGAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAG GTATTAGTTGGAATAGTGGTAGCATAGGCTATGCGGA CTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGA GAGCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA TCTGGGGCCCGACTACGATCCCGATGCTTTTGATATC TGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTTTCCTCAGGTG GAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGG ATCGCAGCTTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCT GGGACCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTCTTG GAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATGCTGTAAACTG GTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCGAAGTCCTC ATCTATAATAGTCATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTG ACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTC CCTGGCCATCAATGGGCTCCAGTCTGAGGACGAGGCT GATTATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAGAG GTTACGTCTTCGGAAGTGGGACCAAGCTCACCGTCCT A	scFv de BCMA-11 (nt)
341	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCA AGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTACCTTCAGTGA TACTACTACATGAGCTGGATC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCAT ACATTAGTAGTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGA CTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGGGACAAC GCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA GAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAAGT GGATGGCCCTCCTTCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGG ACAATGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAG GCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGTCTGC CCTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGA CAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCCGCTCCA ACATTGGGAATAATTATGTATCCTGGTACCAACAGCT CCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTTATGACAAT GCTAAGCGACCCTCAGGAATTCCTGACCGATTCTCTG GCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGACATCGC CGGACTCCAGACTGGGGATGAGGCCGACTATTACTGT CAGGTGTGGGATAGTAGTAGTGATCATTTGGGTATTCTG GCGGAGGGACCAAGCTCACCGTCCTA	scFv de BCMA-12 (nt)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
342	CAGATGCAGCTGGTGCAGTATGGGGGAGGCGTGGTCC AGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTC CGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAG TTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTACGCAGA CTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAT TCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCTACCCT ACCCGGTAGAGATGGCTACCCCGGAGCCTTTGACTAC AGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTG GAGGCGGTTGAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGG ATCGCAGGCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCT GGGACCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTCTTG GAAGCGGCTCCAACATCGGAAGTAATGATGTCTCCTG GTATCAGCAGATCCCAGGAACGGCCCCCAAACCTCCTC ATCTACTGGAATGATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTG ACCGATTCTCTGCCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTC CCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCT GATTATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGGGTG GTTCTTGGGTGTTGCGCGGAGGGACCAAGGTCACCGT CCTA	scFv de BCMA-13 (nt)
343	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCC AGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC TGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTC CGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAG TTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTACGCAGA CTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAT TCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA GAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCTACCCT ACCCGGTAGAGATGGCTACCCCGGAGCCTTTGACTAC AGGGGCCCGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTG GAGGCGGTTGAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGG ATCGCAGGCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCT GGGACCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTCTTG GAAGCGGCTCCAACATCGGAAGTAATGATGTCTCCTG GTATCAGCAGATCCCAGGAACGGCCCCCAAACCTCCTC ATCTACTGGAATGATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTG ACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCGCCTCAGCCTC TCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCT GATTATTATTGTGCAGCATGGGATGACAGGTTGAACG GTTTTTGGGTGTTGCGCGGAGGGACCAAGCTCACCGT CCTA	scFv de BCMA-14 (nt)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
344	CAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCA AGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTC CGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAG TTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGA CTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAT TCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA GAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAGA TCAGTATAGCAGTAGCGCACAAAGGGCCGACTTTGAC TACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG GTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGTTCTGGCGGTGG CGGATCGCAGTCTGTGCTGACGCAGCCACCCTCAGCG TCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTT CTGGAAGCGGCTCCAACATCGGAAGTAATGATGTCTC CTGGTATCAGCAGATCCCAGGAACGGCCCCAACTC CTCATCTACTGGAATGATCAGCGGCCCTCAGGGGTCC CTGACCGGTTCTCAGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGC CTCCCTGGTCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAG GCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGA GTGGTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGT CCTA	scFv de BCMA-15 (nt)
345	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGCCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGACCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGATTACCTTTACTAGCTCTGCTATGCAGTGGGTG CGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAGGAT GGATCGTCGTTGGCAGTGGTAACACAAACTACGCACA GAAGTTCAGGAAAGAGTCACCATTACCAGGGACATG TCCACAAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGGCAGC TCCGTATTACGATATTTTACTGGTTATTATTTATGG GGCCAGGGAACGCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAG GCGGTTCTGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATC GCAGTCTGCCCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGG ACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTCTGGAA GCGGCTCCAACATCGGAAGTAATGATGTCTCCTGGTA TCAGCAGATCCCAGGAACGGCCCCAACTCCTCATC TACTGGAATGATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACC GATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCT GGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGAT TATTACTGTGCATCATGGGATGACAGCCTGAGTGGTT GGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTA	scFv de BCMA-16 (nt)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
346	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCA AGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTACCTTCAGTGA TACTACTACATGAGCTGGATC CGCCTGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCAT ACATTAGTAGTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGA CTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGGGACAAC GCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA GAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA GGCCGATAGTAGCGCTGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCAACGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCG GAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGCCTGTGCT GACTCAGCCACCCTCGGTGTCA GTGGCCCCAGGAAAG ACGGCCATGATTACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAT TTAAAGGTGTGCAGTGGTACCAGCAGAAGACAGGCCA GGCCCCCTGTGCTGGTTCGTCTATGATGATAGCGACCGG CCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACT CTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGA AGCCGGGGATGAGGCCGATTATTACTGTCAGGTGTGG GATAGTGCTAGTGATCATTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGA CCAAGCTGACCGTCCTA	scFv de BCMA-17 (nt)
347	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTC CAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCC TCTGGATTACGTTTAGTAGCTATTGGATGAGCTGG CACCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCCGAGTGGGTG GCCACATAAACAAGACGGAAGTGAGAAGTACTAT GTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGA GACAACGCCGAGAGTTCACTGTATCTGCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGGTGGCTGGCGGTTACTAACTGGGGCCAGGGA ACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTCA GGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGTCT GTGTTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCC GGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTCTGGAAGCGGC TCCAACATCGGAAGTAATGATGTCTCCTGGTATCAG CAGATCCCAGGGACGGCCCCCAAACCTCCTCATCTAC TGGAATGATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGA TTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTG GCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGAT TATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAATGGT TGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA	scFv de BCMA-18 (nt)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
348	CAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAG AAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCT TCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGG GTGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATCAACCCTAACAGTGGTGGCACAACTAT GCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGG GACACGTCCATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGATGGTGGGGACGTCTGGGGCCAAGGGACC ACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGC GGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGGCTGTG CTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGA CAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGT GACGTTGGTGATTATAACTATGTCGCCTGGTATCAA CAACACCCAGGCAAAGACCCCAAACCTCATGATTTTT GAGGTCATTAATCGGCCCTCAGGGGTTTCTGATCGC TTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTG GACATCTCTGGGCTCCAGCCTGAGGACGAGGCTGAT TATTACTGCATCTCATATTCACGAGGCAGCACTCCT TATGTCATCGGAACTGGGACCAAGGTGACCGTCCTA	scFv de BCMA-19 (nt)
349	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGA CAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCC TCTGGATTACCTTTGATGATTATGCCATGCACTGG GTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC TCAGGTATTAGTTGGAATAGTGGTAGCATAGGCTAT GCGGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGA GACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAAC AGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGT GCAAAGGGGGCCTAGGAATAACCCCATACTACTTT GACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCC TCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGC GGTGGCGGATCGCAGCCTGTGCTGACTCAGCCACCC TCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATC TCTTGTTTCGGGAGGCAAGACTGTAACTGGTTCCGG CAGGTCCCAGGAACGGCCCCCAACTCCTCATCTAT AGTAATGATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGA TTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCTCCTCAGCCTCCCTG GACATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTTAT TATTACTGTGGATCATGGGATGACAGCCTCAATGCT TGGGTGTTTCGGCGGAGAGACCAAGCTGACCGTCCTA	scFv de BCMA-20 (nt)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
350	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCA AGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTACCTTCAGTGA TACTACTACATGAGCTGGATC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCAT ACATTAGTAGTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGA CTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGGGACAAC GCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA GAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAAGT AGACGGAGGCTACACAGAGGACTACTGGGGCCAGGGA ACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAG GCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGTCTGT GCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGG CAGAGGGTCACCATCTCTTGTCTGGAAGCGGCTCCA ACATCGGAAGTAATGATGTCTCCTGGTATCAGCAGAT CCCAGGAACGGCCCCCAAACCTCCTCATCTACTGGAAT GATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGGTTCTCAG GCTCCAAGTCTGGCATCTCAGCCTCCCTGGCCATCAG CGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGT GCAGCATGGGATGACAGCCTGAATGGTTATGTCTTCG GAACTGGGACCAAGGTCACCGTCCTA	scFv de BCMA-21 (nt)
351	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCA AGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTACCTTCAGTGA TACTACTACATGAGCTGGATC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCAT ACATTAGTAGTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGA CTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGGGACAAC GCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA GAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAAGT AGACGGAGACTACACAGAGGACTACTGGGGCCAGGGA ACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAG GCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGTCTGC CCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGA CAGTCGATCACTATCTCCTGCACTGGAAGCAGCAGTG ATGTTGGCAAATATAATCTTGTCTCCTGGTACCAACA GCCCCCAGGCAAAGCCCCCAAGCTCATAATTTATGAC GTCAATAAGCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCT CTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCACCCTGACAAT CTCTGGGCTCCAGGGTGACGACGAGGCTGATTATTAT TGTTGCTCATATGGAGGTAGTAGGTCTTATGTCTTCG GAACTGGGACCAAGGTGACCGTCCTA	scFv de BCMA-22 (nt)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
352	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCA AGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTACCTTCAGTGA TACTACTACATGAGCTGGATC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCAT ACATTAGTAGTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGA CTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGGGACAAC GCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA GAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAAGT AGACGGAGACTACACAGAGGACTACTGGGGCCAGGGA ACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGCGGTTTCAG GCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGTCTGC CCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGA CAGTCGATCACTATCTCCTGCACTGGAAGCAGCAGTG ATGTTGGCAAATATAATCTTGTCTCCTGGTACCAACA GCCCCCAGGCAAAGCCCCCAAGCTCATAATTTATGAC GTCAATAAGCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCT CTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCACCCTGACAAT CTCTGGGCTCCAGGGTGACGACGAGGCTGATTATTAT TG TAGCTCATATGGAGGTAGTAGGTCTTATGTCTTCG GAACTGGGACCAAGGTGACCGTCCTA	scFv de BCMA-23 (nt)
353	X1X2X3MX4 X1 = D ou S; X2 = Y ou S; X3 = A, G, W, ou Y; X4 = H, Q, ou S	CDR-H1 de Consenso
354	X1IX2X3X4X5X6X7X8X9X10X11YX12 X13 X14 X15 X16 X17 X1 = F, G, H, V, W ou Y; X2 = N, R, S ou V; X3 = P, Q, S, V, W ou Y; X4 = K ou nulo; X5 = A ou nulo; X6 = D, G, N, S, ou Y; X7 = G ou S; X8 = G ou S; X9 = E, G, N, T ou S;	CDR-H2 de Consenso

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
	X10 = I, K, ou T; X11 = E, G, N ou Y; X12 = A ou V; X13 = A, D ou Q; X14 = K ou S; X15 = F ou V; X16 = K ou Q; X17 = E ou G	
355	X1X2X3X4X5X6X7X8X9X10X11X12X13X14 X1 = A, D, E, G, L, V ou W; X2 = A, D, G, L, P, Q ou S; X3 = A, D, G, L ou Y; X4 = D, G, P, R, S, V, Y ou nulo; X5 = D, I, P, S, T, Y ou nulo; X6 = A, G, I, S, T, V, Y ou nulo; X7 = A, D, E, F, L, P, S, Y ou nulo; X8 = P, Q, T, Y ou nulo; X9 = D, G, R, Y ou nulo; X10 = A, F, Y ou nulo; X11 = D, F ou nulo; X12 = F ou nulo; X13 = D, T ou Y; X14 = I, L, N, V ou Y	CDR-H3 de Consenso
356	X1X2X3X4X5X6X7X8X9X10X11X12X13X14 X15 X16 X17 X1 = G, K, R, S ou T; X2 = A, G ou S; X3 = G, N, S ou T; X4 = G, K, N, Q, R ou S; X5 = S ou nulo; X6 = D, N, V ou nulo;	CDR-L1 de Consenso

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
	X7 = L, V ou nulo; X8 = H, S, Y ou nulo; X9 = S, T ou nulo; X10 = S ou nulo; X11 = D, G, I, N, S ou nulo; X12 = D, E, G, K, I, N ou nulo; X13 = F, G, K, N, R, S, Y ou nulo; X14 = D, K, N, T ou nulo; X15 = A, D, G, L, N, S, T ou Y; X16 = L ou V; X17 = A, H, N, Q ou S	
357	X1X2X3X4X5X6X7 X1 = A, D, E, N, S, V ou W; X2 = A, D, N, S ou V; X3 = A, D, H, I, N ou S; X4 = D, K, N, Q, R ou T; X5 = L, R ou V; X6 = A, E, P ou Q; X7 = A, D, S ou T	CDR-L2 de Consenso
358	X1X2X3X4X5X6X7X8X9X10X11X12 X1 = A, C, G, H, I, Q ou S; X2 = A, Q, S ou V; X3 = S, W ou Y; X4 = D, F, G, H ou Y; X5 = D, G, M, R, S ou T; X6 = A, G, H, L, R, S, T ou Y; X7 = L, P, R, S ou nulo; X8 = D, G, N, R, S, T ou nulo; X9 = A, G, H, L, P ou nulo; X10 = F, S ou nulo;	CDR-L3 de Consenso

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
	X11 = L, P, W ou Y; X12 = S, T ou V	
359	GGGGS	ligante 4GS (aa)
360	GGGS	ligante 3GS (aa)
361	GGGSGGGSGGGGS	ligante (4GS)3 (aa)
362	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	Ligante (aa)
363	ESKYGPPCPPCP	Espaçador (IgG4articulação) (aa)
364	gaatctaagtaacggaccgacctgcccccttgccct	Espaçador (IgG4articulação) (nt)
365	ESKYGPPCPPCPGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQK SLSLSLGK	Espaçador de articulação-C _H 3 (aa)
366	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKS LLSLSLGK	Espaçador de articulação-C _H 2-C _H 3 (aa)
367	MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSSNTPPLTC QRYCNASVTNSVKGTNAILWTCLGLSLIISLAVFVLM FLLRKISSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGD EIILPRGLEYTVEECTCEDCIKSKPKVDSHCFPLPA MEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEIEKSISAR	BCMA Humano; GenBank N°. BAB60895,1
368	MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSSNTPPLTC QRYCNASVTNSVKGTNAILWTCLGLSLIISLAVFVLM FLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGD EIILPRGLEYTVEECTCEDCIKSKPKVDSHCFPLPA MEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEIEKSISAR	BCMA Humano; NCBI N°. NP_001183,2
369	MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSSNTPPLTC QRYCNARSGLLGMANIDLEKSRTGDEIILPRGLEYTV EECTCEDCIKSKPKVDSHCFPLPAMEEGATILVTTK TNDYCKSLPAALSATEIEKSISAR	Variante de BCMA Humana; GenBank N°. ABN42510,1
370	MAQQCFHSEYFDSLHACKPCHLRCSNPPATCQPYCD PSVTSSVKGTYYTVLWIFLGLTLVLVSLALFTISFLLRK	BCMA de Camundongo; NCBI N°. NP_035738,1

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
	MNPEALKDEFPQSPGQLDGSQAQLDKADTELTRIRAGDD RIFPRSLEYTVVEECTCEDCVKSKPKGSDSHFFPLPAM EEGATILVTTKTG DY GKSSVPTALQSVGMGEKPTHTR	
371	MLQMARQCSQNEYFDSLHDCPCQLRCSSTPPLTCQ RYCNASMTNSVKGMNAILWTCGLGLSLIISLAVFVLTF LLRKMSSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKGRGTGDE IVLPRGLEYTVEECTCEDCIKNKPKVDSHCFPLPAM EEGATILVTTKTNDYCNSLSAALSVEIEKSISAR	BCMA de Cinomolgo; GenBank N°. EHH60172,1
372	GISWNSGSIXYADSVKG	CDR-H2 de BCMA-28 (aa) numeração de Kabat
373	YISGSGSTIYYADSVKG	CDR-H2 de BCMA-33 (aa) numeração de Kabat
374	YISSSGNTIYYADSVKG	CDR-H2 de BCMA-41 numeração de Kabat
375	CIPCQLR	epítipo de BCMA humano (resíduos 21-27)
376	DLGPPYGDDAFDI	CDR-H3 de BCMA-24, -28, -29, -39 (aa)
377	DLDPDDAFDI	CDR-H3 de BCMA-30 (aa)
378	VDGDYDDY	CDR-H3 de BCMA-35 (aa)
379	SNTPLPLTCQR	epítipo de BCMA humano (resíduos 30-39)
380	RASQGISNYLA	CDR-L1 de BCMA-25 (aa)
381	RSSQSLLSNGYNYLD	CDR-L1 de BCMA-28 (aa)
382	TGTSSDVGSYNLVS	CDR-L1 de BCMA-29 (aa)
383	RASQPIRSNLA	CDR-L1 de BCMA-30 (aa)
384	KSSQSVLNSSNNKNYVA	CDR-L1 de BCMA-31 (aa)
385	GGNNIGSKGVH	CDR-L1 de BCMA-32 (aa)
386	RASQGISNYLA	CDR-L1 de BCMA-34 (aa)
387	GSSTGPVTSAHSPS	CDR-L1 de BCMA-36 (aa)
388	GSSTGAVTNGHSPY	CDR-L1 de BCMA-37, -38 (aa)
389	RASQGIRYELX	CDR-L1 de BCMA-39 (aa)
390	TGSSSDVSKYNLVS	CDR-L1 de BCMA-40 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
391	SGSSSNIGGNSVD	CDR-L1 de BCMA-41 (aa)
392	RASQGIGNGLA	CDR-L1 de BCMA-42 (aa)
393	SVTNSVK	epítipo de BCMA humano (resíduos 44-50)
394	KSSQNLLYSSNNKNYLA	CDR-L1 de BCMA-44 (aa)
395	RASQGIGRSLA	CDR-L1 de BCMA-45 (aa)
396	GGNNIGSKSVH	CDR-L1 de BCMA-47, -48 (aa)
397	GGDQIGRKSVH	CDR-L1 de BCMA-49 (aa)
398	RASQNIGDWLA	CDR-L1 de BCMA-51 (aa)
399	WGSTRES	CDR-L2 de BCMA-24 (aa)
400	SASTLQS	CDR-L2 de BCMA-25 (aa)
401	LGSNRAS	CDR-L2 de BCMA-28 (aa)
402	EVSKRPS	CDR-L2 de BCMA-29 (aa)
403	SASTRAT	CDR-L2 de BCMA-30 (aa)
404	DASNRAT	CDR-L2 de BCMA-34 (aa)
405	ETTNRHS	CDR-L2 de BCMA-36 (aa)
406	DTTNRHS	CDR-L2 de BCMA-37 (aa)
407	DTNNRHS	CDR-L2 de BCMA-38 (aa)
408	AASTLQS	CDR-L2 de BCMA-39 (aa)
409	ANDRRPS	CDR-L2 de BCMA-41 (aa)
410	CSQNEYF	epítipo de BCMA humano (resíduos 8-14)
411	DASSLRS	CDR-L2 de BCMA-45 (aa)
412	YDTRPS	CDR-L2 de BCMA-47, -48 (aa)
413	YDSRPS	CDR-L2 de BCMA-49 (aa)
414	GASILES	CDR-L2 de BCMA-51 (aa)
415	QQYISLPWT	CDR-L3 de BCMA-24 (aa)
416	QQSYTSRQT	CDR-L3 de BCMA-25 (aa)
417	MQALQTPPWT	CDR-L3 de BCMA-28 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
418	CSYAGSSTSRDV	CDR-L3 de BCMA-29 (aa)
419	RHYAPLT	CDR-L3 de BCMA-30 (aa)
420	QQRSNWPPYT	CDR-L3 de BCMA-34 (aa)
421	HLWDRSRDHV	CDR-L3 de BCMA-26, -35 (aa)
422	LLSSGDARMV	CDR-L3 de BCMA-36 (aa)
423	SLSHAGDRVF	CDR-L3 de BCMA-37 (aa)
424	LLSYSDARLA	CDR-L3 de BCMA-38 (aa)
425	LQHNSYPLT	CDR-L3 de BCMA-39 (aa)
426	ESWDDALNGHV	CDR-L3 de BCMA-41 (aa)
427	QQYVEDALT	CDR-L3 de BCMA-42 (aa)
428	LLHACIPCQLR	epítipo de BCMA humano (resíduos 17-27)
429	QQYYSSPYT	CDR-L3 de BCMA-44 (aa)
430	QQLNGYPWT	CDR-L3 de BCMA-45 (aa)
431	QLWSDSDDFFA	CDR-L3 de BCMA-47 (aa)
432	QVWDSSTGQYVV	CDR-L3 de BCMA-49 (aa)
433	QKYDGAPPWT	CDR-L3 de BCMA-51 (aa)
434	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCVASGFTFD	FR1 VH de BCMA-27 (aa)
435	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFG	FR1 VH de BCMA-30 (aa)
436	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFG	FR1 VH de BCMA-25, -31, -44, -51 (aa)
437	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS	FR1 VH de BCMA-32, -49 (aa)
438	TGQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFD	FR1 VH de BCMA-34 (aa)
439	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFG	FR1 VH de BCMA-42 (aa)
440	tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctggga cccccgggcagaggtcaccatgtcttgttctggaac cagctccaacatcggaagtcactctgtaaactggtac cagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatct atactaataatcagcgccctcaggggtccctgaccg attctctggctccaagtctggcacctcagcctccctg gccatcagtgccctccagtctgaggatgaggtgatt	scFv de BCMA-52 (nt)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
	attactgtgcagcatgggatggcagcctgaatggtct gggtattcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt tctagaggtggtggtggtagcggcggcggcggtctg gtggtggtggatccctcgagatggccgaggtgcagct gggtgcagtctggagcagaggtgaaaaagcccggggag tctctgaagatctcctgtaagggttctggatacagct ttaccagctactggatcggtggtgcgccagatgcc cgggaaaggcctggagtggatggggatcatctatcct ggtgactctgataccagatacagcccgtccttccaag gccacgtcaccatctcagctgacaagtccatcagcac tgcctacctgcagtgagcagcctgaaggcctcggac accgccatgtattactgtgcgcgtactctggttctt tcgataactgggtcaaggtactctggtgaccgtctc ctcagc	
441	RFTISRDNKSSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	FR3 VH de BCMA-37 (aa)
442	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWY QQLPGTAPKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AISGLQSEDEADYYCAAWDGSINGLVFGGGTKLTVLG SRGGGSGGGGSGGGGSLMAEVQLVQSGAEVKKPGE SLKISCKSGYSFTSYWIGWVRQMPGKLEWMGIIYP GDS DTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWSSLKASD TAMYYCARYSGSFDNWGQGLTVTVSS	scFv de BCMA-52 (aa)
443	DSPSPGTPKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK	FR3 VH de BCMA-47 (aa)
444	GGQGTMTVTVSS	FR4 VH de BCMA-28 (aa)
445	WRQGTMTVTVSS	FR4 VH de BCMA-47 (aa)
446	DIQMTQSPAFLSASVGDRTVTC	FR1 VL de BCMA-25 (aa)
447	DIVMTQSPLSLSVTPGEPASISC	FR1 VL de BCMA-28 (aa)
448	QPVLTPASVSGSPGQSITISC	FR1 VL de BCMA-29 (aa)
449	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSC	FR1 VL de BCMA-30 (aa)
450	DVVMTQSPDSLAVSLGERATISC	FR1 VL de BCMA-31 (aa)
451	QTVVTQPPSVSVAPGQTARITC	FR1 VL de BCMA-32 (aa)
452	EIVMTQSPATLSLSPGDRATLSC	FR1 VL de BCMA-34 (aa)
453	NFMLTQPPSVSVAPGQTARITC	FR1 VL de BCMA-35 (aa)
454	QSVLTQEPSLTVSPGETVTLTC	FR1 VL de BCMA-36 (aa)
455	QLVLTQEPSLTVSPGGTVTLTC	FR1 VL de BCMA-37 (aa)
456	QAVLTQEPSLTVSPGGTVTLTC	FR1 VL de BCMA-38 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
457	DIQXTQSPSSLSASVGDRVTITC	FR1 VL de BCMA-39 (aa)
458	QPVLTPPPSVSGTPGQRTIPC	FR1 VL de BCMA-41 (aa)
459	DIQMTQSPSLVSASVGDRVTITC	FR1 VL de BCMA-42 (aa)
460	cagtctgccctgacacagcctgccagcgtagtgcta gtcccgacagctctatcgccatcagctgtaccggcac cagctctgacgttggtgtgtatcagcagcaccctggc aagggccctaagctgatgatctacaggacagcaaga ggcccagcggcgtgtccaatagattcagcggcagcaa gagcggcaacaccgccagcctgacaattagcggactg caggccgaggacgaggccgattactactgcagcagca acaccgggtccagcacactgggttttggcggaggcac caagctgacagtgtgtggatctagaggtggcggagga tctggcggcggaggaagcggaggcggcgatctcttg aaatggctgaagtgcagctggtgcagtctggcgcca gatgaagaaacctggcgctctctgaagctgagctgc aaggccagcggctacaccttcacgactactacgtgt actggatgcggcaggccctggacagggactcgaatc tatgggctggatcaacccaatagcggcgccaccaat tacggccagaaattccagggcagagtgaccatgacca gagacaccagcatcagcaccgcctacatggaactgag ccggctgagatccgacgacaccgcatgtactactgc gccagatctcagcgcgacggctacatggattattggg gccagggaaccctggtcaccgtgtccagc	scFv de BCMA-55 (nt)
461	DVVMTPSPDSLAVSLGERATINC	FR1 VL de BCMA-44 (aa)
462	AIRMTQSPSSLSASVGDRVTITC	FR1 VL de BCMA-45 (aa)
463	QAVLTQPPSVSVAPGKTATITC	FR1 VL de BCMA-47 (aa)
464	QPVLTPPPSVSVAPGKTATITC	FR1 VL de BCMA-48 (aa)
465	LPVLTPPPSVSVAPGKTARITC	FR1 VL de BCMA-49 (aa)
466	AIQLTQSPSTLSASVGDRVAITC	FR1 VL de BCMA-51 (aa)
467	WYQQKPGNAPRLLIY	FR2 VL de BCMA-25 (aa)
468	WYLQKPGQSPQLLIY	FR2 VL de BCMA-28 (aa)
469	WYQQHPGKAPKLMIIY	FR2 VL de BCMA-29 (aa)
470	WYQQKPGQAPKLLIY	FR2 VL de BCMA-30 (aa)
471	WYKQKPGQPPKLVIS	FR2 VL de BCMA-31 (aa)
472	WYRQRPQGAPPEVVIY	FR2 VL de BCMA-32 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
473	WFQKKPGQAPTLLIY	FR2 VL de BCMA-36 (aa)
474	WFQKKPGQAPRTLLIY	FR2 VL de BCMA-37, -38 (aa)
475	WYQQKPGKAPKLLIY	FR2 VL de BCMA-39 (aa)
476	WFQEVPGTAPKLLIY	FR2 VL de BCMA-41 (aa)
477	WYQQKPGKAPKLLLF	FR2 VL de BCMA-42 (aa)
478	QSALTQPASVSASPGQSIASISCTGTSSDVGWYQQHPG KAPKLMIIYEDSKRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTISGL QAEDEADYYCSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRRGGG SGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGASLKLSC KASGYTFIDYYVYWMRQAPGQGLESMGWINPNSGGTN YAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRRLSDDTAMYYC ARSQRDGYMDYWGQGTLLTVSS	scFv de BCMA-55 (aa)
479	WYKQKPGGVPQLLIH	FR2 VL de BCMA-45 (aa)
480	WYQRKPGQGPVVVIQ	FR2 VL de BCMA-47, -48 (aa)
481	WYQQKPGQAPVLVMS	FR2 VL de BCMA-49 (aa)
482	WYQQKPGKAPKLLIF	FR2 VL de BCMA-51 (aa)
483	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAIYHC	FR3 VL de BCMA-24 (aa)
484	GVPSRFRGTGYGTEFSLTIDSLQPEDFATYYC	FR3 VL de BCMA-25 (aa)
485	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	FR3 VL de BCMA-28 (aa)
486	GVSNRFGSGKSGNTASPTISGLQAEDEADYYC	FR3 VL de BCMA-29 (aa)
487	GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEHEDFAVYYR	FR3 VL de BCMA-30 (aa)
488	GVPDRFSGSNSGNTATLTVRGVEAGDEADYYC	FR3 VL de BCMA-32 (aa)
489	GIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYC	FR3 VL de BCMA-34 (aa)
490	WTPARFSGSLLGGKAALTLGAQPEDEADYYC	FR3 VL de BCMA-36 (aa)
491	WTPARFSGSLLGGKAALTLGAQPEDEAEYYC	FR3 VL de BCMA-37 (aa)
492	WTPARFSGSLLGGKAALTLGAQPEDEADYFC	FR3 VL de BCMA-38 (aa)
493	GVPSRFGSGSGSGTDFTLTISRLEHEDFAVYYC	FR3 VL de BCMA-39 (aa)
494	GVPDRFSGTKSGTSASLAIRGLQSDDDAHYYC	FR3 VL de BCMA-41 (aa)
495	GVPSRFGSGRSGTDYTLTISLQPEDVATYYC	FR3 VL de BCMA-42 (aa)
496	GYSFTSYW	CDR-H1 de BCMA-52 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
497	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISGVQSEDSATYHC	FR3 VL de BCMA-45 (aa)
498	GIPERFSGSKSGDTASLTISGVEAGDEADYYC	FR3 VL de BCMA-47 (aa)
499	GIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEGDYYC	FR3 VL de BCMA-48 (aa)
500	GIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEAAYYC	FR3 VL de BCMA-49 (aa)
501	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVAVYYC	FR3 VL de BCMA-51 (aa)
502	FGPGTRLDIK	FR4 VL de BCMA-25 (aa)
503	FGXGTKLTVL	FR4 VL de BCMA-29 (aa)
504	FGQGTKLDIK	FR4 VL de BCMA-31, -34 (aa)
505	FGTGTKLDIK	FR4 VL de BCMA-35 (aa)
506	FGGGTKVDIK	FR4 VL de BCMA-42 (aa)
507	IYPGDSDT	CDR-H2 de BCMA-52 (aa)
508	FGQGTKVEIK	FR4 VL de BCMA-24, -28, -51 (aa)
509	GFTFGDYAMH	CDR-H1 de BCMA-30 (aa) numeração de AbM
510	GISWNSGSIX	CDR-H2 de BCMA-28 (aa) numeração de AbM
511	YISGSGSTIY	CDR-H2 de BCMA-33 (aa) numeração de AbM
512	YISSSGNTIY	CDR-H2 de BCMA-41 numeração de AbM
513	ARYSGSFDN	CDR-H3 de BCMA-52 (aa)
514	SWNSG	CDR-H2 de BCMA-28 (aa) numeração de Chothia
515	SGSGST	CDR-H2 de BCMA-33 (aa) numeração de Chothia
516	SSSGNT	CDR-H2 de BCMA-41 numeração de Chothia
517	SSNIGSHS	CDR-L1 de BCMA-52 (aa)
518	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPPYGDDAFDI WGQGTMTVTVSS	cadeia VH de BCMA-24 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
519	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWF RQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISR DDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQG TLVTVSS	cadeia VH de BCMA-25, - 31, -44, -51 (aa)
520	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCVASGFTFDDYAMHWV RQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKGGLGITPYFYDYW GQGTTLVTVSS	cadeia VH de BCMA-27 (aa)
521	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWV RQAPGKGLEWVSGISWNSGSIXYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPPYGDDAFDI GGQGTMTVTVSS	cadeia VH de BCMA-28 (aa)
522	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWV RQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPPYGDDAFDI WGQGTMTVTVSS	cadeia VH de BCMA-29, - 39 (aa)
523	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFGDYAMHWV RQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLDPDDAFDIWGQ GTMVTVSS	cadeia VH de BCMA-30 (aa)
524	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQG TMVTVSS	cadeia VH de BCMA-32, - 49 (aa)
525	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISGSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREADSSADYWGQGT LVNVSS	cadeia VH de BCMA-33 (aa)
526	TGQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWV RQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPDYDPDAFDI WGQGTMTVTVSS	cadeia VH de BCMA-34 (aa)
527	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDYDDYWGQGT LVTVSS	cadeia VH de BCMA-35 (aa)
528	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDYVDDYWGQG TLVTVSS	cadeia VH de BCMA-36, 38 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
529	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKSSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDYVDDYWGQG TLVTVSS	cadeia VH de BCMA-37 (aa)
530	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGDYVDDYWGQG TLVTVSS	cadeia VH de BCMA-41 (aa)
531	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWF RQAPGKGLEWVGFIKSKAYGGTTEYAASVKGRFTISR DDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQG TLVTVSS	cadeia VH de BCMA-42 (aa)
532	TNN	CDR-L2 de BCMA-52 (aa)
533	QVQLLESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGDSPSPGTT PKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWRQG TMVTVSS	cadeia VH de BCMA-47 (aa)
534	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKN YLAWYQQKPGQPPKLLIYWGSTRESGVPDRFSGSGSG TDFTLTISLQAEDVAIYHCQQYISLPWTFGQGTKVE IK	cadeia VL de BCMA-24 (aa)
535	DIQMTQSPAFLSASVGDRVTVTCRASQGISNYLAWYQ QKPGNAPRLLIYSASTLQSGVPSRFRGTGYGTEFSLT IDSLQPEDFATYYCQSYTSRQTFGPGRTRLDIK	cadeia VL de BCMA-25 (aa)
536	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGANNIGSKSVHWYQQ KPGQAPMLVVYDDDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTI SGVEAGDEADYFCHLWDRSRDHYVFGTGKLTVL	cadeia VL de BCMA-26 (aa)
537	DIVMTQSPLSLSVTPGEPASISCRSSQSLHNSGNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPPWTFGQGTKVE IK	cadeia VL de BCMA-28 (aa)
538	QPVLTPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNLVSW YQQHPGKAPKLMIEVSKRPSGVSNRFSGSKSGNTAS PTISGLQAEDADYYCCSYAGSSTSRDVFVGXGKLT VL	cadeia VL de BCMA-29 (aa)
539	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQPIRSNLAWYQ QKPGQAPKLLIYSASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEHEDFAVYYRRHYAPLTFGGGKTKVEIK	cadeia VL de BCMA-30 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
540	DVVMTQSPDSLAVSLGERATISCKSSQSVLNSSNNKNY VAWYKQKPGQPPKLVISWASTRESGVPDRFSGSGSGTD FTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPYTFGQGTKLDIK	cadeia VL de BCMA-31 (aa)
541	QTVVTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKGVHWYRQ RPGQAPEVVIYDDSDRPSGVPDRFSGSNSGNTATLTV RGVEAGDEADYYCQVWDSSSDHWVFGGGTKLTVL	cadeia VL de BCMA-32 (aa)
542	EIVMTQSPATLSLSPGDRATLSCRASQISINYLAWYQ QKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPYTFGQGTKLDIK	cadeia VL de BCMA-34 (aa)
543	NFMLTQPPSVSVAPGQTARITCGANNIGSKSVHWYQQ KPGQAPMLVYDDDDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTI SGVEAGDEADYFCHLWDRSRDHYVFGTGTKLDIK	cadeia VL de BCMA-35 (aa)
544	QSVLTQEPSLTVSPGETVTTLTCSGSTGPVTSAHSPSW FQKKPGQAPTTLIYETTNRHSWTPARFSGSLLGGKAA LTLGAQPEDEADYYCLSSGDARMVFGGGTKLTVL	cadeia VL de BCMA-36 (aa)
545	QLVLTQEPSLTVSPGGTVTLTCSGSTGAVTNHSPYW FQQKPGQAPRTLIYDTTNRHSWTPARFSGSLLGGKAA LTLGAQPEDEAEYYCSLHAGDRVFFGGGTKLTVL	cadeia VL de BCMA-37 (aa)
546	QAVLTQEPSLTVSPGGTVTLTCSGSTGAVTNHSPYW FQQKPGQAPRTLIYDTTNRHSWTPARFSGSLLGGKAA LTLGAQPEDEADYFCLLSYSDARLAFGGGTKLTVL	cadeia VL de BCMA-38 (aa)
547	DIQXTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGIRYELXWYQ QKPGKAPKLLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTDFALT IRSLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGRGKLEIK	cadeia VL de BCMA-39 (aa)
548	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDVSKYNLVS WYQQPPGKAPKLLIYDVNKRPSGVSNRFGSGSKSGNTAT LTISGLQGDDADYYCCSYGGSRSYVFGTGTKLTVL	cadeia VL de BCMA-40 (aa)
549	QPVLTPPPSVSGTPGQRTVTPCSGSSSNIGGNSVDWF QEVPGTAPKLLIYANDRRPSGVPDRFSGTKSGTSASL AIRGLQSDDDAHYYCESWDDALNGHVFGGGTKLTVL	cadeia VL de BCMA-41 (aa)
550	DIQMTQSPSLVSASVGDRVITICRASQGIGNGLAWYQ QKPGKAPKLLLF AASRL ESGVPSRFSGSRSGTDYTLT ISSLQPEDVATYYCQYVEDALTFGGGTVKDIK	cadeia VL de BCMA-42 (aa)
551	AAWDGSLNGLV	CDR-L3 de BCMA-52 (aa)
552	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQNLLYSSNNKNY LAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTD FTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSSPYTFGQGTKLEIK	cadeia VL de BCMA-44 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
553	AIRMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIGRSLAWYK QKPGGVPQLLIHDASSLRSGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISGVQSEDSATYHCQQLNGYPWTFGQGTKVDIK	cadeia VL de BCMA-45 (aa)
554	QAVLTQPPSVSVAPGKTATITCGGNNIGSKSVHWYQR KPGQGPVVVIQYDTRPSGIPERFSGSKSGDTASLTI SGVEAGDEADYYCQLWDSDDFAFGTGKLTVL	cadeia VL de BCMA-47 (aa)
555	QPVLTPPPSVSVAPGKTATITCGGNNIGSKSVHWYQR KPGQGPVVVIQYDTRPSGIPERFSGSNSGNTATLTI SRVEAGDEGDYYCQVWDSSSDHWVFGGGTKLTVL	cadeia VL de BCMA-48 (aa)
556	LPVLTPPPSVSVAPGKTARITCGGDQIGRKSVDHWYQQ KPGQAPVLVMSYDSRPSGIPERFSGSNSGNTATLTI SRVEAGDEAAYYCQVWDSSSTGQYVVFGGGKLTVL	cadeia VL de BCMA-49 (aa)
557	AIQLTQSPSTLSASVGDRTVAITCRASQNIGDWLAWYQ QKPGKAPKLLIFGASILESGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDVAVYYCQKYDGAPPWTFGQGTKVEIK	cadeia VL de BCMA-51 (aa)
558	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSGISWNSGSIYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPPYGDADFID WGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSL AVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQ PPKLLIYWGSTRESGVPDXFSGSGSGTDFTLTISSLQ AEDVAIYHCQQYISLPWTFGQGTKVEIK	sequência de scFv de BCMA-24 (aa)
559	EVQLVQSGGGLVQPGSLRLSCTASGFTFGDYAMSWF RQAPGKGLEWVGFIKSKAYGGTEYAASVKGRFTISR DDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTQYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPAFSLASV GDRVTVTTCRASQGISNYLAWYQQKPGNAPRLIYSAS TLQSGVPSRFRGTGYGTEFSLTIDSLQPEDFATYYCQ QSYTSRQTFGPGRTRLDIK	sequência de scFv de BCMA-25 (aa)
560	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFIDWQGG TMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQPPSVSVAPG QTARITCGANNIGSKSVHWYQQKPGQAPMLVYDQD RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDEADYFCHL WDRSRDHYVFGTGKLTVL	sequência de scFv de BCMA-26 (aa)
561	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCVASGFTFDDYAMHWV RQAPGKGLEWVSGISWNSGSIYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKGLGITPYFYDYW GQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSPVLTQPPSASG TPGQRTVITSCSGGKTVNWFQVPGTAPQLLIYSNDQR PSGVDPDRFSGSKSGSSASLDISGLQSEDEAYYYCGSW DDSLNAWVFGGETKLTVL	sequência de scFv de BCMA-27 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
562	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWV RQAPGKGLEWVSGISWNSGSIXYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPPYGDDAFDI GGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIVMTQSPLSL SVTPGEPASISCRSSQSLHNSGNYLDWYLQKPGQS PQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQALQTPPWTFGQGTKVEIK	sequência de scFv de BCMA-28 (aa)
563	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWV RQAPGKGLEWVSGISWNSGSIYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPPYGDDAFDI WGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSQPVLTPASVS GSPGQSITISCTGTSSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKL MIYEVSKRPSGVSNRFSKSGNTASPTISGLQAEDE ADYYCCSYAGSSTSRDVFVGXGKLTVL	sequência de scFv de BCMA-29 (aa)
564	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFGDYAMHWV RQAPGKGLEWVSGISWNSGSIYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLDPDDAFDIWGQ GTMVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSVS PGERATLSCRASQPIRSNLAWYQQKPGQAPKLLIYSA STRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEHEDFAVYYR RHYAPLTFGGGTKVEIK	sequência de scFv de BCMA-30 (aa)
565	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWF RQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISR DDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTIDYWGQ TLVTVSSGGGGSGGGSGGGSDVMTQSPDSLAVSL GERATISCKSSQSVLNSSNNKNYVAWYKQKPGQPPKL VISWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDV AVYYCQQYYSTPYTFGQGTKLDIK	sequência de scFv de BCMA-31 (aa)
566	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQ TMVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTPVTVTPPSVSVAPG QTARITCGGNNIGSKGVHWYRQRPQQAPEVVIYDSD RPSGVPDRFSGSNSGNTATLTVRGVEAGDEADYYCQV WDSSSDHWVFGGGTKLTVL	sequência de scFv de BCMA-32 (aa)
567	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISGSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREADSSADYWGQGT LVNVSSGGGGSGGGSGGGGQPVLTQPPSVSVAPGK TAMITCGGNNIGFKGVQWYQQKGTGQAPVLVYDSDR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVW DSASDHWVFGGGTKLTVL	sequência de scFv de BCMA-33 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
568	TGQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWV RQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPDPDAFDI WGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVMTQSPATL SLSPGDRATLSCRASQISISNYLAWYQQKPGQAPRLLI YDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAV YYCQQRSNWPPYTFGQGTKLDIK	sequência de scFv de BCMA-34 (aa)
569	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDYDDYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGSGGGGSNFMILTQPPSVSVAPGQ TARITCGANNIGSKSVHWYQQKPGQAPMLVYDDDDR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDEADYFCHLW DRSRDHYVFGTGTKLDIK	sequência de scFv de BCMA-35 (aa)
570	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDYVDDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQSVLTQEPSLTVSPG ETVTLTCGSSTGPVTSAHSPSWFQKKPGQAPTTLIYE TTNRHSWTPARFSGSLLGGKAALTLGAQPEDEADYY CLLSSGDARMVFGGGTKLTVL	sequência de scFv de BCMA-36 (aa)
571	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKSSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDYVDDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQVLTQEPSLTVSPG GTVTLTCGSSTGAVTNGHSPYWFQKKPGQAPRTLIYD TTNRHSWTPARFSGSLLGGKAALTLGAQPEDEAEYY CSLSHAGDRVFFGGGKLTVL	sequência de scFv de BCMA-37 (aa)
572	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDYVDDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQAVLTQEPSLTVSPG GTVTLTCGSSTGAVTNGHSPYWFQKKPGQAPRTLIYD TNNRHSWTPARFSGSLLGGKAALTLGAQPEDEADYF CLLSYSDARLAFGGGKLTVL	sequência de scFv de BCMA-38 (aa)
573	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWV RQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPPYGDDAFDI WGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQXTQSPSSL SASVGDRVTITCRASQGIRYELXWYQQKPGKAPKLLI YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFAITIRSLQPEDFAT YYCLQHNSYPLTFGRGKLEIK	sequência de scFv de BCMA-39 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
574	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGDYTEDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPG QSITISCTGSSSDVSKYNLVSQYQPPGKAPKLIIDY VNKRPSGVSNRFSKSGNTATLTISGLQGDDEADYY CCSYGGSRSYVFGTGTCLTVL	sequência de scFv de BCMA-40 (aa)
575	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGDYVDDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQPVLTQPPSVSGTPG QRVTIPCSGSSSNIGNSVDWFQEVPGTAPKLLIYAN DRRPSGVPRFSGTKSGTSASLAIRGLQSDDDAHYYC ESWDDALNGHVFGGGTKLTVL	sequência de scFv de BCMA-41 (aa)
576	EVQLLES GGGLVQPRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWF RQAPGKGLEWVGFIIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISR DDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTIDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSLVSASV GDRVTITCRASQGIGNGLAWYQQKPGKAPKLLLFAS RLESGVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLPEDVATYYCQ QYVEDALTFGGGTKVDIK	sequência de scFv de BCMA-42 (aa)
577	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWV RQMPGKGLEWVGIIYPGDSDFRYSPFQGHVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYSGSFDNWGQGT LTVSS	BCMA-52 VH (aa)
578	EVQLVQSGGGLVQPRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWF RQAPGKGLEWVGFIIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISR DDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTIDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDVMTQSPDSLAVSL GERATINCKSSQNLLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRESGVPRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQYYSPYTFGQGTKLEIK	sequência de scFv de BCMA-44 (aa)
579	QVQLVQSGGGLVQPRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWF RQAPGKGLEWVGFIIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISR DDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTIDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIRMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQGIGRSLAWYKQKPGGVPLLIHDAS SLRSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISGVQSEDSATYHCQ QLNGYPWTFGQGTKVDIK	sequência de scFv de BCMA-45 (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
580	QVQLLESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGDSPSPGTT PKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWRQG TMVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQAVLTQPPSVSVAPG KTATITCGGNNIGSKSVHWYQRKPGQGPVVVIQYDTD RPSGIPERFSGSKSGDTASLTISGVEAGDEADYYCQL WDSDDDFAFGTGKLTVL	sequência de scFv de BCMA-47 (aa)
581	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWQGG TMVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQPVLTQPPSVSVAPG KTATITCGGNNIGSKSVHWYQRKPGQGPVVVIQYDTD RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEGDYYCQV WDSDDHWVFGGGTKLTVL	sequência de scFv de BCMA-48 (aa)
582	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWQGG TMVTVSSGGGGSGGGSGGGGSLPVLTPPPSVSVAPG KTARITCGGDQIGRKSVDHWYQQKPGQAPVLVMSYDSD RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEAAYYCQV WDSSTGQYVVFGGGKLTVL	sequência de scFv de BCMA-49 (aa)
583	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWF RQAPGKGLEWVGFIKSKAYGGTTEYAASVKGRFTISR DDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTQDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSAIQLTQSPSTLSASV GDRVAITCRASQNIQDLAWYQQKPGKAPKLLIFGAS ILESQVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVAVYYCQ KYDGAPPWTFGQGTKVEIK	sequência de scFv de BCMA-51 (aa)
584	CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGGGGAGGCTTGGTCA AGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTACCTTCAGTGAATACTACATGAGCTGGATC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCAT ACATTAGTAGTAGTGGTAATACCATATACTACGAGA CTCTGTAAAGGGCCGATTACCATCTCCAGGGACAAC GCCAAAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA GAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAAGT GGACGGTGACTACGTCGATGACTACTGGGGCCAGGGA ACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAG GCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGCCTGT	sequência de scFv de BCMA-41 (nt)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
	GCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCTGGGACCCCGGG CAGAGGGTCACCATCCCTTGTCTGGAAGCAGCTCCA ACATCGGAGGTAACCTCTGTAGACTGGTTCAGGAGGT CCCAGGGACGGCCCCAACTCCTCATCTACGCTAAT GATCGGCGGCCCTCGGGTGTCCCTGACCGCTTCTCTG GCACCAAGTCGGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAG GGGGCTCCAGTCTGACGATGACGCTCATTATTACTGT GAATCCTGGGACGATGCCCTGAACGGTCACGTGTTCTG GCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA	
585	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYFTDYSINWV KRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLET SASTAYLQINNLYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGT SVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIVLTQSPPSLAMSLG KRATISCRASESVTILGSHLIHWYQQKPGQPPTLLIQ LASNVQTVGPARGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVY YCLQSRITPRTFGGGTKLEIK	scFv V _H -V _L de Referência 1 (aa)
586	DVVMQTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQ QKPGQSPKLLIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLT ISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIKGGGG SGGGSGGGGSQIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASG YTFTNFGMNWVKQAPGKGFKMAWINTYTGESYFADD FKGRFAFSVETSATTAYLQINNLTEDTATYFCARGE IYYGYDGGFAYWGQGLTVTSA	scFv V _L -V _H de Referência 2 (aa)
587	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWX QQLPGTAPKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AISGLQSEDEADYYCAAWDGSINGLVFGGGTKLTVLG	BCMA-52 VL (aa)
588	GYTFIDYY	CDR-H1 de BCMA-55 (aa)
589	INPNSSGGT	CDR-H2 de BCMA-55 (aa)
590	ARSQRDGYMDY	CDR-H3 de BCMA-55 (aa)
591	ISCTGTSSD	CDR-L1 de BCMA-55 (aa)
592	EDS	CDR-L2 de BCMA-55 (aa)
593	SSNTRSSTLV	CDR-L3 de BCMA-55 (aa)
594	EVQLVQSGAEMKKPGASLKLCKASGYTFIDYYVYWM RQAPGQGLESMGWINPNSSGNTYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSRIRSDDTAMYYCARSQRDGYMDYWGQG TLVTVSS	BCMA-55 VH (aa)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
595	QSALTQPASVSASPGQSIAISCTGTSSDVGWYQQHPG KAPKLMYEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGL QAEDEADYYCSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLG	BCMA-55 VL (aa)
596	LEGGGEGRGSLTTCGDVEENPGPR	T2A
597	EGRGSLTTCGDVEENPGP	T2A
598	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A
599	ATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A
600	QCTNYALLKLAGDVESNPGP	E2A
601	VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP	F2A
602	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIIPKVCNGIGIGEFKDS LSINATNIKHFKNCTISISGDLHILPVAFRGDSFTHTP PLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFEN LEIIRGRTKQHGGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDG DVIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGE NSCKATGQVCHALCSPEGWCWGEPRDCVSCRNVSRGR ECVDKCNLLEGEPRFVENSECIQCHPECLPQAMNIT CTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLV WKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCP TNGPKIP SIATGMVGALLLLLVVALGIGLFM	EGFRt
603	RKVCNGIGIGEFKDSL SINATNIKHFKNCTISISGDLH ILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLI QAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGGQFSLAVVSLN ITSLGLRSLKEISDGDVIISGNKNLCYANTINWKKLF GTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGWGP EPRDCVSCRNVSRGREVDKCNLLEGEPRFVENSEC IQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCV KTCAPAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCT GPGLEGCP TNGPKIPSIATGMVGALLLLLVVALGIGL FM	EGFRt
604	GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGGAGGCTGGTGC AGCCTGGCAGGTCCCTGCGCCTGTCTTGACCGCCAG CGGCTTCACATTTGGCGACTATGCCATGTCTGGTTT AGGCAGGCACCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGGCT TTATCCGCTCTAAGGCCTACGGCGGCACCACAGAGTA TGCCGCCAGCGTGAAGGGCCGGTTACCATCAGCCGG GACGACTCTAAGAGCATCGCCTACCTGCAGATGAACT CTCTGAAGACCGAGGACACAGCCGTGTACTATTGCGC AGCATGGAGCGCCCCAACCGATTATTGGGGCCAGGGC	sequência de scFv de BCMA-25 (nt)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
	ACCCTGGTGACAGTGAGCTCCGGCGGCGGCGGCTCTG GAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGATCCGACATCCA GATGACACAGTCCCCTGCCTTTCTGTCCGCCTCTGTG GGCGATAGGGTGACCGTGACATGTCGCGCCTCCCAGG GCATCTCTAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCC CGGCAATGCCCCCTCGGCTGCTGATCTACAGCGCCTCC ACCCTGCAGAGCGGAGTGCCTCCCGGTTTCAGAGGAA CCGGCTATGGCACAGAGTTTCTCTGACCATCGACAG CCTGCAGCCAGAGGATTTGCCACATACTATTGTCAG CAGTCTTACACCAGCCGGCAGACATTTGGCCCCGGCA CAAGACTGGATATCAAG	
605	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGCCTGGTGA AGCCAGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGCGCAGCCTC CGGCTTCACCTTTTCTGACTACTATATGAGCTGGATC AGGCAGGCACCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGTCTT ACATCAGCTCCTCTGGCAGCACAATCTACTATGCCGA CTCCGTGAAGGGCAGGTTACCATCTCTCGCGATAAC GCCAAGAATAGCCTGTATCTGCAGATGAACTCCCTGC GGGCCGAGGATACAGCCGTGTACTATTGCGCCAAGGT GGACGGCCCCCTTCTTTGATATCTGGGGCCAGGGC ACAATGGTGACCGTGAGCTCCGGAGGAGGAGGATCCG GCGGAGGAGGCTCTGGCGGCGGCGGCTCTAGCTATGT GCTGACCCAGCCACCATCCGTGTCTGTGGCACCTGGA CAGACAGCAAGGATCACCTGTGGAGCAAACAATATCG GCAGCAAGTCCGTGCACTGGTACCAGCAGAAGCCTGG CCAGGCCCAATGCTGGTGGTGTATGACGATGACGAT CGGCCCAGCGGCATCCCTGAGAGATTTTCTGGCAGCA ACTCCGGCAATACCGCCACACTGACCATCTCTGGAGT GGAGGCAGGCGACGAGGCAGATTACTTCTGTACCTG TGGGACCGGAGCAGAGATCACTACGTGTTTCGGCACAG GCACCAAGCTGACCGTGCTG	sequência de scFv de BCMA-26 (nt)
606	tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctggga ccccgaggcagaggtcaccatgtcttgttctggaac cagctccaacatcggaagtcactctgtaaactggtac cagcagctcccaggaacgccccaaactcctcatct atactaataatcagcgccctcaggggtccctgaccg attctctggctccaagtctggcacctcagcctccctg gccatcagtggcctccagtctgaggatgaggctgatt attactgtgcagcatgggatggcagcctgaatggtct ggtattcgcgaggaggaccaagctgaccgtcctaggt tctagaggtggtggtgtagcgggcgcggtctctg gtggtggtggatccctcagatggccgaggtgcagct	sequência de scFv de BCMA-52 (nt)

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
	ggtgcagctctggagcagaggtgaaaaagcccggggag tctctgaagatctcctgtaaggggtcttgatacagct ttaccagctactggatcggtgggtgcccagatgcc cgggaaaggcctggagtggatggggatcatctatcct ggtgactctgataccagatacagccgtccttccaag gccacgtcaccatctcagctgacaagtccatcagcac tgcctacctgcagtggagcagcctgaaggcctcggac accgccatgtattactgtgcgcgtactctggttctt tcgataactggggtcaaggtactctggtgaccgtctc ctca	
607	caatctgccctgactcagcctgcctccgtgtctgcgt ctctggacagtcgatcgccatctcctgcaactggaac cagcagtgcgttggttggtatcaacagcaccaggc aaagccccaaactcatgatttatgaggacagtaagc ggccctcaggggtttctaactcgcttctctggtccaa gtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggtc caggctgaggacgaggctgattattactgcagctcaa atacaagaagcagcactttggtgttcggcgaggagac caagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtggt agcggcggcgggcgtctggtggtggtggatccctcg agatggccgaagtgcagctggtgcagctctgggctga gatgaagaagcctggggcctcactgaagctctcctgc aaggcttctggatacaccttcacgactactatgtat actggatgcgacaggccctggacaagggttgagtc catgggatggatcaaccctaacagtgggtggcacaac tatgcacagaagtttcagggcaggggtcacatgacca gggacacgtccatcagcacagcctacatggagctgag caggctgagatctgacgacaccgcatgtattactgt gcgcgtcccagcgtgacggttacatggattactggg gtcaaggtactctggtgaccgtctcctca	sequência de scFv de BCMA-55 (nt)
608	SNTPLPLTCQR	epítipo de BCMA
609	CIPCQLR	epítipo de BCMA
610	SVTNSVK	epítipo de BCMA
611	CSQNEYF	epítipo de BCMA
612	LLHACIPCQLR	epítipo de BCMA
613	QNEYF	epítipo de BCMA
614	CIPCQL	epítipo de BCMA
615	CQRYC	epítipo de BCMA

SEQ ID N°	SEQUÊNCIAS	Descrição
616	MLMAG	epítopo de BCMA
617	QNEYFDSL	epítopo de BCMA
618	YFDSL	epítopo de BCMA
619	QLRCSSNTPPL	epítopo de BCMA
620	YFDSL	epítopo de BCMA

REIVINDICAÇÕES

1. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, caracterizado pelo fato de que o referido anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada (V_H) que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533; e uma região variável de cadeia leve (V_L) que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido da região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557.

2. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região V_H que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110, 256 e 519; e uma região V_L que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido da região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 47, 51, 194 e 416.

3. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região V_H que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência

para a sequência de aminoácido de região V_H de SEQ ID N^o: 115; e uma região V_L que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido de região V_L de SEQ ID N^o: 536.

4. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende:

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 116, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 111 e 117, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 118, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 119, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 120, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 121, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 122, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 123, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 112 e 124, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 113 e 125, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 114 e 126, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 115 e 127, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 247 e 257, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 248 e 258, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 249 e 259, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 250 e 260, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 251 e 261, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 252 e 262, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 253 e 263, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 254 e 264, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 255 e 265, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 256 e 266, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 256 e 267, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 518 e 534, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 519 e 535, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 115 e 536, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 520 e 264, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 521 e 537, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 522 e 538, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 523 e 539, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 519 e 540, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 524 e 541, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 525 e 261, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 526 e 542, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 527 e 543, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 528 e 544, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 529 e 545, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 528 e 546, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 522 e 547, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 256 e 548, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 530 e 549, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 531 e 550, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 519 e 552, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 553, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 118, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 533 e 554, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 115 e 555, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 524 e 556, respectivamente; ou

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 519 e 557, respectivamente.

5. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que compreende:

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 116, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 110 e 120, respectivamente;

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 256 e 267, respectivamente; ou

uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 519 e 535, respectivamente.

6. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que compreende uma região V_H e uma região V_L que compreende a sequência de aminoácido que tem pelo menos 90% de identidade para SEQ ID N^{os}: 115 e 536, respectivamente.

7. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende:

uma região variável de cadeia pesada (V_H) que compreende uma região determinante de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1), CDR-H2 e CDR-H3, em que: a CDR-H1 compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 1-3 e 140-144; a CDR-H2

compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 4-6, 145-148 e 372-374; e a CDR-H3 compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 7-11, 149-157, 279-287 e 376-378; e uma região variável de cadeia leve (V_L) que compreende uma região determinante de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-L1), CDR-L2 e CDR-L3, em que: a CDR-L1 compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 26-36, 174-178, 380-392 e 394-398; a CDR-L2 compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 37-46, 179-183, 399-409 e 411-414; e a CDR-L3 compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 47-58, 184-194, 415-427 e 429-433.

8. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que:

a CDR-H1 compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 1 e 2; a CDR-H2 compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 4 e 5; e a CDR-H3 compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 7 e 157; e

a CDR-L1 compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 26, 30, 178 e 380; a CDR-L2 compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 37, 39, 183 ou 400; e a CDR-L3 compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 47, 51, 194 e 416.

9. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que:

a CDR-H1 compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N°: 2; a CDR-H2 compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N°: 5; e a CDR-H3 compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N°: 10; e

a CDR-L1 compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N°: 33; a CDR-L2 compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N°: 43; e a CDR-L3 compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N°: 421.

10. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende uma região variável de cadeia pesada (V_H) e uma região variável de cadeia leve (V_L), caracterizado pelo fato de que:

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N°s: 1, 4 e 7, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N°s: 26, 37 e 47, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N°s: 2, 5 e 8, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N°s: 27, 38 e 48, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N°s: 1, 4 e 7, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N°s: 28, 39 e 49, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N°s: 1, 4 e 7, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e

CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 29, 40 e 50, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4 e 7, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 30, 39 e 51, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4 e 7, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 31, 41 e 52, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4 e 7, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 32, 42 e 53, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4 e 7, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 30, 39 e 54, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 9, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 33, 43 e 55, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e

CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 34, 44 e 56, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 11, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 35, 45 e 57, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 36, 46 e 58, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 140, 145 e 149, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 184, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 141, 145 e 149, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 185, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 141, 145 e 150, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 186, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 142, 146 e 151, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2

e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 187, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 152, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 175, 180 e 188, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 143, 147 e 153, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 189, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 144, 148 e 154, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 176, 181 e 190, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 155, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 177, 182 e 191, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 156, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 174, 179 e 192, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 157, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e

CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 178, 183 e 193, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 157, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 178, 183 e 194, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 6 e 376, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 30, 399 e 415, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4 e 7, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 380, 400 e 416, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 33, 43 e 421, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 155, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 177, 182 e 191, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 3, 372 e 376, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e

CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 381, 401 e 417, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 376, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 382, 402 e 418, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 377, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 383, 403 e 419, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4 e 7, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 384, 39 e 54, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 385, 180 e 58, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 373 e 152, respectivamente e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 175, 180 e 188, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 11, respectivamente e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e

CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 386, 404 e 420, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 378, respectivamente e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 33, 43 e 421, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 9, respectivamente e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 387, 405 e 422, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 9, respectivamente e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 388, 406 e 423, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 9, respectivamente e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 388, 407 e 424, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 3, 6 e 376, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 389, 408 e 425, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 157, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e

CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 390, 183 e 193, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 374 e 9, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 391, 409 e 426, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4 e 7, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 392, 40 e 427, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4 e 7, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 394, 39 e 429, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4 e 7, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 395, 411 e 430, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4 e 7, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 28, 39 e 49, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e

CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 396, 412 e 431, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 396, 412 e 58, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 397, 413 e 432, respectivamente; ou

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4 e 7, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 398, 414 e 433, respectivamente.

11. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4 e 7, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 26, 37 e 47, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4 e 7, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 30, 39 e 51, respectivamente;

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3

que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 157, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 178, 183 e 194, respectivamente; ou

a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 1, 4 e 7, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 380, 400 e 416, respectivamente.

12. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a região V_H compreende a CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 2, 5 e 10, respectivamente, e a região V_L compreende a CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 33, 43 e 421, respectivamente.

13. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende:

uma região determinante de complementaridade de cadeia pesada 1 (CDR-H1), CDR-H2 e CDR-H3, respectivamente, que compreende as a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110-115, 247-256, 518-531 e 533; e/ou uma região determinante de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1), CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente, que compreende as sequências de aminoácido de CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116-127, 257-267, 534-550 e 552-557.

14. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, respectivamente, compreendem

as sequências de aminoácido de CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 110, 256 e 519; e

uma região determinante de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1), CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente, que compreende as sequências de aminoácido de CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido de região V_L selecionada a partir de qualquer uma dentre SEQ ID N^{os}: 116, 120, 267 e 535.

15. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3, respectivamente, compreendem as sequências de aminoácido de CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N^o: 115; e

uma região determinante de complementaridade de cadeia leve 1 (CDR-L1), CDR-L2 e CDR-L3, respectivamente, que compreende as sequências de aminoácido de CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N^o: 536.

16. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende uma região variável de cadeia pesada (V_H) e uma região variável de cadeia leve (V_L), caracterizado pelo fato de que:

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N^o: 110, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N^o: 116;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-

H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 111, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 117;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 110, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 118;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 110, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 119;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 110, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 120;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 110, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 121;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 110, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 122;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-

H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 110, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 123;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 112, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 124;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 113, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 125;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 114, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 126;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 115, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 127;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 247, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 257;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-

H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 248, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 258;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 249, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 259;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 250, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 260;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 251, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 261;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 252, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 262;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 253, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 263;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-

H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 254, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 264;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 255, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 265;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 256, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 266;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 256, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 267;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 518, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 534;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 519, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 535;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-

H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 115, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 536;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 520, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 264;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 521, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 537;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 522, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 538;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 523, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 539;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 519, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 540;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-

H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 524, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 541;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 525, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 261;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 526, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 542;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 527, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 543;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 528, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 544;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 529, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 545;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-

H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 528, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 546;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 522, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 547;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 256, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 548;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 530, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 549;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 531, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 550;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 519, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 552;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-

H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 110, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 553;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 110, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 118;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 533, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 554;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 115, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 555;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 524, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 556; ou

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 519, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 557, respectivamente.

17. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do

mesmo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que:

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 110, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 116;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 110, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 120;

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 256, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 267; ou

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 519, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 535.

18. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que:

a região V_H é ou compreende as CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_H de SEQ ID N°: 115, e a região V_L é ou compreende as CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 contidas dentro da sequência de aminoácido da região V_L de SEQ ID N°: 536, respectivamente.

19. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno de acordo com a reivindicação 1, 4, 7, 10, 13 ou 16, caracterizado pelo fato de que:

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 116, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 111 e 117, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 118, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 119, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 120, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 121, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 122, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 123, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 112 e 124, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 113 e 125, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 114 e 126, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 115 e 127, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 247 e 257, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 248 e 258, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 249 e 259, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 250 e 260, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 251 e 261, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 252 e 262, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 253 e 263, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 254 e 264, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 255 e 265, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 256 e 266, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 256 e 267, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 518 e 534, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 519 e 535, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 115 e 536, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 520 e 264, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 521 e 537, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 522 e 538, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 523 e 539, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 519 e 540, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 524 e 541, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 525 e 261, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 526 e 542, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 527 e 543, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 528 e 544, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 529 e 545, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 528 e 546, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 522 e 547, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 256 e 548, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 530 e 549, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 531 e 550, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 519 e 552, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 553, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 118, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 533 e 554, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 115 e 555, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 524 e 556, respectivamente; ou

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 519 e 557, respectivamente.

20. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de acordo com a reivindicação 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16 ou 17, caracterizado pelo fato de que:

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 116, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 110 e 120, respectivamente;

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 256 e 267, respectivamente; ou

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 519 e 535, respectivamente.

21. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de acordo com a reivindicação 1, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 15, 16 ou 18, caracterizado pelo fato de que:

as regiões V_H e V_L do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende as sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os}: 115 e 536, respectivamente.

22. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, o referido anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno caracterizado pelo fato de que se liga especificamente a uma proteína BCMA.

23. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que a proteína BCMA é uma proteína BCMA humana, uma proteína BCMA de camundongo ou uma proteína BCMA de primata não humana.

24. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, de

acordo com a reivindicação 22 ou 23, caracterizado pelo fato de que a proteína BCMA é uma proteína BCMA humana.

25. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno se liga ainda mais especificamente ao BCMA de camundongo ou ao BCMA de primata não humano.

26. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 25, caracterizado pelo fato de que a referida proteína BCMA humana compreende uma sequência de aminoácido da SEQ ID N°: 367 ou 368.

27. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno caracterizado pelo fato de ser humano.

28. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizado pelo fato de que o anticorpo é um anticorpo humano.

29. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, de acordo com a reivindicação 27 ou 28, caracterizado pelo fato de que:

o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada (V_H), a referida região V_H compreende uma porção que possui pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácido codificada por um segmento V de cadeia pesada humana de nucleotídeo da linha germinativa, uma porção com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácidos codificada por um segmento D de cadeia pesada humana de nucleotídeo da linha germinativa e/ou uma porção com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%,

99% ou 100% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácido codificada por um segmento J de cadeia pesada humana de nucleotídeo da linha germinativa; e/ou

o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve (V_L), a referida região V_L compreende uma porção com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácido codificada por um segmento V de cadeia capa ou lambda humana de nucleotídeo da linha germinativa e/ou uma porção com pelo menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% de identidade de sequência para uma sequência de aminoácido codificada por um segmento J de cadeia capa ou lambda humana de nucleotídeo da linha germinativa.

30. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, de acordo com qualquer uma das reivindicações 27 a 29, caracterizado pelo fato de que:

a CDR-H1 e/ou CDR-H2 compreende uma sequência 100% idêntica ou com não mais que uma diferença de aminoácido em comparação a uma sequência de aminoácido de uma CDR-H1 e/ou CDR-H2, respectivamente, dentro de uma sequência codificada por um segmento V de cadeia pesada humana de nucleotídeo da linha germinativa; e/ou

a CDR-L1 e/ou CDR-L2 compreende uma sequência 100% idêntica ou com não mais que uma diferença de aminoácido em comparação a uma sequência de aminoácido de uma CDR-L1 e/ou CDR-L2, respectivamente, dentro de uma sequência codificada por um segmento v de capa ou lambda humana de nucleotídeo da linha germinativa.

31. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, o anticorpo ou

fragmento de ligação ao antígeno caracterizado pelo fato de ser recombinante.

32. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno caracterizado pelo fato de ser monoclonal.

33. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado pelo fato de ser um fragmento de ligação ao antígeno.

34. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, caracterizado pelo fato de ser um fragmento de cadeia única.

35. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, caracterizado pelo fato de que a região V_H é amino-terminal à região V_L .

36. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, caracterizado pelo fato de que a região V_H é carbóxi-terminal à região V_L .

37. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 36, caracterizado pelo fato de ser um fragmento que compreende as regiões V_H e V_L do anticorpo unidas por um ligante flexível.

38. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, de acordo com a reivindicação 33, 34 ou 37, caracterizado pelo fato de que o fragmento compreende um scFv.

39. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que o scFv compreende um ligante que compreende a sequência de aminoácido GGGGSGGGGGSGGGGS (SEQ ID N°: 361).

40. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, de

acordo com a reivindicação 38 ou 39, caracterizado pelo fato de que o scFv compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma de SEQ ID N^{os}: 128-139, 268-278, 558-576 e 578-583, ou uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido selecionada de qualquer uma de SEQ ID N^{os}: 128-139, 268-278, 558-576 e 578-583.

41. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 40, caracterizado pelo fato de que o scFv compreende a sequência de aminoácido selecionada de qualquer uma de SEQ ID N^{os}: 128, 132, 278 e 502 ou uma sequência de aminoácido com pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma de SEQ ID N^{os}: 128, 132, 278 e 502.

42. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 40, caracterizado pelo fato de que o scFv compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 560, ou uma sequência de aminoácido que tem pelo menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência para a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 560.

43. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 42, caracterizado pelo fato de que compreende ainda pelo menos uma porção de uma região constante de imunoglobulina.

44. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a porção de uma região constante de imunoglobulina compreende pelo menos uma porção da região de articulação.

45. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que a porção de uma região constante de imunoglobulina compreende uma região Fc.

46. Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que a região Fc é uma região Fc de uma IgG humana.

47. Proteína de superfície celular de cadeia única, caracterizada pelo fato de que compreende o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 42.

48. Proteína de superfície celular de cadeia única, caracterizada pelo fato de que compreende a sequência de aminoácido de scFv selecionada a partir de qualquer uma de SEQ ID N^{os}: 128-139, 268-278, 558-576 e 578-583.

49. Proteína de superfície celular de cadeia única, de acordo com a reivindicação 48, caracterizada pelo fato de que o scFv compreende a sequência de aminoácido selecionada a partir de qualquer uma de SEQ ID N^{os}: 128, 132, 278 e 502.

50. Proteína de superfície celular de cadeia única, de acordo com a reivindicação 48, caracterizada pelo fato de que o scFv compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID N^o: 560.

51. Conjugado, caracterizado pelo fato de que compreende o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 46, e uma molécula ou fração heteróloga.

52. Receptor de antígeno quimérico (CAR), caracterizado pelo fato de que compreende uma porção extracelular que compreende o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 46 e uma região de

sinalização intracelular.

53. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com a reivindicação 52, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno caracterizado pelo fato de que compreende um scFv e a região de sinalização intracelular compreende um domínio de sinalização intracelular.

54. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com a reivindicação 53, caracterizado pelo fato de que o domínio de sinalização intracelular é ou compreende um domínio de sinalização primário, um domínio de sinalização que é capaz de induzir um sinal de ativação primário em uma célula T, um domínio de sinalização de um receptor de célula T (TCR) e/ou um domínio de sinalização que compreende um motivo de ativação à base de tirosina imunorreceptora (ITAM).

55. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que o domínio de sinalização intracelular é ou compreende um domínio de sinalização intracelular de uma cadeia CD3, opcionalmente uma cadeia CD3-zeta (CD3 ζ), ou uma porção de sinalização da mesma, opcionalmente uma CD3 ζ humana ou uma porção de sinalização da mesma.

56. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 52 a 55, caracterizado pelo fato de que compreende ainda um domínio de transmembrana disposto entre o domínio extracelular e a região de sinalização intracelular.

57. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com a reivindicação 56, caracterizado pelo fato de que o domínio de transmembrana compreende uma porção de transmembrana de CD28, opcionalmente uma CD28 humana.

58. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 52 a 57, caracterizado pelo fato de

que a região de sinalização intracelular compreende ainda um domínio de sinalização coestimulador.

59. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com a reivindicação 58, caracterizado pelo fato de que o domínio de sinalização coestimulador compreende um domínio de sinalização intracelular de uma molécula coestimuladora de célula T ou uma porção de sinalização da mesma.

60. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com a reivindicação 58 ou 59, caracterizado pelo fato de que o domínio de sinalização coestimulador compreende um domínio de sinalização intracelular de uma CD28, um 4-1BB ou um ICOS ou uma porção de sinalização do mesmo.

61. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 58 a 60, caracterizado pelo fato de que o domínio de sinalização coestimulador compreende um domínio de sinalização intracelular de um 4-1BB, opcionalmente um 4-1BB humano.

62. Receptor de antígeno quimérico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 58 a 61, caracterizado pelo fato de que o domínio de sinalização coestimulador está entre o domínio de transmembrana e o domínio de sinalização intracelular.

63. Polinucleotídeo, caracterizado pelo fato de que codifica o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 46, a proteína da superfície celular de cadeia única, como definida em qualquer uma das reivindicações 47 a 50, o conjugado como definido na reivindicação 51 ou o receptor de antígeno quimérico, como definido em qualquer uma das reivindicações 52 a 62.

64. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 63, caracterizado pelo fato de codificar ainda uma sequência de sinal de

GM-CSF, uma sequência de sinal de CD8, uma sequência de sinal de capa de Ig ou uma sequência de sinal de CD33.

65. Vetor, caracterizado pelo fato de que compreende o polinucleotídeo como definido na reivindicação 63 ou 64.

66. Vetor, de acordo com a reivindicação 65, caracterizado pelo fato de que o vetor é um vetor de expressão.

67. Vetor, de acordo com a reivindicação 65 ou 66, caracterizado pelo fato de que o vetor é um vetor viral.

68. Vetor, de acordo com a reivindicação 67, caracterizado pelo fato de que o vetor viral é um vetor retroviral.

69. Vetor, de acordo com a reivindicação 67 ou 68, caracterizado pelo fato de que o vetor viral é um vetor lentiviral.

70. Vetor, de acordo com a reivindicação 69, caracterizado pelo fato de que o vetor lentiviral é derivado do HIV-1.

71. Célula modificada, caracterizada pelo fato de que compreende o vetor como definido em qualquer uma das reivindicações 65 a 70.

72. Célula modificada, caracterizada pelo fato de que compreende um receptor que compreende o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 46 ou o conjugado como definido na reivindicação 51; a proteína da superfície celular de cadeia única, como definida em qualquer uma das reivindicações 47 a 50; ou o receptor de antígeno quimérico como definido em qualquer uma das reivindicações 52 a 62.

73. Célula modificada, de acordo com a reivindicação 71 ou 72, a célula modificada caracterizada pelo fato de ser uma célula T.

74. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 46, o conjugado como definido na reivindicação 51, a proteína da superfície

celular de cadeia simples, como definida em qualquer uma das reivindicações 47 a 50, o receptor de antígeno quimérico, como definido em qualquer uma das reivindicações 52 a 62, ou a célula modificada, como definida em qualquer uma das reivindicações 71 a 73.

75. Composição, de acordo com a reivindicação 74, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um excipiente farmaceuticamente aceitável.

76. Método de tratamento, caracterizado pelo fato de que compreende a administração da composição da reivindicação 74 ou 75 a um indivíduo com uma doença ou distúrbio associado ao BCMA.

77. Método de tratamento, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 46, o conjugado como definido na reivindicação 51, a proteína da superfície celular de cadeia única como definida e qualquer uma das reivindicações 47 a 50, o receptor de antígeno quimérico como definido em qualquer uma das reivindicações 52 a 62, ou a célula como definida em qualquer uma das reivindicações 71 a 73 a um indivíduo com uma doença ou distúrbio associado ao BCMA.

78. Composição, de acordo com a reivindicação 74 ou 75, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio associado ao BCMA.

79. Uso de uma composição como definida na reivindicação 74 ou 75, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou distúrbio associado ao BCMA.

80. Uso de uma composição como definida na reivindicação 74 ou 75, caracterizado pelo fato de ser para o tratamento de uma doença ou distúrbio associado ao BCMA.

81. Método, a composição para uso ou o uso como definidos em qualquer uma das reivindicações 76 a 80, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio associado ao BCMA está associado à expressão do BCMA.

82. Método, a composição para uso ou o uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 76 a 81, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio associado ao BCMA é um distúrbio relacionado às células B.

83. Método, a composição para uso ou o uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 76 a 82, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio associado ao BCMA é uma doença ou distúrbio autoimune.

84. Método, a composição para uso ou o uso de acordo com a reivindicação 83, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio autoimune é o lúpus eritematoso sistêmico (LES), nefrite do lúpus, doença inflamatória intestinal, artrite reumatoide, vasculite associada ao ANCA, púrpura idiopática da trombocitopenia (ITP), púrpura trombótica da trombocitopenia (TTP), trombocitopenia autoimune, doença de Chagas, doença de Grave, granulomatose de Wegener, poliarterite nodosa, síndrome de Sjogren, pênfigo vulgar, esclerodermia, esclerose múltipla, psoríase, nefropatia por IgA, polineuropatias por IgM, vasculite, diabetes melito, Síndrome de Reynaud, síndrome antifosfolípideo, doença de Goodpasture, doença de Kawasaki, anemia hemolítica autoimune, miastenia grave ou glomerulonefrite progressiva.

85. Método, a composição para uso ou o uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 76 a 82, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio associado ao BCMA é um câncer.

86. Método, a composição para uso ou o uso de acordo com a reivindicação 85, caracterizado pelo fato de que o câncer é um

câncer de expressão de BCMA.

87. Método, a composição para uso ou o uso de acordo com a reivindicação 85 ou 86, caracterizado pelo fato de que o câncer é uma malignidade de células B.

88. Método, a composição para uso ou o uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 85 a 87, caracterizado pelo fato de que o câncer é um linfoma, uma leucemia ou uma malignidade de células plasmáticas.

89. Método, a composição para uso ou o uso de acordo com a reivindicação 88, caracterizado pelo fato de que o linfoma é o linfoma de Burkitt, o linfoma não Hodgkin (NHL), o linfoma de Hodgkin, a macroglobulinemia de Waldenstrom, o linfoma folicular, o linfoma de células pequenas não clivadas, linfoma do tecido linfático associado à mucosa (MALT), linfoma da zona marginal, linfoma esplênico, linfoma de célula B monocitoide nodal, linfoma imunoblástico, linfoma de células grandes, linfoma difuso de células mistas, linfoma angiocêntrico de células B pulmonar, linfoma linfocítico pequeno, linfoma de células B primário mediastinal, linfoma linfoplasmacítico (LPL) ou linfoma de células de revestimento (MCL).

90. Método, a composição para uso ou o uso de acordo com a reivindicação 88, caracterizado pelo fato de que a leucemia é leucemia linfocítica crônica (LLC), leucemia de células plasmáticas ou leucemia linfocítica aguda (LLA).

91. Método, a composição para uso ou o uso de acordo com a reivindicação 88, caracterizado pelo fato de que a malignidade das células plasmáticas é mieloma múltiplo (MM) ou plasmacitoma.

RESUMO

Patente de Invenção: **"ANTICORPOS E RECEPTORES DE ANTÍGENOS QUIMÉRICOS ESPECÍFICOS PARA ANTÍGENOS DE MATURAÇÃO DE CÉLULAS B".**

A presente invenção refere-se a moléculas de ligação ao BCMA, incluindo anticorpos anti-BCMA e seus fragmentos de ligação ao antígeno, como regiões variáveis da cadeia pesada (V_H) e fragmentos de anticorpo de cadeia única e receptores quiméricos que compreendem as moléculas de ligação anti-BCMA, como receptores de antígeno quiméricos (CARs). Em algumas formas de realização, os anticorpos anti-BCMA ou seus fragmentos de ligação ao antígeno se ligam especificamente ao BCMA-1. Entre os anticorpos anti-BCMA estão os anticorpos humanos, incluindo aqueles que competem pela ligação ao BCMA com anticorpos de referência, como um anticorpo de referência não humano. Também são fornecidas células geneticamente modificadas que expressam as moléculas de ligação a CARs ou BCMA e seus usos, como na terapia celular adotiva.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: LISTAGEM DE SEQUÊNCIA JUNTADA DE TRADUÇÃO 30
- Data de Geração do Código: 13/05/2020
- Hora de Geração do Código: 15:51:55
- Código de Controle:
 - Campo 1: B2C5EDEE77074315
 - Campo 2: 73341AC940147D25