



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

(21) BR 112020005419-4 A2



(22) Data do Depósito: 02/10/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 29/09/2020

(54) Título: MOLÉCULAS DE ANTICORPO PARA CD138 E SEUS USOS

(51) Int. Cl.: C07K 16/28.

(30) Prioridade Unionista: 02/10/2017 US 62/566,936; 31/08/2018 US 62/725,880.

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

(72) Inventor(es): BHARAT CHAGANTY; BOOPATHY RAMAKRISHNAN; HEDY ADARI-HALL; KARTHIK VISWANATHAN; JAMES R. MYETTE; ZACHARY SHRIVER.

(86) Pedido PCT: PCT US2018053989 de 02/10/2018

(87) Publicação PCT: WO WO/2019/070726 de 11/04/2019

(85) Data da Fase Nacional: 18/03/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a moléculas de anticorpo que se ligam especificamente a CD138. As moléculas de anticorpo podem ser usadas para tratar, prevenir e/ou diagnosticar distúrbios, tais como mieloma múltiplo.

MOLECULES OF ANTIBODY FOR CD138 AND THEIR USES  
Bharat Chaganty; Boopathy Ramakrishnan; Hedy Adari-Hall; Karthik Viswanathan; James R. Myette; Zachary Shriver  
Visterra, Inc.  
San Diego, CA, USA  
CD138 is a cell surface marker expressed on plasma cells and is a target for antibody-mediated cytotoxicity. The present invention provides antibodies that bind specifically to CD138 and methods of using the same to treat, prevent, and/or diagnose multiple myeloma and other disorders.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"MOLÉ-  
CULAS DE ANTICORPO PARA CD138 E SEUS USOS"**.

**REFERÊNCIA CRUZADA COM PEDIDOS RELACIONADOS**

[001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório U.S. No. 62/566.936, depositado em 2 de outubro de 2017 e do Pedido Provisório U.S. No. 62/725.880, depositado em 31 de agosto de 2018. O conteúdo dos pedidos acima mencionados está incorporado no presente documento por referência na sua totalidade.

**LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS**

[002] O presente pedido contém uma Listagem de Sequências que foi enviada eletronicamente no formato ASCII e está incorporada por referência na sua totalidade. A dita cópia ASCII, criada em 26 de setembro de 2018, tem o nome P2029-7017WO\_SL.txt e tem 171.304 bytes de tamanho.

**ANTECEDENTES**

[003] O mieloma múltiplo (MM) é um câncer formado por células plasmáticas malignas. Esses tumores geralmente se desenvolvem no osso, mas ocasionalmente são encontrados em outros tecidos. A doença com um único tumor de células plasmáticas é conhecida como plasmocitoma isolado (ou solitário). Quando mais de um plasmocitoma está presente, é conhecido como mieloma múltiplo. Nos Estados Unidos, os novos casos estimados são de cerca de 30.000 em 2017 e mais de 10.000 mortes são esperadas ocorrer. Apesar dos avanços do tratamento na terapia com mieloma múltiplo, o mieloma múltiplo continua sendo uma doença incurável na maioria dos pacientes.

[004] É necessário o desenvolvimento de novas abordagens para o tratamento, prevenção e diagnóstico de mieloma múltiplo e outros distúrbios que compartilham mecanismos semelhantes da doença.

**SUMÁRIO**

[005] Esta descrição fornece, pelo menos em parte, moléculas de

anticorpo que se ligam a CD138, por exemplo, CD138 humano, e que compreendem uma ou mais propriedades funcionais e estruturais no presente documento descritas. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é capaz de causar uma função efetora (por exemplo, uma atividade de citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC)) em uma célula que expressa CD138. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga preferencialmente a um CD138 ligado à membrana versus um CD138 solúvel. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um epítipo em uma região extracelular de CD138 que é proximal ao domínio transmembrana. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo não se liga ao domínio de ligação à integrina (IBD) de CD138. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo não se liga exclusivamente ao IBD de CD138. Embora não deseje ser limitado pela teoria, acredita-se que em uma modalidade, citotoxicidade melhorada ou ótima pode ser alcançada, tendo como alvo determinadas regiões extracelulares no CD138 ligado à membrana que é proximal à membrana celular.

[006] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é selecionada a partir da **Tabela 1** ou compete pela ligação ao CD138 com um anticorpo monoclonal anti-CD138 selecionado da **Tabela 1**. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga ao mesmo epítipo ou ao epítipo superposto como um epítipo reconhecido por um anticorpo monoclonal anti-CD138 selecionado da **Tabela 1**. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou mais regiões variáveis da cadeia pesada e/ou uma ou mais regiões variáveis da cadeia leve descritas na **Tabela 1**. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou mais CDRs da cadeia pesada e/ou uma ou mais CDRs da cadeia leve descritas na **Tabela 1**.

[007] Em uma modalidade, conjugados de molécula de anticorpo-fármaco (ADCs), moléculas de ácido nucleico que codificam as molé-

culas de anticorpo, vetores de expressão, células hospedeiras, composições (por exemplo, composições farmacêuticas), kits, recipientes e métodos para produzir as moléculas de anticorpo, também são fornecidos. As moléculas de anticorpo no presente documento descritas podem ser usadas (isoladamente ou em combinação com outros agentes ou modalidades terapêuticas) para tratar, prevenir e/ou diagnosticar distúrbios associados com CD138, por exemplo, câncer ou condições pré-cancerosas (por exemplo, mieloma múltiplo ou mieloma latente).

[008] Consequentemente, em certos aspectos, esta descrição fornece uma molécula de anticorpo, por exemplo, uma molécula de anticorpo no presente documento descrita, que possui um ou mais (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ou todas) das seguintes propriedades a)-dd):

a) se liga a CD138 (por exemplo, CD138 humano) com alta afinidade, por exemplo, com uma constante de dissociação ( $K_D$ ) menor do que cerca de 100 nM, tipicamente cerca de 10 nM e mais tipicamente, cerca de 10 a 0,001 nM, cerca de 10 a 0,01 nM, cerca de 5 a 0,01 nM, cerca de 3 a 0,05 nM, cerca de 3 a 0,05 nM, cerca de 1 a 0,1 nM, ou mais forte, por exemplo, menor do que cerca de 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 ou 0,001 nM,

b) se liga a um CD138 ligado à membrana com alta afinidade, por exemplo, com uma constante de dissociação ( $K_D$ ) menor do que cerca de 100 nM, tipicamente cerca de 10 nM e mais tipicamente, cerca de 10 a 0,001 nM, cerca de 10 a 0,01 nM, cerca de 5 a 0,01 nM, cerca de 3 a 0,05 nM, cerca de 3 a 0,05 nM, cerca de 1 a 0,1 nM, ou mais forte, por exemplo, menor do que cerca 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 ou 0,001 nM,

c) se liga a um CD138 solúvel i) com alta afinidade, por exemplo, com uma constante de dissociação ( $K_D$ ) menor do que cerca de 100 nM, tipicamente cerca de 10 nM, e mais tipicamente, cerca de 10 a 0,001 nM, cerca de 10 a 0,01 nM, cerca de 5 a 0,01 nM, cerca de 3 a 0,05 nM, cerca de 1 a 0,1 nM, ou mais forte, por exemplo, menos de cerca de 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 ou 0,001 nM; ou ii) com baixa afinidade, por exemplo, com uma constante de dissociação ( $K_D$ ) maior do que cerca de 100 nM, por exemplo, maior do que cerca de 200, 300, 400 ou 500 nM,

d) se liga a um CD138 ligado à membrana ou ectodomínio intacto de CD138, i) de preferência sobre um CD138 solúvel, por exemplo, a afinidade de ligação a um CD138 ligado à membrana ou um ectodomínio intacto de CD138, é de pelo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 vezes maior que a afinidade de ligação a um CD138 solúvel; ou ii) com uma afinidade de ligação semelhante à afinidade de ligação a um CD138 solúvel, por exemplo, a afinidade de ligação a um CD138 ligado à membrana ou um ectodomínio intacto de CD138, é menor do que cerca de 10%, 20%, 30%, 40 %, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ou 100% maior que a afinidade de ligação a um CD138 solúvel,

e) se liga a um ou mais (por exemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 ou mais) resíduos de aminoácidos de CD138 em uma região extracelular proximal ao domínio transmembrana de CD138, por exemplo, dentro de 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 ou 5 aminoácidos da terminação N do domínio transmembrana,

f) i) se liga a uma região extracelular de CD138 distante do domínio transmembrana, por exemplo, a terminação C da região está a pelo menos 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 ou 200 aminoácidos da terminação N do domínio transmembrana; ou ii) não se liga, ou se liga com baixa afinidade, a uma região extracelular de

CD138 distante do domínio transmembrana, por exemplo, a terminação C da região está a pelo menos 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, ou 200 aminoácidos da terminação N do domínio transmembrana,

g) se liga ao domínio de ligação à integrina (IBD) de CD138 ou a uma região N-terminal de IBD; ou ii) não se liga, ou se liga com baixa afinidade, ao IBD de CD138 ou a uma região N-terminal ao IBD,

h) se liga a um epítopo sobre CD138 que compreende quatro ou mais (por exemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 ou mais) resíduos de aminoácidos consecutivos em uma região extracelular próxima ao domínio transmembrana, por exemplo, uma região que compreende os aminoácidos 176-250 (por exemplo, 176-214 ou 210-250) de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450, opcionalmente, em que o epítopo compreende ainda quatro ou mais (por exemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, ou mais) resíduos de aminoácidos consecutivos em uma região extracelular distante do domínio transmembrana, por exemplo, uma região que compreende os aminoácidos 23-50, 51-95, 88-121, 88-102 ou 111-150 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450,

i) se liga a duas ou mais regiões diferentes no CD138, por exemplo, uma molécula de anticorpo multivalente (por exemplo, bivalente, trivalente ou tetravalente) que compreende dois conjuntos de pares de VH-VL idênticos ou substancialmente idênticos que cada um se liga as mesmas duas ou mais regiões ou que compreende conjuntos diferentes de pares de VH-VL em que cada um se liga independentemente a diferentes regiões,

j) não se liga a um epítopo sobre CD138 que compreende quatro ou mais (por exemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, ou mais) resíduos de aminoácidos consecutivos em uma

região extracelular distante do domínio transmembrana, por exemplo, uma região que compreende os aminoácidos 23-50, 51-95, 88-121, 88-101 ou 111-150 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450,

k) se liga a um câncer ou célula pré-cancerosa (por exemplo, uma célula de mieloma) que expressa CD138 com alta afinidade,

l) se liga a um receptor Fc (FcR) (por exemplo, um ou mais de FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIc, FcγRIIIa ou FcγRIIIb) na superfície de uma célula imune (por exemplo, uma célula natural killer (NK), um macrófago, um monócito ou um eosinófilo),

m) causa uma função efetora (por exemplo, uma atividade ADCC) em uma célula alvo que expressa CD138,

n) se liga à C1q e causa citotoxicidade dependente de complemento (CDC) em uma célula alvo que expressa CD138,

o) medeia a adesão homotípica de uma ou mais células que expressam CD138,

p) inibe a ação de uma protease sobre um CD138 ligado à membrana, por exemplo, para reduzir a liberação de CD138;

q) reduz (por exemplo, inibe) uma ou mais atividades biológicas de uma célula que expressa CD138, *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*,

r) reduz (por exemplo, inibe) uma ou mais funções de CD138 (por exemplo, ligação de CD138 a um ligante), *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*,

s) reduz (por exemplo, inibe) a proliferação de um câncer ou célula pré-cancerosa que expressa CD138,

t) se liga ao mesmo epítopo, epítopo similar ou superposto em CD138 como o epítopo reconhecido por um anticorpo monoclonal anti-CD138 descrito no presente documento,

u) mostra afinidade ou especificidade de ligação igual ou similar, ou ambas, como uma molécula de anticorpo monoclonal anti-CD138 no presente documento descrito,

v) mostra afinidade ou especificidade de ligação igual ou similar, ou ambas, como uma molécula de anticorpo que compreende uma região variável de cadeia pesada e/ou região variável de cadeia leve descrita no presente documento, por exemplo, uma região variável de cadeia pesada e/ou região variável de cadeia leve de qualquer um dos anticorpos monoclonais anti-CD138 no presente documento descritos,

w) mostra afinidade ou especificidade de ligação igual similar, ou ambas, como uma molécula de anticorpo que compreende uma ou mais (por exemplo, duas ou três) CDRs de cadeia pesada e/ou uma ou mais (por exemplo, duas ou três) CDRs de cadeia leve descritas no presente documento, por exemplo, uma ou mais (por exemplo, duas ou três) CDRs de cadeia pesada e/ou uma ou mais (duas ou três) CDRs de cadeia leve de qualquer um dos anticorpos monoclonais anti-CD138 no presente documento descritos,

x) mostra afinidade ou especificidade de ligação igual ou similar, ou ambas, como uma molécula de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos no presente documento descrita,

y) mostra afinidade ou especificidade de ligação igual ou similar ou ambas, como uma molécula de anticorpo que compreende uma sequência de aminoácidos codificada por uma sequência de nucleotídeos no presente documento descrita,

z) inibe, por exemplo, inibe competitivamente, a ligação de uma segunda molécula de anticorpo a CD138, em que a segunda molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo no presente documento descrita, por exemplo, qualquer um dos anticorpos monoclonais anti-CD138 no presente documento descritos,

aa) compete pela ligação com uma segunda molécula de anticorpo para CD138, em que a segunda molécula de anticorpo é um anticorpo monoclonal anti-CD138 descrito no presente documento,

bb) tem uma ou mais propriedades biológicas de um anticorpo monoclonal anti-CD138 no presente documento descrito,

cc) possui uma ou mais propriedades estruturais de um anticorpo monoclonal anti-CD138 no presente documento descrito, ou

dd) possui uma ou mais propriedades farmacocinéticas de um anticorpo monoclonal anti-CD138 no presente documento descrito.

[009] Em um aspecto, esta descrição apresenta uma molécula de anticorpo anti-CD138, que: (i) se liga, ou se liga substancialmente, a CD138 em uma região extracelular proximal ao domínio transmembrana de CD138; e (ii) causa uma atividade de citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) em uma célula que expressa CD138.

[0010] Em uma modalidade, a terminação C da região extracelular proximal ao domínio transmembrana está dentro de 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 ou 5 aminoácidos da terminação N do domínio transmembrana. Em uma modalidade, a terminação N da região extracelular proximal ao domínio transmembrana está dentro de 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 ou 5 aminoácidos da terminação N do domínio transmembrana.

[0011] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um epítipo sobre CD138 que compreende cinco ou mais (por exemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 ou mais) resíduos de aminoácidos consecutivos na região extracelular.

[0012] Em uma modalidade, a região extracelular proximal ao domínio transmembrana compreende ou consiste nos aminoácidos 210-250 ou 220-245 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

[0013] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um receptor Fc (FcR) (por exemplo, um ou mais de FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIc, FcγRIIIa, FcγRIIIa ou FcγRIIIb) na superfície de uma célula imune (por exemplo, uma célula natural killer (NK), macrófago,

monócito ou eosinófilo).

[0014] Em uma modalidade, a célula que expressa CD138 é uma célula e câncer ou célula pré-cancerosa. Em uma modalidade, a célula de câncer ou pré-cancerosa é uma célula de mieloma.

[0015] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo ainda se liga, ou se liga com maior afinidade, a uma região extracelular de CD138 distante do domínio transmembrana. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um epítipo sobre CD138 que compreende cinco ou mais (por exemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35 ou mais, por exemplo) resíduos de aminoácidos consecutivos em uma região extracelular distante do domínio transmembrana. Em uma modalidade, a terminação C da região extracelular distante do domínio transmembrana está a pelo menos 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 ou 200 aminoácidos afastada da terminação N do domínio transmembrana. Em uma modalidade, a região extracelular distante do domínio transmembrana compreende os aminoácidos 23-50, 51-95, 88- 121 ou 111-150 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450. Em algumas modalidades, a região extracelular distante do domínio transmembrana compreende os aminoácidos 88-121 ou 101-121 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

[0016] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo ainda se liga, ou se liga com maior afinidade, ao domínio de ligação à integrina (IBD) de CD138. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo ainda se liga, ou se liga com alta afinidade, a uma região N- terminal ao IBD de CD138.

[0017] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo não se liga, ou se liga com baixa afinidade, a uma região extracelular de CD138 distante do domínio transmembrana. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo não se liga a um epítipo no CD138 que compreende cinco ou mais (por exemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30,

35, ou mais) resíduos de aminoácidos consecutivos em uma região extracelular distante do domínio transmembrana. Em uma modalidade, a terminação C da região extracelular distante do domínio transmembrana está a pelo menos 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 ou 200 aminoácidos afastados da terminação N do domínio transmembrana. Em uma modalidade, a região extracelular distante do domínio transmembrana compreende os aminoácidos 23-50, 51-95, 88-121 ou 111-150 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

[0018] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo não se liga, ou se liga com baixa afinidade, ao domínio de ligação à integrina (IBD) de CD138. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo não se liga, ou se liga com baixa afinidade, a uma região N-terminal ao IBD de CD138.

[0019] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a CD138 com uma constante de dissociação ( $K_D$ ) menor do que cerca de 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 ou 0,001 nM, ou cerca de 10-0,001, 10-0,01, 5-0,01, 3-0,05 ou 1-0,1 nM.

[0020] Em uma modalidade, a afinidade de ligação da molécula de anticorpo a um CD138 ligado à membrana é de pelo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 50, 100, 200 ou 500 vezes mais superior à afinidade de ligação a um CD138 solúvel. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um CD138 ligado à membrana com um  $K_D$  menor do que cerca de 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 ou 0,001 nM, ou cerca de 10-0,001, 10-0,01, 5-0,01, 3-0,05 ou 1-0,1 nM.

[0021] Em uma modalidade, a afinidade de ligação da molécula de anticorpo a um CD138 ligado à membrana é semelhante a sua afinidade de ligação a um CD138 solúvel, por exemplo, a afinidade de ligação a um CD138 ligado à membrana está dentro de cerca de  $\pm 10\%$ ,  $\pm$

20%,  $\pm$  30%,  $\pm$  40%,  $\pm$  50%,  $\pm$  60%,  $\pm$  70%,  $\pm$  80%,  $\pm$  90%,  $\pm$  100% de, por exemplo, menos do que cerca de 10%, 20%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90% ou 100% maior que a afinidade de ligação a um CD138 solúvel. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um CD138 solúvel com uma  $K_D$  inferior a cerca de 100 nM, tipicamente cerca de 10 nM, e mais tipicamente, cerca de 10-0,001 nM, cerca de 10-0,01 nM, cerca de 5-0,01 nM, cerca de 3-0,05 nM, cerca de 1-0,1 nM, ou mais forte, por exemplo, menor que cerca de 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 ou 0,001 nM. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um CD138 solúvel com uma  $K_D$  maior que cerca de 100, 200, 300, 400 ou 500 nM.

[0022] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um CD138 ligado à membrana, preferivelmente sobre um CD138 solúvel, por exemplo, a afinidade de ligação a um CD138 ligado à membrana é de pelo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 vezes maior que a afinidade de ligação a um CD138 solúvel. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um CD138 solúvel, preferivelmente sobre um CD138 ligado à membrana, por exemplo, a afinidade de ligação a um CD138 solúvel é de pelo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 vezes maior do que a afinidade de ligação a um CD138 ligado à membrana. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga ao CD138 solúvel e ao CD138 ligado à membrana.

[0023] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga à C1q e causa uma atividade de citotoxicidade dependente de complemento (CDC) em uma célula que expressa CD138. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo reduz (por exemplo, inibe, bloqueia ou neutraliza) uma ou mais atividades biológicas de uma célula que expressa CD138 *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo medeia a adesão homotípica de uma ou mais células que expressam CD138. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo inibe

a ação de uma protease em um CD138 ligado à membrana, por exemplo, para reduzir a liberação de CD138. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo reduz (por exemplo, inibe) a proliferação de um câncer ou célula pré-cancerosa que expressa CD138.

[0024] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou mais (por exemplo, duas ou três) CDRs da cadeia pesada e/ou uma ou mais (por exemplo, duas ou três) CDRs da cadeia leve de um anticorpo monoclonal anti-CD138 no presente documento descrito. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) e/ou região variável de cadeia leve (VL) de um anticorpo monoclonal anti-CD138 no presente documento descrito. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região Fc.

[0025] Em um aspecto, a descrição apresenta uma molécula de anticorpo anti-CD138, que se liga, ou se liga substancialmente, a um epítopo sobre CD138 que compreende quatro ou mais (por exemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 ou mais) resíduos de aminoácidos consecutivos em uma região extracelular próxima ao domínio transmembrana de CD138.

[0026] Em uma modalidade, a terminação C da região extracelular proximal ao domínio transmembrana está dentro de 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 ou 5 aminoácidos da terminação N do domínio transmembrana. Em uma modalidade, a terminação N da região extracelular proximal ao domínio transmembrana está dentro de 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 ou 5 aminoácidos da terminação N do domínio transmembrana. Em uma modalidade, a região extracelular proximal ao domínio transmembrana compreende, ou consiste nos aminoácidos 176-250 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

[0027] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um

receptor Fc (FcR) (por exemplo, um ou mais de FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIc, FcγRIIa, FcγRIIIa ou FcγRIIIb) na superfície de uma célula imune (por exemplo, uma célula natural killer (NK), macrófago, monócito ou eosinófilo). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é capaz de causar (por exemplo, promover ou induzir) uma atividade de ADCC em uma célula que expressa CD138. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é capaz de causar (por exemplo, promover ou induzir) atividade de fagocitose celular dependente de anticorpo (ADCP) em uma célula que expressa CD138. Em uma modalidade, a célula que expressa CD138 é uma célula de câncer ou célula pré-cancerosa. Em uma modalidade, a célula de câncer ou pré-cancerosa é uma célula de mieloma.

[0028] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo ainda se liga, ou se liga com maior afinidade, a uma região extracelular de CD138 distante do domínio transmembrana. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um epítipo sobre CD138 que compreende cinco ou mais (por exemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, ou mais) resíduos de aminoácidos consecutivos em uma região extracelular distante do domínio transmembrana. Em uma modalidade, a terminação C da região extracelular distante do domínio transmembrana está a pelo menos 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 ou 200 aminoácidos afastada da terminação N do domínio transmembrana. Em uma modalidade, a região extracelular distante do domínio transmembrana compreende os aminoácidos 23-50, 51-95, 88-121 ou 111-150 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

[0029] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo ainda se liga, ou se liga com maior afinidade, ao domínio de ligação à integrina (IBD) de CD138. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo ainda se liga, ou se liga com alta afinidade, a uma região N-terminal ao IBD de CD 138.

[0030] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo não se liga, ou se liga com baixa afinidade, a uma região extracelular de CD138 distante do domínio transmembrana.

[0031] Em uma modalidade, o epítipo não compreende cinco ou mais (por exemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, ou mais) resíduos de aminoácidos consecutivos em uma região extracelular distante do domínio transmembrana. Em uma modalidade, a terminação C da região extracelular distante do domínio transmembrana está a pelo menos 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 ou 200 aminoácidos afastados da terminação N do domínio transmembrana. Em uma modalidade, a região extracelular distante do domínio transmembrana compreende os aminoácidos 23-50, 51-95, 88-121 ou 111-150 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

[0032] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo não se liga, ou se liga com baixa afinidade, ao domínio de ligação à integrina (IBD) de CD138. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo não se liga, ou se liga com baixa afinidade, a uma região N-terminal ao IBD de CD138.

[0033] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a CD138 com uma constante de dissociação ( $K_D$ ) inferior a cerca de 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 ou 0,001 nM, ou cerca de 10-0,001, 10-0,01, 5-0,01, 3-0,05 ou 1-0,1 nM.

[0034] Em uma modalidade, a afinidade de ligação da molécula de anticorpo a CD138 ligado à membrana é de pelo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 50, 100, 200 ou 500 vezes maior que a afinidade de ligação a um CD138 solúvel. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um CD138 ligado à membrana com uma  $K_D$  menor do que cerca de 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, ou 0,001 nM, ou cerca de 10-0,001, 10-

0,01, 5-0,01, 3-0,05 ou 1-0,1 nM. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um CD138 solúvel com uma  $K_D$  maior do que cerca de 100, 200, 300, 400 ou 500 nM.

[0035] Em uma modalidade, a afinidade de ligação da molécula de anticorpo a CD138 ligado à membrana é semelhante à sua afinidade de ligação a um CD138 solúvel, por exemplo, a afinidade de ligação a um CD138 ligado à membrana está dentro de cerca de  $\pm 10\%$ ,  $\pm 20\%$ ,  $\pm 30\%$ ,  $\pm 40\%$ ,  $\pm 50\%$ ,  $\pm 60\%$ ,  $\pm 70\%$ ,  $\pm 80\%$ ,  $\pm 90\%$ ,  $\pm 100\%$ , por exemplo, menos do que cerca de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ou 100 % maior do que a afinidade de ligação a um CD138 solúvel. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um CD138 solúvel com uma  $K_D$  inferior a cerca de 100 nM, tipicamente cerca de 10 nM, e mais tipicamente, cerca de 10- 0,001 nM, cerca de 10-0,01 nM, cerca de 5-0,01 nM, cerca de 3-0,05 nM, cerca de 1-0,1 nM, ou mais forte, por exemplo, menor do que cerca de 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 ou 0,001 nM. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um CD138 solúvel com uma  $K_D$  maior que cerca de 100, 200, 300, 400 ou 500 nM.

[0036] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um CD138 ligado à membrana, de preferência sobre um CD138 solúvel, por exemplo, a afinidade de ligação a um CD138 ligado à membrana é de pelo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 vezes maior que a afinidade de ligação a um CD138 solúvel. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um CD138 solúvel, de preferência sobre um CD138 ligado à membrana, por exemplo, a afinidade de ligação a um CD138 solúvel é de pelo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 vezes superior à afinidade de ligação a um CD138 ligado à membrana. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga ao CD138 solúvel e ao CD138 ligado à membrana.

[0037] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga à C1q e causa uma atividade de citotoxicidade dependente de complemento (CDC) em uma célula que expressa CD138. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo reduz (por exemplo, inibe, bloqueia ou neutraliza) uma ou mais atividades biológicas de uma célula que expressa CD138 *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo medeia a adesão homotípica de uma ou mais células que expressam CD138. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo inibe a ação de uma protease em um CD138 ligado à membrana, por exemplo, para reduzir a liberação de CD138. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo reduz (por exemplo, inibe) a proliferação de um câncer ou célula pré-cancerosa que expressa CD138.

[0038] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou mais (por exemplo, duas ou três) CDRs da cadeia pesada e/ou uma ou mais (por exemplo, duas ou três) CDRs da cadeia leve de um anticorpo monoclonal anti-CD138 no presente documento descrito. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) e/ou região variável de cadeia leve (VL) de um anticorpo monoclonal anti-CD138 no presente documento descrito. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região Fc.

[0039] Em um aspecto, a descrição apresenta uma molécula de anticorpo anti-CD138 que compreende um ou ambos de:

(a) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a VH compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende um, dois ou todos os seguintes itens: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos ou que tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos de HCDR1

de um anticorpo monoclonal anti- CD138 descrito no presente documento (por exemplo, qualquer um dos anticorpos CD001, CD002, CD003, CD004, CD005, CD006, 602, 603, 604, 607, 613, 614, 617, 624, 632, 616, 619, 623, 1610, 2510 2610, 2710, 2810, 2910 ou 1409); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere em mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de ou que tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos de HCDR2 do anticorpo anti-CD138; ou (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere em mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de ou que tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos de HCDR3 do anticorpo anti-CD138; ou

(b) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a VL compreende um, dois ou todos os seguintes itens: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere em mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos ou que tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos de LCDR1 do anticorpo anti-CD138; (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere em mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos ou que tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos de LCDR2 do anticorpo anti-CD138; ou (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere em mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de ou que tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos de LCDR3 do anticorpo anti-CD138.

[0040] Em uma modalidade, a VH compreende: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não

mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou que tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos de HCDR1 do anticorpo anti-CD138; (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere em mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou que tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos de HCDR2 do anticorpo anti-CD138; e (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere em mais o que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou que tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos de HCDR3 do anticorpo anti-CD138.

[0041] Em uma modalidade, a VH compreende: (i) uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos de HCDR1 do anticorpo anti-CD138; (ii) uma HCDR2 que compreende a sequência de aminoácidos de HCDR2 do anticorpo anti-CD138; e (iii) uma HCDR3 que compreende a sequência de aminoácidos de HCDR3 do anticorpo anti-CD138.

[0042] Em uma modalidade, a VL compreende: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou que tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos do LCDR1 do anticorpo anti-CD138; (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos ou que tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos de LCDR2 do anticorpo anti-CD138; e (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere em mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de ou que tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos de LCDR3 do anticorpo anti-CD138.

[0043] Em uma modalidade, a VL compreende: (i) uma LCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo anti-CD138; (ii) uma LCDR2 que compreende a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo anti-CD138; e (iii) uma LCDR3 que compreende a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo anti-CD138.

[0044] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (a) uma VH que compreende: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de ou que tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo anti-CD138; (ii) um HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de ou que tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos de HCDR2 do anticorpo anti-CD138; e (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de ou que tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos de o HCDR3 do anticorpo anti-CD138 e

(b) uma VL que compreende: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de ou que tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos de LCDR1 do anticorpo anti-CD138; (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de ou que tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos de LCDR2 do anticorpo anti-CD138; e (iii) um LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais do que 1, 2 ou 3 resíduos

de aminoácidos de ou que tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos de LCDR3 do anticorpo anti-CD138.

[0045] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (a) uma VH que compreende: (i) uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos de HCDR1 do anticorpo anti-CD138; (ii) uma HCDR2 que compreende a sequência de aminoácidos de HCDR2 do anticorpo anti-CD138; e (iii) uma HCDR3 que compreende a sequência de aminoácidos de HCDR3 do anticorpo anti-CD138 e (b) uma VL que compreende: (i) uma LCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos de LCDR1 do anticorpo anti-CD138; (ii) uma LCDR2 que compreende a sequência de aminoácidos de LCDR2 do anticorpo anti-CD138; e (iii) uma LCDR3 que compreende a sequência de aminoácidos de LCDR3 do anticorpo anti-CD138.

[0046] Em uma modalidade, a VH compreende uma sequência de aminoácidos que não difere em mais do que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de ou que tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo anti-CD138. Em uma modalidade, a molécula de VH do anticorpo compreende a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo anti-CD138.

[0047] Em uma modalidade, a VL compreende uma sequência de aminoácidos que não difere em mais do que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de ou que tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo anti-CD138. Em uma modalidade, a VL compreende a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo anti-CD138.

[0048] Em uma modalidade, (a) a VH compreende uma sequência de aminoácidos que não difere em mais do que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,

10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos da ou que tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo anti-CD138; e (b) a VL compreende uma sequência de aminoácidos que não difere em mais do que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou que tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo anti-CD138.

[0049] Em uma modalidade, a VH compreende a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo anti-CD138 e a VL compreende a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo anti-CD138.

[0050] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região Fc.

[0051] Em um aspecto, a descrição apresenta uma molécula de anticorpo, que compete pela ligação a CD138 com um anticorpo monoclonal anti-CD138 no presente documento descrito (por exemplo, qualquer um dos anticorpos CD001, CD002, CD003, CD004, CD005, CD006, 602, 603, 604, 607, 613, 614, 617, 624, 632, 616, 619, 623, 1610, 2510, 2610, 2710, 2810, 2910 ou 1409).

[0052] Em um aspecto, a descrição apresenta uma molécula de anticorpo que se liga ou que se liga substancialmente a um epítopo que se superpõe completamente ou parcialmente ao epítopo de um anticorpo monoclonal anti-CD138 no presente documento descrito (por exemplo, qualquer um dos anticorpos CD001, CD002, CD003, CD004, CD005, CD006, 602, 603, 604, 607, 613, 614, 617, 624, 632, 616, 619, 623, 1610, 2510, 2610, 2710, 2810, 2910 ou 1409).

[0053] Em um aspecto, a descrição apresenta um conjugado de molécula de anticorpo-fármaco (ADC) que compreende uma molécula de anticorpo no presente documento descrita, opcionalmente que compreende um agente citotóxico, que compreende ainda opcionalmente um ligante.

[0054] Em um aspecto, a descrição apresenta uma composição que compreende uma molécula de anticorpo no presente documento descrita ou um ADC no presente documento descrito, opcionalmente, em que a composição é uma composição farmacêutica.

[0055] Em uma modalidade, a composição compreende ainda um veículo farmaceuticamente aceitável.

[0056] Em um aspecto, a descrição apresenta uma molécula de ácido nucleico que codifica uma região variável da cadeia pesada (VH), uma região variável da cadeia leve (VL), ou ambas, de uma molécula de anticorpo no presente documento descrita.

[0057] Em um aspecto, a descrição apresenta um vetor que compreende uma molécula de ácido nucleico no presente documento descrita.

[0058] Em um aspecto, a descrição apresenta uma célula que compreende uma molécula de ácido nucleico no presente documento descrita ou um vetor no presente documento descrito, opcionalmente, em que a célula é uma célula isolada.

[0059] Em um aspecto, a descrição apresenta um kit que compreende uma molécula de anticorpo no presente documento descrita, um ADC no presente documento descrito, ou uma composição no presente documento descrita, e instruções para o uso da molécula de anticorpo ou composição.

[0060] Em um aspecto, a descrição apresenta um recipiente que compreende uma molécula de anticorpo no presente documento descrita, um ADC no presente documento descrito ou uma composição no presente documento descrita. Em um aspecto, a descrição apresenta um método de produção de uma molécula de anticorpo anti-CD138, o método compreendendo a cultura de uma célula no presente documento descrita sob condições que permitem a produção de uma molécula de anticorpo, produzindo assim a molécula de anticorpo.

[0061] Em uma modalidade, o método compreende ainda isolar ou purificar a molécula de anticorpo.

[0062] Em um aspecto, a descrição apresenta uma molécula de anticorpo no presente documento descrita, um ADC no presente documento descrito ou uma composição no presente documento descrita, para uso em um método de tratamento de um câncer em um indivíduo.

[0063] Em uma modalidade, o câncer é um câncer hematológico. Em uma modalidade, o câncer é um mieloma múltiplo. Em uma modalidade, o câncer é um tumor sólido, por exemplo, um tumor sólido no presente documento descrito.

[0064] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo, ADC ou composição é administrada ao indivíduo por via intravenosa.

[0065] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo, ADC ou composição é administrada ao indivíduo em uma dose entre 0,1 mg/kg e 50 mg/kg, entre 0,2 mg/kg e 25 mg/kg, entre 0,5 mg/kg e 10 mg/kg, entre 0,5 mg/kg e 5 mg/kg, entre 0,5 mg/kg e 3 mg/kg, entre 0,5 mg/kg e 2,5 mg/kg, entre 0,5 mg/kg e 2 mg/kg, entre 0,5 mg/kg e 1,5 mg/kg, entre 0,5 mg/kg e 1 mg/kg, entre 1 mg/kg e 1,5 mg/kg, entre 1 mg/kg e 2 mg/kg, entre 1 mg/kg e 2,5 mg/kg, entre 1 mg/kg e 3 mg/kg, entre 1 mg/kg e 2,5 mg/kg ou entre 1 mg/kg e 5 mg/kg.

[0066] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo, ADC ou composição é administrada ao indivíduo em uma dose fixa entre 10 mg e 1000 mg, entre 10 mg e 500 mg, entre 10 mg e 250 mg, entre 10 mg e 250 mg, entre 10 mg e 150 mg, entre 10 mg e 100 mg, entre 10 mg e 50 mg, entre 250 mg e 500 mg, entre 150 mg e 500 mg, entre 100 mg e 500 mg, entre 50 mg e 500 mg, entre 50 mg e 500 mg, entre 25 mg e 250 mg, entre 50 mg e 150 mg, entre 50 mg e 100 mg, entre 100 mg e 150 mg. entre 100 mg e 200 mg ou entre 150 mg e 250 mg.

[0067] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo, ADC ou

composição é administrada uma vez por semana, duas vezes por semana, uma vez a cada duas semanas, uma vez a cada três semanas ou uma vez a cada quatro semanas.

[0068] Em uma modalidade, o uso compreende ainda determinar o nível de CD138 em uma amostra do indivíduo. Em uma modalidade, o uso compreende ainda administrar ao indivíduo uma segunda terapia para câncer.

[0069] Em um aspecto, a descrição apresenta uma molécula de anticorpo no presente documento descrita, um ADC no presente documento descrito ou uma composição no presente documento descrita, para uso em um método de tratamento de uma condição pré-cancerosa ou prevenção de um câncer.

[0070] Em uma modalidade, a condição pré-cancerosa é mieloma latente ou gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS). Em uma modalidade, o câncer é mieloma múltiplo.

[0071] Em um aspecto, a descrição apresenta um método para causar uma atividade de ADCC, o método compreendendo o contato de uma célula ou indivíduo com uma molécula de anticorpo no presente documento descrita, um ADC no presente documento descrito ou uma composição no presente documento descrita, causando a atividade de ADCC.

[0072] Em um aspecto, a descrição apresenta um método de tratamento de um câncer, o método compreendendo a administração a um indivíduo necessitado de uma quantidade eficaz de uma molécula de anticorpo no presente documento descrita, um ADC no presente documento descrito ou uma composição no presente documento descrita, tratando desse modo o câncer.

[0073] Em um aspecto, a descrição apresenta um método de tratamento de uma condição pré-cancerosa ou prevenção de câncer, o método compreendendo a administração a um indivíduo necessitado

de uma quantidade eficaz de uma molécula de anticorpo no presente documento descrita, um ADC no presente documento descrito ou uma composição no presente documento descrita, tratando assim a condição pré-cancerosa ou prevenindo o câncer.

[0074] Em um aspecto, a descrição apresenta, um método para detectar uma molécula anti-CD138, o método que compreende o contato de uma célula ou um indivíduo com uma molécula de anticorpo no presente documento descrita, detectando assim a molécula CD138.

[0075] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é acoplada a um marcador detectável. Em uma modalidade, a molécula CD138 é detectada *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*.

[0076] A descrição contempla todas as combinações de qualquer um ou mais dos aspectos e/ou modalidades anteriores, assim como combinações com qualquer uma ou mais das modalidades estabelecidas na descrição detalhada e nos exemplos.

[0077] Outras características, objetivos e vantagens das composições e métodos no presente documento apresentados serão evidentes a partir da descrição e desenhos e das reivindicações.

### **BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS**

[0078] O arquivo de patente ou pedido contém pelo menos um desenho executado em cores. Cópias desta patente ou publicação de pedido de patente com desenhos a cores serão fornecidas pelo Escritório mediante solicitação e pagamento da taxa necessária.

[0079] **FIG. 1** ilustra uma sequência de aminoácidos exemplificadora de CD138 humano (UniProt ID: P18827). O peptídeo de sinal inclui os resíduos 1-22 (mostrados em *itálico*); o domínio extracelular inclui os resíduos 23-254; o domínio transmembrana inclui os resíduos 255-275; e o domínio citoplasmático inclui os resíduos 276-310. O domínio de ligação à integrina (IBD) inclui os resíduos 88-122. As cadeias conhecidas de sulfato de heparina ligadas à O estão localizadas

nos resíduos 37, 45 e 47 (sublinhados); e as cadeias conhecidas de sulfato de condroitina ligadas à O estão localizadas nos resíduos 206 e 216 (sublinhados). Um possível glicano ligado a N está localizado no resíduo 43. Os resíduos do epítipo hot spot do anticorpo B-B4 inferidos são Leu107, Pro108, Glu109 e Val110 (mostrados em negrito). A região peptídica exemplificadora que pode ser atingida por moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas inclui os resíduos Gly217 a Glu251 (mostrados em negrito e *itálico*). A **FIG. 1** descreve a SEQ ID NO: 450.

[0080] **FIG. 2** ilustra os peptídeos usados para identificar anticorpos anti-CD138 que se ligam a um epítipo desejado.

[0081] **FIG. 3** ilustra a caracterização do anticorpo B-B4 anti-CD138 para citotoxicidade dependente de complemento (CDC) em células RPMI 8226 de mieloma humano.

[0082] **FIG. 4** ilustra a caracterização do anticorpo B-B4 anti-CD138 para citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) em células RPMI 8226 de mieloma humano.

[0083] **FIG. 5** ilustra a capacidade do anticorpo policlonal de coelho anti-CD138 em induzir ADCC em células U266 de mieloma múltiplo humano.

[0084] **FIG. 6A** ilustra os construtos que incluem a transposição do epítipo de B-B4 em diferentes posições.

[0085] **FIG. 6B** ilustra as sequências de aminoácidos de CD138 mutado nos Clones 1-3. **FIG. 6B** descreve as SEQ ID NOS 451-453, respectivamente, em ordem de aparecimento.

[0086] **FIG. 6C** ilustra as sequências de aminoácidos de CD138 mutado nos Clones 4 e 5. **FIG. 6C** descreve as SEQ ID NOS 454-455, respectivamente, em ordem de aparecimento.

[0087] **FIG. 7A** é um gráfico de linhas que mostra a capacidade de B-B4 de induzir a atividade de ADCC quando o epítipo é movido na

direção proximal à membrana celular.

[0088] **FIG. 7B** é um gráfico de barras que mostra a capacidade de B-B4 de induzir a atividade de ADCC quando o epítopo é movido na direção proximal à membrana celular. BB4-Mid: hCD138 com epítopo BB-4 a meio caminho até o ectodomínio. BB4-MP: hCD138 com epítopo deBB-4 na região proximal da membrana. CD138: CD138 humano de tipo selvagem. R-PAb: anticorpo policlonal de coelho anti-CD138.

[0089] **FIG. 7C** ilustra a intensificação adicional do potencial de ADCC pela manipulação de Fc.

[0090] **FIG. 8** é um gráfico que mostra a ligação de vários anticorpos anti-CD138 a uma forma solúvel do domínio extracelular de CD138 (aminoácidos 23-250, SEQ ID NO: 1), conforme medido por ELISA.

[0091] **FIGS 9A-9C** são uma série de gráficos que mostram a ligação de vários anticorpos anti-CD138 a fragmentos de peptídeo de CD138, conforme medido por ELISA: (A) Peptídeo 2a, (b) Peptídeo 5, (c) Peptídeo 6.

[0092] **FIG. 9D** mostra a estrutura do polipeptídeo de CD138. As localizações dos Peptídeos 2a, 5 e 6 são indicadas.

[0093] **FIG. 10** é um gráfico que mostra a ligação dos anticorpos anti-CD138 1610, 624 e B-B4 (também no presente documento referido como BB4) aos Peptídeos 2a e 6 de CD138, medidos por ELISA sob condições de alta estringência da ligação anticorpo-antígeno.

[0094] **FIGS. 11A-11C** são uma série de diagramas que mostram a ligação do anticorpo 1610 à superfície celular de CD138 expressa em células de mieloma múltiplo U266 (A) ou ao domínio extracelular solúvel de CD138 (B). (C) valores de EC50 para a ligação do anticorpo 1610 ao CD138 solúvel ou ligado à membrana (superfície celular).

[0095] **FIG. 12** é uma série de gráficos que mostram a cinética de ligação dos anticorpos anti-CD138 1610, 624 e B-B4 ao domínio extra-

celular recombinante de CD138, conforme medido por interferometria de bio-camada.

[0096] **FIG. 13** é uma série de gráficos que mostram a cinética de ligação do anticorpo 1610 anti-CD138 a fragmentos de peptídeo de CD138 (painel superior: Peptídeos 2A (SEQ ID NO: 10), 2C (SEQ ID NO: 449); painel inferior: Peptídeos 6B (SEQ ID NO: 440), 6E (SEQ ID NO: 444)) como medido por interferometria de bio-camada usando peptídeos biotinilados.

[0097] **FIGS. 14A-14B** são uma série de diagramas que mostram a cinética de ligação comparativa para o anticorpo anti-CD138 1610 (A) e B-B4 (B) a fragmentos de peptídeo de CD138 (Peptídeos 2A e 6B), conforme medido por interferometria de bio-camada. É notada a capacidade do mAb 1610 (mas não o B-B4) de se ligar aos Peptídeos 2A e 6B com cinética diferencial.

[0098] **FIGS. 15A-15C** são uma série de gráficos que mostram a competição pela ligação à superfície celular de CD138 entre anticorpos biotinilados em teste (anticorpos anti-CD138 1610, 624 e B-B4) e concentrações variadas de anticorpos correspondentes não marcados. Os perfis diferenciados pelo escaneamento de epítipo são indicados.

[0099] **FIG. 16** é um gráfico que mostra a indução da atividade de ADCC por anticorpos anti-CD138 afucosilados 1610, 624 e B-B4 em células U266.

[00100] **FIG. 17** é uma tabela que mostra as mutações feitas nas variantes de anticorpo anti-CD138 2510, 2610, 2710, 2810 e 2910 em relação ao anticorpo parental 1610. Também são mostrados os títulos de proteínas produzidos para cada um desses anticorpos a partir de células HEK293 transfectadas transitoriamente.

[00101] **As FIGS. 18A-18D** são uma série de diagramas mostrando a ligação do anticorpo 1610 e suas variantes, 2510, 2610 e 2810 a cada um dos domínios extracelulares de CD138 recombinante (A), Pep-

tídeo 2a (B) e Peptídeo 6 (C), conforme medido por ELISA. Os valores de EC50 para cada variante de anticorpo são mostrados na **FIG. 17D**. É observada uma melhora da ligação das variantes do mAb 1610 (em relação ao anticorpo parental 1610) à região proximal da membrana (como ilustrado pelo peptídeo 6).

[00102] **FIG. 19A** é um gráfico que mostra que as versões afucosiladas do anticorpo 1610 e suas variantes se ligam à superfície celular de CD138 expresso por células U266.

[00103] **FIG. 19B** é uma série de gráficos que mostram os resultados ilustrativos da citometria de fluxo para os ensaios de ligação celular resumidos na **FIG. 18A**.

[00104] **FIG. 20** é um gráfico que mostra que as versões afucosiladas do anticorpo 1610 e suas variantes induzem a atividade de ADCC nas células U266 CD138+. Anticorpo policlonal de coelho (PAb) anti-CD138 usado como controle de ensaio.

[00105] **FIG. 21** é um gráfico que mostra a ligação de fragmentos de peptídeo de CD138 (peptídeo 2A e peptídeo 6B) pelo anticorpo 2810 comparado ao BB4. A ligação foi medida por ELISA em um formato modificado no qual o anticorpo é capturado diretamente na placa ELISA e a ligação dos peptídeos CD138 é medida em concentrações variáveis.

[00106] **FIGS. 22A-22C** são uma série de diagramas que mostram que a variante de anticorpo 2810 (A) se liga a diferentes porções de CD138 em comparação com o anticorpo B-B4 (B). As sequências peptídicas são descritas em C. A **FIG. 22C** descreve as SEQ ID NOS 456, 10, 449, 445, 457, 440, 444, 443, 443 e 449, respectivamente, em ordem de aparecimento.

## **DESCRIÇÃO DETALHADA**

[00107] São descritas no presente documento moléculas de anticorpo que se ligam a CD138, por exemplo, CD138 humano. Vantajo-

samente, pelo menos várias das moléculas de anticorpo no presente documento descritas têm capacidade melhorada de inibir células que expressam CD138, por exemplo, provocando uma função efetora. Sem desejar estar vinculado a teoria, é considerado que em uma modalidade, os anticorpos anti-CD138 que se ligam a um epítipo desejado no presente documento descrito têm funções efetoras aumentadas e ligação preferencial à forma de CD138 associado à membrana. O direcionamento de CD138 pode resultar efetivamente em ampla atividade e índice terapêutico favorável em mielomas e outros cânceres. Conjugados de anticorpo-fármaco (ADCs), moléculas de ácido nucleico que codificam as moléculas de anticorpo, vetores de expressão, células hospedeiras, composições (por exemplo, composições farmacêuticas), kits e métodos para produzir as moléculas de anticorpo também são fornecidos. As moléculas de anticorpo e composições farmacêuticas no presente documento descritas podem ser usadas (sozinhas ou em combinação com outros agentes ou modalidades terapêuticas) para tratar, prevenir e/ou diagnosticar distúrbios e condições, por exemplo, distúrbios e condições associadas com CD138, por exemplo, câncer ou condições pré-cancerosas.

### **Definições**

[00108] Como usados no presente documento, os artigos "o/a" e "um/uma" se referem a um ou mais de um (por exemplo, a pelo menos um) do objeto gramatical do artigo.

[00109] A expressão "ou" é usada no presente documento para significar e é usada de forma alternativa com a expressão "e/ou", a menos que o contexto indique claramente o contrário.

[00110] "Cerca de" e "aproximadamente" geralmente significam um grau aceitável de erro para a quantidade medida, dada a natureza ou precisão das medidas. Graus de erro exemplificadores estão dentro de 20 por cento (%), tipicamente dentro de 10% e, mais tipicamente, den-

tro de 5% de um determinado valor ou intervalo de valores. Quando "cerca de" ou "aproximadamente" está presente antes de uma série de números ou um intervalo, é entendido que "cerca de" ou "aproximadamente" pode modificar cada um dos números da série ou intervalo. Da mesma forma, quando "pelo menos", "mais do que", "não mais do que", "menos do que", "não menos do que" ou "dentro" estiver presente antes de uma série de números ou de um intervalo, entende-se que "pelo menos", "mais do que", "não mais do que", "menos do que", "não menos do que" ou "dentro" podem modificar cada um dos números da série ou intervalo. Conforme usado no presente documento, os intervalos incluem o limite superior e o inferior.

[00111] As composições e métodos no presente documento descritos abrangem polipeptídeos e ácidos nucleicos que possuem as sequências especificadas, ou sequências substancialmente idênticas ou similares a elas, por exemplo, sequências pelo menos 85%, 90%, 95% idênticas ou mais à sequência especificada.

[00112] No contexto de uma sequência de aminoácidos, a expressão "substancialmente idêntica" é usada no presente documento para se referir a um primeiro aminoácido que contém um número suficiente ou mínimo de resíduos de aminoácidos que são i) idênticos ou ii) substituições conservativas de resíduos de aminoácidos alinhados em uma segunda sequência de aminoácidos, de modo que a primeira e a segunda sequências de aminoácidos possam ter um domínio estrutural comum e/ou atividade funcional comum. Por exemplo, sequências de aminoácidos que contêm um domínio estrutural comum possuem pelo menos cerca de 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 97%, 98% ou 99% de identidade com uma sequência de referência, por exemplo, uma sequência fornecida no presente documento.

[00113] No contexto da sequência de nucleotídeos, a expressão "substancialmente idêntica" é usada no presente documento para se

referir a uma primeira sequência de ácido nucleico que contém um número suficiente ou mínimo de nucleotídeos que são idênticos aos nucleotídeos alinhados em uma segunda sequência de ácido nucleico, de modo que a primeira e a segunda sequências de nucleotídeo codificam um polipeptídeo com atividade funcional comum ou codificam um domínio de polipeptídeo estrutural comum ou uma atividade polipeptídica funcional comum. Por exemplo, sequências de nucleotídeos que possuem pelo menos cerca de 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade com uma sequência de referência, por exemplo, uma sequência no presente documento fornecida.

[00114] A expressão "variante funcional" se refere a polipeptídeos que possuem uma sequência de aminoácidos substancialmente idêntica à sequência que ocorre naturalmente ou são codificados por uma sequência de nucleotídeos substancialmente idêntica e são capazes de ter uma ou mais atividades da sequência que ocorre naturalmente.

[00115] Os cálculos de homologia ou identidade de sequência entre as sequências (as expressões são usadas no presente documento de forma alternativa) são realizados da seguinte forma.

[00116] Para determinar o percentual de identidade de duas sequências de aminoácidos ou de duas sequências de ácido nucleico, as sequências são alinhadas para fins de comparação ótima (por exemplo, as lacunas podem ser introduzidas em uma ou ambas de uma primeira e segunda de uma sequência de aminoácidos ou de ácido nucleico para alinhamento ótimo e sequências não homólogas podem ser desconsideradas para fins de comparação). Em uma modalidade típica, a extensão de uma sequência de referência alinhada para fins de comparação é de pelo menos 30%, por exemplo, pelo menos 40%, 50%, 60%, por exemplo, pelo menos 70%, 80%, 90%, 100% da extensão da sequência de referência. Os resíduos de aminoácidos ou nu-

cleotídeos nas posições correspondentes de aminoácidos ou nas posições de nucleotídeos são então comparados. Quando uma posição na primeira sequência é ocupada pelo mesmo resíduo de aminoácido ou nucleotídeo que a posição correspondente na segunda sequência, então as moléculas são idênticas nessa posição.

[00117] O percentual de identidade entre as duas sequências é uma função do número de posições idênticas compartilhadas pelas sequências, levando em consideração o número de lacunas e a extensão de cada lacuna, que precisam ser introduzidas para o alinhamento ótimo das duas sequências.

[00118] A comparação de sequências e a determinação do percentual de identidade entre duas sequências podem ser realizadas usando um algoritmo matemático. Em algumas modalidades, a identidade percentual entre duas sequências de aminoácidos é determinada usando o algoritmo de Needleman e Wunsch ((1970) *J. Mol. Biol.* 48: 444-453), que foi incorporado ao programa GAP no pacote de programas GCG (disponível em [www.gcg.com](http://www.gcg.com)), usando uma matriz Blossum 62 ou uma matriz PAM250 e gap weight de 16, 14, 12, 10, 8, 6 ou 4 e um length weight de 1, 2, 3, 4, 5 ou 6. Em certas modalidades, o percentual de identidade entre duas sequências de nucleotídeos é determinado usando o programa GAP no pacote de software GCG (disponível em [www.gcg.com](http://www.gcg.com)), usando uma matriz NWSgapdna.CMP e um gap weight de 40, 50, 60, 70 ou 80 e um length weight de 1, 2, 3, 4, 5 ou 6. Um conjunto adequado de parâmetros (e aquele que deve ser usado, a menos que seja especificado de outra forma) é uma matriz de pontuação Blossum 62 com uma gap penalty de 12, uma gap penalty estendida de 4 e uma gap penalty de deslocamento de 5.

[00119] O percentual de identidade entre duas sequências de aminoácidos ou nucleotídeos pode ser determinada usando o algoritmo de E. Meyers e W. Miller ((1989) *CABIOS*, 4: 11-17), que foi incorporado

ao programa ALIGN (versão 2.0), usando uma tabela de peso de resíduos PAM120, uma gap length penalty de 12 e uma gap penalty de 4.

[00120] As sequências de ácido nucleico e proteína no presente documento descritas podem ser usadas como uma "sequência de consulta" para realizar uma pesquisa em bancos de dados públicos para, por exemplo, identificar outros membros da família ou sequências relacionadas. Essas pesquisas podem ser realizadas usando os programas NBLAST e XBLAST (versão 2.0) de Altschul, et al. (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-10. As pesquisas de nucleotídeos BLAST podem ser realizadas com o programa NBLAST, escore = 100, comprimento da palavra = 12, para obter sequências de nucleotídeos homólogas a um ácido nucleico, como descrito no presente documento. As pesquisas de proteínas BLAST podem ser realizadas com o programa XBLAST, escore = 50, comprimento da palavra = 3, para obter sequências de aminoácidos homólogas às moléculas de proteína no presente documento descritas. Para obter alinhamentos gapped para fins de comparação, o Gapped BLAST pode ser usado como descrito em Altschul et al., (1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402. Ao usar os programas BLAST e gapped BLAST, os parâmetros padronizados dos respectivos programas (por exemplo, XBLAST e NBLAST) podem ser usados. Veja [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov).

[00121] Como usado no presente documento, a expressão "hibridiza sob condições de baixa estringência, média estringência, alta estringência ou estringência muito alta" descreve condições para hibridização e lavagem. As orientações para a realização de reações de hibridização podem ser encontradas em *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6, que estão incorporadas por referência. Métodos aquosos e não aquosos são descritos nessa referência e podem ser usados. As condições de hibridização específicas mencionadas no presente documento são as seguintes: 1)

condições de hibridização de baixa estringência em 6X cloreto de sódio/citrato de sódio (SSC) em cerca de 45°C, seguidas de duas lavagens em 0,2X SSC, 0,1% SDS em pelo menos 50°C (a temperatura das lavagens pode ser aumentada para 55°C em condições de baixa exigência); 2) condições hibridização de média estringência em SSC 6X em cerca de 45°C, seguidas por uma ou mais lavagens em SSC 0,2X, SDS 0,1% a 60°C; 3) condições de hibridização de alta estringência em SSC 6X em cerca de 45°C, seguidas por uma ou mais lavagens em SSC 0,2X, SDS 0,1% a 65°C; e preferivelmente 4) condições hibridização de estringência muito alta são fosfato de sódio 0,5M, SDS 7% a 65°C, seguido por uma ou mais lavagens com 0,2X SSC, SDS 1% a 65°C. Condições de estringência muito alta 4) são condições adequadas e devem ser usadas, a menos que especificado de outra maneira.

[00122] É entendido que as moléculas no presente documento descritas podem ter substituições de aminoácidos conservadoras ou não essenciais adicionais, que não têm um efeito substancial em suas funções.

[00123] A expressão "aminoácido" pretende abranger todas as moléculas, naturais ou sintéticas, que incluem uma funcionalidade amino e uma funcionalidade ácida e capazes de serem incluídos em um polímero de aminoácidos que ocorre naturalmente. Exemplos de aminoácidos incluem aminoácidos que ocorrem naturalmente; análogos, derivados e congêneres dos mesmos; análogos de aminoácidos que possuem cadeias laterais variantes; e todos os estereoisômeros de qualquer um dos itens anteriores. Como no presente documento usado, a expressão "aminoácido" inclui os isômeros ópticos D ou L e peptidomiméticos.

[00124] Uma "substituição conservativa de aminoácidos" é aquela em que o resíduo de aminoácido é substituído por um resíduo de ami-

noácido que possui uma cadeia lateral semelhante. Famílias de resíduos de aminoácidos que possuem cadeias laterais semelhantes foram definidas na técnica. Essas famílias incluem aminoácidos com cadeias laterais básicas (por exemplo, lisina, arginina, histidina), cadeias laterais ácidas (por exemplo, ácido aspártico, ácido glutâmico), cadeias laterais polares não carregadas (por exemplo, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína), cadeias laterais não polares (por exemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptofano), cadeias laterais ramificadas beta (por exemplo, treonina, valina, isoleucina) e cadeias laterais aromáticas (por exemplo, tirosina, fenilalanina, triptofano, histidina).

[00125] As expressões "polipeptídeo", "peptídeo" e "proteína" (se cadeia única) são usadas no presente documento de forma alternativa para se referir a polímeros de aminoácidos de qualquer extensão. O polímero pode ser linear ou ramificado, pode compreender aminoácidos modificados e pode ser interrompido por não aminoácidos. As expressões também abrangem um polímero de aminoácido que foi modificado; por exemplo, formação de ligação dissulfeto, glicosilação, lipidação, acetilação, fosforilação ou qualquer outra manipulação, tal como conjugação com um componente de marcação. O polipeptídeo pode ser isolado de fontes naturais, pode ser produzido por técnicas recombinantes de um hospedeiro eucariótico ou procariótico, ou pode ser um produto de procedimentos sintéticos.

[00126] As expressões "ácido nucleico", "sequência de ácido nucleico", "sequência de nucleotídeo" ou "sequência de polinucleotídeo" e "polinucleotídeo" são usados de forma alternativa. Elas se referem a uma forma polimérica de nucleotídeos de qualquer extensão, desoxirribonucleotídeos ou ribonucleotídeos ou seus análogos. O polinucleotídeo pode ser de fita simples ou de fita dupla e, se de fita simples, pode ser a fita codificadora ou a fita não codificadora (antissenso). Um

polinucleotídeo pode compreender nucleotídeos modificados, tais como nucleotídeos metilados e análogos de nucleotídeos. A sequência de nucleotídeos pode ser interrompida por componentes não nucleotídicos. Um polinucleotídeo pode ser modificado adicionalmente depois da polimerização, tal como por conjugação com um componente de marcação. O ácido nucleico pode ser um polinucleotídeo recombinante ou um polinucleotídeo de origem genômica, cDNA, semissintético ou sintético que não ocorre na natureza ou está ligado a outro polinucleotídeo em um arranjo não natural.

[00127] A expressão "isolado", tal como usado no presente documento, se refere ao material que é removido de seu ambiente original ou nativo (por exemplo, o ambiente natural, se ele ocorre naturalmente). Por exemplo, um polinucleotídeo ou polipeptídeo que ocorre naturalmente presente em um animal vivo não é isolado, mas o mesmo polinucleotídeo ou polipeptídeo, separado por intervenção humana de alguns ou de todos os materiais coexistentes no sistema natural, é isolado. Esses polinucleotídeos podem fazer parte de um vetor e/ou esses polinucleotídeos ou polipeptídeos podem fazer parte de uma composição e ainda ser isolados, pois esse vetor ou composição não faz parte do ambiente em que é encontrado na natureza.

[00128] Como usado no presente documento, a expressão "tratar", um distúrbio, por exemplo, um mieloma, significa que um indivíduo (por exemplo, um humano) que tem um distúrbio, por exemplo, um mieloma e/ou experimenta um sintoma de um distúrbio, por exemplo, de um mieloma, em uma modalidade, sofrerá menos um sintoma grave e/ou se recuperará mais rapidamente quando uma molécula de anticorpo for administrada do que se a molécula de anticorpo nunca fosse administrada. Em uma modalidade, quando um mieloma é tratado, uma biópsia da medula óssea mostrará menos células plasmáticas clonais, após o tratamento eficaz para o mieloma. Por exemplo, um

ensaio de diagnóstico detectará menos células plasmáticas clonais em uma amostra biológica de um sujeito após a administração de uma molécula de anticorpo no presente documento descrita para o tratamento eficaz de um mieloma. Outros ensaios, exames de urina ou exames de sangue também podem ser usados para monitorar o tratamento em um paciente ou para detectar a presença, por exemplo, presença (ou ausência diminuída) de um sintoma de um mieloma, após o tratamento de um mieloma no indivíduo. Em uma modalidade, quando um mieloma é tratado, o nível de  $\beta 2$  microglobulina ( $\beta 2M$ ) no soro ou na urina será reduzido, após tratamento eficaz do mieloma. O tratamento pode, por exemplo, parcialmente ou completamente, aliviar, melhorar, inibir ou reduzir a gravidade e/ou reduzir a incidência e, opcionalmente, retardar o início de uma ou mais manifestações dos efeitos ou sintomas, características e/ou causas de um distúrbio, por exemplo, um mieloma. Em uma modalidade, o tratamento é de um indivíduo que não exibe certos sinais de um distúrbio, por exemplo, um mieloma e/ou de um indivíduo que exibe apenas sinais precoces de um distúrbio, por exemplo, nefropatia. Em uma modalidade, o tratamento é de um indivíduo que exibe um ou mais sinais estabelecidos de um distúrbio, por exemplo, um mieloma. Em uma modalidade, o tratamento é de um indivíduo diagnosticado como sofrendo de um distúrbio, por exemplo, um mieloma.

[00129] Como no presente documento usado, a expressão "prevenir", um distúrbio, por exemplo, um mieloma, significa que um indivíduo (por exemplo, um humano) é menos provável de ter o distúrbio, por exemplo, um mieloma, se o indivíduo receber a molécula de anticorpo.

[00130] Vários aspectos das composições e métodos no presente documento descritos são descritos em mais detalhes abaixo. Definições adicionais são definidas em toda a especificação.

### **CD138**

[00131] CD138 é uma proteína que em humanos é codificada pelo

gene *SDC1*. O CD138 também é conhecido como Sindecan 1, Sindecan Proteoglicano 1, Antígeno CD138, SYND1, SDC, Sindecan-1 ou Sindecan.

[00132] CD138 é um proteoglicano transmembrana (tipo I) de sulfato de heparan e é um membro da família de sindecan proteoglicano. Os sindecans medeiam a ligação celular, a sinalização celular e a organização do citoesqueleto e os receptores de sindecans são necessários para a internalização da proteína HIV-1 tat. O CD138 funciona como uma proteína de membrana integral e participa da proliferação celular, migração celular e interações célula-matriz através de seu receptor para proteínas da matriz extracelular. A expressão alterada de CD138 foi detectada em vários tipos diferentes de tumores.

[00133] O núcleo do CD138 inclui três domínios principais: 1) domínio citoplasmático curto; 2) domínio hidrofóbico que abrange a membrana plasmática; e 3) domínio extracelular longo. As funções dos domínios de CD138 são descritas, por exemplo, em Stepp et al. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015; 4(4):235-249). Os domínios citoplasmáticos podem transmitir sinais e também se ligam a moléculas de ancoragem, incluindo membros da família PDZ. As cadeias de sulfato de heparan de CD138 também servem para importantes funções biológicas. Nos mamíferos, o CD138 é um importante proteoglicano de sulfato de heparan (HSPG) em células epiteliais com altos níveis de expressão (Fuki et al., *J Clin Invest.* 1997; 100(6): 1611-1622). Sem desejar se vincular à teoria, acredita-se que os HSPGs de CD138 permitam que o proteoglicano se ligue aos sítios de ligação à heparina presentes em várias proteínas de ECM, fatores de crescimento, citocinas e outras proteínas (Stepp et al. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015; 4(4):235-249).

[00134] Por exemplo, o peptídeo de sinal compreende os resíduos 1 a 22; o domínio extracelular compreende os resíduos 23-254; o do-

mínio transmembrana compreende os resíduos 255-275; o domínio citoplasmático compreende os resíduos 276-310; ou o domínio de ligação à integrina (IBD) compreende os resíduos 88-122 de uma proteína de CD138 humana, por exemplo, qualquer uma dos SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

[00135] Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD138 no presente documento descrita pode modular (por exemplo, inibir) a ligação de CD138 a uma ou mais proteínas que interagem (por exemplo, se ligam diretamente ou indiretamente) com o domínio extracelular de CD138. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo anti-CD138 no presente documento descrita pode modular (por exemplo, inibir) uma função associada a uma proteína que interage (por exemplo, se liga diretamente ou indiretamente) com o domínio extracelular de CD138. Em uma modalidade, uma proteína que interage com CD138 se liga diretamente ao domínio extracelular de CD138. Em uma modalidade, uma proteína que interage com CD138 se liga ao domínio extracelular do CD 38 através de uma cadeia de glicosaminoglicano (GAG).

[00136] Exemplos de proteínas que interagem com CD138 e suas funções são descritas, por exemplo, em Stepp et al. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015; 4 (4): 235-249, cujo conteúdo é incorporado por referência na sua totalidade.

[00137] Por exemplo, proteínas que são capazes de interagir com o domínio extracelular de CD138 diretamente ou indiretamente incluem, mas não estão limitadas a, uma proteína da matriz (por exemplo, uma laminina, uma fibronectina, trombospondina, colágeno, fibrina, HB-GAM, tenascina, vitronectina, fibrilina ou tropoelastina), uma protease (por exemplo, MMP7, MMP9, ADAMTS4, MT1-PPT, elastase de neutrófilos, cathepsina G ou carboxipeptidase), um receptor (por exemplo, uma integrina,  $\alpha_v\beta_3$ ,  $\alpha_v\beta_5$ ,  $\alpha_6\beta_4$ ,  $\alpha_2\beta_1$ ,  $\alpha_3\beta_1$  ou  $\alpha_M\beta_2$ ), uma citocina ou fator de crescimento (por exemplo, um morfogênio (por exemplo, ativina,

BMP-2, BMP-4, cordina, Sonic Hedgehog, uma proteína relacionada a Frizzled, um peptídeo Sprouty, qualquer um de Wnt1 a Wnt13, um fator antiangiogênico (por exemplo, angiostatina ou endostatina), um fator de crescimento (por exemplo, anfiregulina, betacelulina, HB-EGF, neuregulina, qualquer um de FGF1 a FGF23, PDGF, GDNF, um VEGF, HGF, TGF $\beta$ 1, TGF $\beta$ 2, TPA ou PAI-1) ou uma citocina (por exemplo, GM-CSF, IL-2, IL-3, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, IL-12, interferon, TNF- $\alpha$ , quimiocina CC ou quimiocina CXC), um proteína associada ao balanço energético (por exemplo, ApoB, ApoE ou lipoproteína lipase), uma proteína do complemento ou da coagulação (por exemplo, antitrombina II, fator tecidual (TF), inibidor da via, fator IX, fator X, fator XI ou fator XII) ou proteína de revestimento viral ou de parasita (por exemplo, HIV-1-tat, HIV-1 gp41, HIV-1 gp120, HSV gB, HSV gC, HSV gD, uma proteína de revestimento de HHV-6 ou HHV-8 ou proteína G de RSV).

[00138] CD138 expresso sobre superfície celular pode ser clivado por proteases específicas e o CD138 liberado é responsável por mediar as funções parácrinas e autócrinas. CD138 liberado é um ectodomínio solúvel e secretado (ECD) no sangue e na matriz. CD138 liberado é um indicador de mau prognóstico em pacientes com mieloma múltiplo e intensifica a progressão do tumor em modelos de camundongo com mieloma. Normalmente, CD138 liberado não é considerado ser o principal responsável pela manifestação da doença. A translocação de CD138 para o núcleo celular pode se correlacionar com a diferenciação e proliferação de certas células tumorais. Em uma modalidade, as moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas preferencialmente atingem CD138 associado à membrana em vez de CD138 solúvel.

[00139] CD138 geralmente não está presente nos linfócitos B e é expresso após o início da diferenciação das células plasmáticas. CD138 é altamente expresso em células plasmáticas malignas (mi-

eloma) e tem um papel causal na progressão da doença. CD138 está implicado em várias funções biológicas. Por exemplo, ele pode se ligar a proteínas extracelulares, fatores de crescimento e quimiocinas; envolver e ativar a integrina  $\alpha\beta3$  e  $\alpha\beta5$  quando agrupadas; regular a biogênese dos exossomos; e regular o microambiente da medula óssea que suporta o crescimento e a metástase do mieloma. Múltiplos sinais podem ser atenuados com o direcionamento de CD138.

[00140] CD138 é regulado positivamente no mieloma múltiplo (Tassone *et al. Blood*. 104(12): 3688-3696). É superexpresso em células plasmáticas malignas. Várias células de mieloma expressam tipicamente entre 50 e 200 vezes mais níveis de CD138. Os níveis de CD138 solúvel (sCD138) são geralmente de menos de 60 ng/mL no soro normal a 200-1500 ng/mL no soro de pacientes com mieloma múltiplo. CD138 é superexpresso em cerca de 80% dos pacientes com mieloma múltiplo.

[00141] CD138 pode ser usado como um marcador para o diagnóstico primário do mieloma múltiplo. Níveis aumentados de CD138 liberado no soro se correlacionam com aumento da carga tumoral e a resultados piores. As células de mieloma CD138 + apresentam maior proliferação e os pacientes com mieloma CD138+ apresentam taxas de sobrevida global mais baixas. As células de mieloma CD138 + expressam aberrantemente fatores angiogênicos, por exemplo, HGF, IL-15, ANG, APRIL, CTGF ou TGFA (Hose *et al. Blood*. 2009; 114(1): 128-143). Os níveis de expressão de CD138 e seu domínio extracelular liberado se correlacionam com malignidade do tumor, fenótipo e potencial metastático para tumores sólidos e hematológicos. A expressão de CD138 varia entre os tipos de câncer, mas as assinaturas de expressão diferencial entre células normais e de câncer nos compartimentos epitelial e do estroma estão diretamente associadas à agressividade dos tumores e ao resultado clínico e à sobrevivência do paciente.

[00142] Sequências de aminoácidos e nucleotídeos exemplificadas de CD138 humano são descritas, por exemplo, em Mali *et al. J. Biol Chem.* 1990; 265(12): 6884-6889; Lories *et al. J. Biol Chem.* 1992; 267 (2): 1116-1122; e na **FIG. 1**.

[00143] A sequência de aminoácidos de um precursor de CD138 humano exemplificador (SEQ ID NO: 1) é fornecida a seguir.

```
MRRAALWLWLCALALSLQPALPQIVATNLPPEDQDGS GDDSDNFSG
SGAGALQDITLSQQTPSTWKDTQL
LTAIPTSPEPTGLEATAASTSTLPAGEGPKEGEAVVLPEVEPGLTARE
QEATPRPRETTQLPTTHQASTT
TATTAQEPATSHPHRDMQPGHHETSTPAGPSQADLHTPHTEDGGPS
ATERAAEDGASSQLPAAEGSGEQD
FTFETSGENTAVVAVEPD RRNQSPVDQGATGASQGLLDRKEVLGGV
IAGGLVGLIFAVCLVGFMLYRMKKKDEGSYSLEEPKQANGGAYQKPT
KQEEFYA
```

[00144] A sequência de aminoácidos de uma variante de um precursor de CD138 humano exemplificador (Q136L) (SEQ ID NO: 2) é fornecida a seguir.

```
MRRAALWLWLCALALSLQPALPQIVATNLPPEDQDGS GDDSDNFSGSGAGALQDITLSQQTPSTWKDTQL
LTAIPTSPEPTGLEATAASTSTLPAGEGPKEGEAVVLPEVEPGLTAREQEATPRPRETTQLPTTHLASTT
TATTAQEPATSHPHRDMQPGHHETSTPAGPSQADLHTPHTEDGGPSATERAAEDGASSQLPAAEGSGEQD
FTFETSGENTAVVAVEPD RRNQSPVDQGATGASQGLLDRKEVLGGVIAGGLVGLIFAVCLVGFMLYRMKK
KDEGSYSLEEPKQANGGAYQKPTKQEEFYA
```

[00145] A sequência de aminoácidos de uma variante de um precursor de CD138 humano exemplificador (T76M) (SEQ ID NO: 3) é fornecida a seguir.

```
MRRAALWLWLCALALSLQPALPQIVATNLPPEDQDGS GDDSDNFSGSGAGALQDITLSQQTPSTWKDTQL
LTAIPMSPEPTGLEATAASTSTLPAGEGPKEGEAVVLPEVEPGLTAREQEATPRPRETTQLPTTHQASTT
TATTAQEPATSHPHRDMQPGHHETSTPAGPSQADLHTPHTEDGGPSATERAAEDGASSQLPAAEGSGEQD
FTFETSGENTAVVAVEPD RRNQSPVDQGATGASQGLLDRKEVLGGVIAGGLVGLIFAVCLVGFMLYRMKK
KDEGSYSLEEPKQANGGAYQKPTKQEEFYA
```

[00146] O peptídeo de sinal inclui os aminoácidos 1-22 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-3. O peptídeo maduro inclui os aminoácidos 23-310 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-3. O domínio extracelular inclui os aminoácidos 23-254 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-3.

O domínio transmembrana inclui os aminoácidos 255-275 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-3. O domínio citoplasmático inclui os aminoácidos 276-310 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-3.

[00147] Uma sequência de nucleotídeos codificadora exemplificada de CD138 humano (SEQ ID NO: 4) é fornecida a seguir. Esta sequência de nucleotídeos codifica a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1.

```
ATGAGGCGCGCGGCGCTCTGGCTCTGGCTGTGCGCGCTGGCGCTGAGCCTGCAGCCGGCCCTGCCGCAAA
TTGTGGCTACTAATTTGCCCCCTGAAGATCAAGATGGCTCTGGGGATGACTCTGACAACTTCTCCGGCTC
AGGTGCAGGTGCTTTGCAAGATATCACCTTGTACAGCAGACCCCTCCACTTGGAAGGACACGCAGCTC
CTGACGGCTATTCCACGTCTCCAGAACCCACCGGCTGGAGGCTACAGCTGCCTCCACCTCCACCCTGC
CGGCTGGAGAGGGGCCAAGGAGGGAGAGGCTGTAGTCCTGCCAGAAGTGGAGCCTGGCCTCACCGCCCG
GGAGCAGGAGGCCACCCCCGACCCAGGGAGACCACACAGCTCCCGACCACTCATCAGGCCTCAACGACC
ACAGCCACCACGGCCAGGAGCCCGCCACCTCCACCCCCACAGGGACATGCAGCCTGGCCACCATGAGA
CCTCAACCCCTGCAGGACCCAGCCAAGCTGACCTTCACACTCCCCACACAGAGGATGGAGGTCCTTCTGC
CACCGAGAGGGCTGCTGAGGATGGAGCCTCCAGTCAGCTCCCAGCAGCAGAGGGCTCTGGGGAGCAGGAC
TTCACCTTTGAAACCTCGGGGGAGAATACGGCTGTAGTGGCCGTGGAGCCTGACCGCCGGAACCAAGTCCC
CAGTGGATCAGGGGGCCACGGGGCCCTCACAGGGCCCTCCTGGACAGGAAAGAGGTGCTGGGAGGGGTCAT
TGCCGGAGGCCTCGTGGGGCTCATCTTTGCTGTGTGCCTGGTGGGTTTCATGCTGTACCGCATGAAGAAG
AAGGACGAAGGCAGCTACTCCTTGGAGGAGCCGAAACAAGCCAACGGCGGGGCTACCAGAAGCCACCA
AACAGGAGGAATTCTATGCCTGA
```

[00148] Outra sequência de nucleotídeos codificadora exemplificada de CD138 humano (SEQ ID NO: 5) é fornecida a seguir. Esta sequência de nucleotídeos codifica a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1.

```
ATGAGGCGCGCGGCGCTCTGGCTCTGGCTGTGCGCGCTGGCGCTGAGCCTGCAGCCGGCCCTGCCGCAAA
TTGTGGCTACTAATTTGCCCCCTGAAGATCAAGATGGCTCTGGGGATGACTCTGACAACTTCTCCGGCTC
AGGTGCAGGTGCTTTGCAAGATATCACCTTGTACAGCAGACCCCTCCACTTGGAAGGACACGCAGCTC
CTGACGGCTATTCCACGTCTCCAGAACCCACCGGCTGGAGGCTACAGCTGCCTCCACCTCCACCCTGC
CGGCTGGAGAGGGGCCAAGGAGGGAGAGGCTGTAGTCCTGCCAGAAGTGGAGCCTGGCCTCACCGCCCG
GGAGCAGGAGGCCACCCCCGACCCAGGGAGACCACACAGCTCCCGACCACTCATCAGGCCTCAACGACC
ACAGCCACCACGGCCAGGAGCCCGCCACCTCCACCCCCACAGGGACATGCAGCCTGGCCACCATGAGA
CCTCAACCCCTGCAGGACCCAGCCAAGCTGACCTTCACACTCCCCACACAGAGGATGGAGGTCCTTCTGC
CACCGAGAGGGCTGCTGAGGATGGAGCCTCCAGTCAGCTCCCAGCAGCAGAGGGCTCTGGGGAGCAGGAC
TTCACCTTTGAAACCTCGGGGGAGAATACGGCTGTAGTGGCCGTGGAGCCTGACCGCCGGAACCAAGTCCC
CAGTGGATCAGGGGGCCACGGGGCCCTCACAGGGCCCTCCTGGACAGGAAAGAGGTGCTGGGAGGGGTCAT
TGCCGGAGGCCTCGTGGGGCTCATCTTTGCTGTGTGCCTGGTGGGTTTCATGCTGTACCGCATGAAGAAG
AAGGACGAAGGCAGCTACTCCTTGGAGGAGCCGAAACAAGCCAACGGCGGGGCTACCAGAAGCCACCA
AACAGGAGGAATTCTATGCCTGA
```

[00149] Como no presente documento usado, quando uma molécula de anticorpo anti-CD138 se liga, ou se liga substancialmente, ao CD138 humano, ela se liga, ou se liga substancialmente, a uma ou mais isoformas do CD138 humano. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga ou se liga substancialmente ao CD138 humano

que possui uma sequência de aminoácidos no presente documento descrita ou codificada por uma sequência de nucleotídeos no presente documento descrita. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga ou se liga substancialmente ao CD138 humano compreendendo os aminoácidos 23-254 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-3.

[00150] Exemplos de sequências de aminoácidos e nucleotídeos de CD138 de camundongo são descritos, por exemplo, em Saunders et al. J Cell Biol. 1989; 108 (4): 1547-1556; e Vihinen et al. J. Biol Chem. 1993; 268(23): 17261-17269.

[00151] A sequência de aminoácidos de um precursor CD138 de camundongo exemplar (SEQ ID NO: 6) é fornecida como se segue.

```
MRRAALWLWLCALALRLQPALPQIVAVNVPPEDQDGSDDSDNFSGSGTGALPDTLSRQTPSTWKDVWLL
TATPTAPEPTSSNTETAFTSVLPAGEKPEEGEPVLHVEAEPGFTARDKEKEVTTRPRETVQLPITQRAST
VRVTTAAQAAVTSHPHGGMQPLHETSAPTAPGQPDHQPVRVEGGGTSVIKEVVEDGTANQLPAGEGSSEQ
DFTFETSGENTAVAAVEPGLRNQPPVDEGATGASQSLDRKEVLGGVIAGGLVGLIFAVCLVAFMLYRMK
KKDEGSYSLEEPKQANGGAYQKPTKQEEFYA
```

[00152] O peptídeo sinal inclui os aminoácidos 1-22 da SEQ ID NO: 6. O peptídeo maduro inclui os aminoácidos 23-311 da SEQ ID NO: 6. O domínio extracelular inclui os aminoácidos 23-255 da SEQ ID NO: 6. O domínio transmembrana inclui os aminoácidos 256-276 da SEQ ID NO: 4. O domínio citoplasmático inclui os aminoácidos 277-311 da SEQ ID NO: 6.

[00153] Uma sequência de nucleotídeos codificadora exemplar do CD138 de camundongo (SEQ ID NO: 7) é fornecida como se segue.

```
AGACCTCGGCTCCACAGCACCTGGTCAACCTGACCATCAGCCTCCACGTGTGGAGGGTGGCGGCACTTC
TGTCATCAAAGAGGTTGTGCGAGGATGGAACTGCCAATCAGCTTCCCGCAGGAGAGGGCTCTGGAGAACAA
GACTTCACCTTTGAAACATCTGGGGAGAACACAGCTGTGGCTGCCGTAGAGCCCGGCTGCGGAATCAGC
CCCCGGTGGACGAAGGAGCCACAGGTGCTTCTCAGAGCCTTTTGGACAGGAAGGAAGTGCTGGGAGGTGT
CATTGCCGGAGGCCTAGTGGGCCTCATCTTTGCTGTGTGCCTGGTGGCTTTTCATGCTGTACCGGATGAAG
AAGAAGGACGAAGGCAGCTACTCCTTGGAGGAGCCCCAAACAAGCCAATGGCGGTGCCTACCAGAAACCCA
CGAAGCAGCACTTCTAGGGCTGA
ATGAGACGCGCGGCGCTCTGGCTCTGGCTCTGCGCGCTGGCGCTGCGCCTGCAGCCTGCCCTCCCGCAA
TTGTGGCTGTAAATGTTCCCTCCTGAAGATCAGGATGGCTCTGGGGATGACTCTGACAACTTCTCTGGCTC
TGGCACAGGTGCTTTGCCAGATACTTTGTACCGGCAGACACCTTCCACTTGGAGGACGTGTGGCTGTTG
ACAGCCACGCCACAGCTCCAGAGCCACAGCAGCAACACCGAGACTGCTTTTACCTCTGTCTGCCAG
CCGGAGAGAAGCCCGAGGAGGGAGAGCCTGTGCTCCATGTAGAAGCAGAGCCTGGCTTCACTGCTCGGGA
CAAGGAAAAGGAGGTACCCACAGGCCAGGGAGACCGTGCAGCTCCCCATCACCCAACGGGCCTCAACA
CTCAGAGTCACACAGCCAGGCAGCTGTACATCTCATCCGCACGGGGCATGCAACCTGGCCTCCATG
```

[00154] Como usado no presente documento, quando uma molécula

la de anticorpo anti-CD138 se liga, ou se liga substancialmente, ao CD138 de camundongo, ela se liga ou se liga substancialmente a uma ou mais isoformas de CD138 de camundongo. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga ou se liga substancialmente ao CD138 humano que possui uma sequência de aminoácidos no presente documento descrita ou codificado por uma sequência de nucleotídeos no presente documento descrita. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga ou se liga substancialmente ao CD138 de camundongo que compreende os aminoácidos 23-255 da SEQ ID NO: 6.

### **Epítopo**

[00155] A molécula de anticorpo no presente documento descrita pode se ligar a um epítopo sobre CD138 (por exemplo, CD138 humano). Por exemplo, um epítopo ligado por uma molécula de anticorpo no presente documento descrita pode incluir um ou mais pontos de contato de epítopo no presente documento descritos.

[00156] Sem desejar estar vinculado pela teoria, é considerado que em uma modalidade, um anticorpo ligado à IBD (por exemplo, resíduos 88-122 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450) ou qualquer região distante da membrana de CD138 pode não ser eficaz na transdução da sinalização para a ativação de células NK e/ou pode não liberar eficientemente moléculas tais como perforinas e/ou granzimas para citotoxicidade.

[00157] Em algumas modalidades, as moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas têm uma, duas ou todas as seguintes propriedades: distância ótima do epítopo da membrana celular (por exemplo, não sobre a terminação N de IDB); orientação apropriada da região Fc para o envolvimento de CD16; ou acoplamento adequado de CD138 que permita o agrupamento de CD16 sobre células NK (por exemplo, para superar o efeito de alta quantidade de glicosilação em moléculas de CD138 que pode restringir o acesso de célu-

las NK).

[00158] Sem desejar ser limitado pela teoria, é considerado que, em uma modalidade, alterar a posição do epítopo do anticorpo pode alterar certos mecanismos efetores engajados. Por exemplo, citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) e citotoxicidade dependente de complemento (CDC) podem favorecer um epítopo proximal da membrana versus um epítopo distal da membrana (Cleary *et al. J. Immunol.* 2017; 198(10): 3999-4011). Em uma modalidade, os anticorpos projetados para excluir células alvo através de mecanismos efetores específicos podem ser selecionados pela alteração da posição do epítopo do anticorpo (por exemplo, a distância do epítopo da membrana).

[00159] Em uma modalidade, o modo de engate pode afetar a capacidade do anticorpo de mediar funções efectoras. Por exemplo, o ângulo de ligação do anticorpo à alça extracelular em relação à superfície da membrana pode ser diferente (por exemplo, paralelo ou perpendicular à superfície da membrana) entre anticorpos que se ligam aos mesmos epítomos peptídicos.

[00160] Em uma modalidade, as moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas se ligam a um epítopo que possui uma, duas ou todas as seguintes propriedades: proximal à membrana celular; não restrito ou ocluído pelas cadeias de glicosaminoglicano (GAG); ou preferencialmente presente sobre CD138 associado à membrana. Em uma modalidade, as moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas podem se ligar a uma região do epítopo desejada e se engajar com a posição ideal em relação à membrana. Em uma modalidade, o epítopo é um epítopo linear. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a uma região extracelular de CD138 distante da região transmembrana. Em uma modalidade, o epítopo é um epítopo não contíguo ou conformacional.

[00161] A **FIG. 2** mostra peptídeos para identificação de epítomos desejados para anticorpos anti-CD138. Sem desejar estar vinculado pela teoria, acredita-se que em uma modalidade, as moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas atingem uma região peptídica entre os resíduos Gly217 a Glu251 de CD138 humano, por exemplo, como mostrado na **FIG. 1**. É esperado que esta região tenha uma conformação linear aleatória da espiral. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD138 se liga a pelo menos um tetrapeptídeo linear na região acima mencionada. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD138 se liga a uma combinação de tetrapeptídeos lineares (por exemplo, dois, três, quatro ou mais tetrapeptídeos adjacentes) na região acima mencionada.

[00162] As sequências de aminoácidos dos peptídeos acima mencionados são mostradas na Tabela 3.

Tabela 3. Peptídeos para Identificação de Epítomos de CD138

Peptídeo	Região	Sequência de Aminoácidos	SEQ ID NO	Extensão
Pep1a	23-50	QIVATNLPPEDQDGS <del>G</del> DDSDNFSGSGAGALQDITLSQQT	8	39
Pep1b	51-95	ALQDITLSQQT <del>P</del> STWKDTQLLTAIPTSPEPTGLEATAASTLPA	9	45
Pep2a	88-121	ASTSTLPAGEGPKGEAVVLP <del>E</del> VEPGLTAREQEA	10	34
Pep2b	88-102	ASTSTLPAGEGPKEG	11	15
Pep3	111-150	EPGLTAREQEA <del>T</del> PRPRETTQLPTTHQASTTTATTAQEPAT	12	40
Pep4	146-180	QEPATSHPHRDMQPGHHETSTPAGPSQADLHTPHT	13	35
Pep5-6	176-250	HTPHTEDGGPSA <del>T</del> ERAAEDGASSQLPAAEGSGEQDFTFETSGE	14	75
		NTAVVAVEPDRRNQSPVDQGGATGASQGLLDRK		
Pep5	176-214	HTPHTEDGGPSA <del>T</del> ERAAEDGASSQLPAAEGSGEQDFTFE	15	39
Pep6	210-250	DFTFETSGENTAVVAVEPDRRNQSPVDQGGATGASQGLLDRK	16	41
Pep6a	220-245	TAVVAVEPDRRNQSPVDQGGATGASQG	17	26

[00163] Na Tabela 3, os aminoácidos superpostos entre os peptídeos são mostrados em negrito; os resíduos do epítopo de BB4 são mostrados em itálico; a cadeia de glicosaminoglicano (sulfato de heparan, sulfato de condroitina) que carrega resíduos de serina está sublinhada. As expressões "Peptídeo" e "Pep" são usados no presente documento alternativamente. Para designações de peptídeos, as letras maiúsculas e minúsculas são pretendidas ter o mesmo significado. Por exemplo, as expressões "Peptídeo 1A", "Peptídeo 1a", "Pep1A" e "Pep1a" podem ser usadas para se referir ao mesmo peptídeo.

[00164] Outros peptídeos exemplificadores usados para identificação de epítomos desejados para anticorpos anti-CD138 são no presente documento descritos, por exemplo, nas **FIGS. 13 e 22C**.

[00165] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo contata (por exemplo, se liga ou se liga substancialmente) uma região em CD138 que corresponde a um ou mais peptídeos, conforme descrito na **Tabela 3, FIGS. 13 ou 22C**. Em uma modalidade, o peptídeo é Pep6. Em uma modalidade, o peptídeo é Pep6a. Em uma modalidade, o peptídeo é Pep5. Em uma modalidade, o peptídeo é Pep4. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com Pep6 ou Pep6a e não entra em contato com Pep4. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo não contata com Pep1a, Pep1b, Pep2a, Pep2b, Pep3, Pep4 ou Pep5. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo não entra em contato com Pep2a. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com Pep2a, mas não se liga ao mesmo epítopo que BB4.

[00166] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com Pep2a e Pep6. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com Pep2a e Pep2c. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com Pep6b. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com Pep2a, Pep2c e

Pep6b. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo não entra em contato com Pep6e. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com Pep6b e não entra em contato com Pep6e. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com Pep2a e Pep2c e não entra em contato com Pep6e. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com Pep2a, Pep2c e Pep6b e não entra em contato com Pep6e.

[00167] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com Pep2a e Pep2d. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com Pep6b e Pep6f. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com Pep2a, Pep2d, Pep6b e Pep6f.

[00168] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga, ou se liga substancialmente, a CD138 em uma região extracelular proximal ao domínio transmembrana de CD138. Em uma modalidade, a terminação C da região extracelular proximal ao domínio transmembrana está dentro de 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 ou 5 aminoácidos da terminação N do domínio transmembrana. Em uma modalidade, a terminação N da região extracelular proximal ao domínio transmembrana está dentro de 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 ou 5 aminoácidos da terminação N do domínio transmembrana.

[00169] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um epítipo sobre CD138 que compreende quatro ou mais (por exemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 ou mais) resíduos de aminoácidos consecutivos na região extracelular proximal ao domínio transmembrana.

[00170] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um epítipo sobre CD138 que compreende cinco ou mais resíduos de aminoácidos consecutivos na região extracelular proximal ao domínio

transmembrana. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um epítopo sobre CD138 que compreende seis ou mais resíduos de aminoácidos consecutivos na região extracelular proximal ao domínio transmembrana. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um epítopo sobre CD138 que compreende sete ou mais resíduos de aminoácidos consecutivos na região extracelular proximal ao domínio transmembrana. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um epítopo sobre CD138 que compreende oito ou mais resíduos de aminoácidos consecutivos na região extracelular proximal ao domínio transmembrana. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um epítopo sobre CD138 que compreende nove ou mais resíduos de aminoácidos consecutivos na região extracelular proximal ao domínio transmembrana. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um epítopo sobre CD138 que compreende dez ou mais resíduos de aminoácidos consecutivos na região extracelular proximal ao domínio transmembrana. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um epítopo sobre CD138 que compreende onze ou mais resíduos de aminoácidos consecutivos na região extracelular proximal ao domínio transmembrana. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um epítopo sobre CD138 que compreende doze ou mais resíduos de aminoácidos consecutivos na região extracelular proximal ao domínio transmembrana.

[00171] Em uma modalidade, a região extracelular proximal ao domínio transmembrana corresponde a (por exemplo, compreende ou consiste em) Pep6. Em uma modalidade, a região extracelular proximal ao domínio transmembrana corresponde a (por exemplo, compreende ou consiste em) Pep6a, 6b, 6e e/ou 6f. Em uma modalidade, a região extracelular proximal ao domínio transmembrana corresponde a (por exemplo, compreende ou consiste em) Pep5.

[00172] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em

contato com quatro ou mais (por exemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 ou 41) resíduos de aminoácidos consecutivos em Pep6. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com quatro ou mais (por exemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou 26) resíduos de aminoácidos consecutivos em Pep6a.

[00173] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com um ou mais (por exemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37 ou 38) dos seguintes peptídeos (por exemplo, de Pep6a): DFTF (SEQ ID NO: 18); FTFE (SEQ ID NO: 19); TFET (SEQ ID NO: 20); FETS (SEQ ID NO: 21); ETSG (SEQ ID NO: 22); TSGE (SEQ ID NO: 23); SGEN (SEQ ID NO: 24); GENT (SEQ ID NO: 25); ENTA (SEQ ID NO: 26); NTAV (SEQ ID NO: 27); TAVV (SEQ ID NO: 28); AVVA (SEQ ID NO: 29); WAV (SEQ ID NO: 30); VAVE (SEQ ID NO: 31); AVEP (SEQ ID NO: 32); VEPD (SEQ ID NO: 33); EPDR (SEQ ID NO: 34); PDRR (SEQ ID NO: 35); DRRN (SEQ ID NO: 36); RRNQ (SEQ ID NO: 37); RNQS (SEQ ID NO: 38); NQSP (SEQ ID NO: 39); QSPV (SEQ ID NO: 40); SPVD (SEQ ID NO: 41); PVDQ (SEQ ID NO: 42); VDQG (SEQ ID NO: 43); DQGA (SEQ ID NO: 44); QGAT (SEQ ID NO: 45); GATG (SEQ ID NO: 46); ATGA (SEQ ID NO: 47); TGAS (SEQ ID NO: 48); GASQ (SEQ ID NO: 49); ASQG (SEQ ID NO: 50); SQGL (SEQ ID NO: 51); QGLL (SEQ ID NO: 52); GLLD (SEQ ID NO: 53); LLDR (SEQ ID NO: 54); ou LDRK (SEQ ID NO: 55).

[00174] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com cinco ou mais (por exemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 ou 41) resíduos de aminoácidos consecutivos em Pep6a.

[00175] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com um ou mais (por exemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, ou 37) dos seguintes peptídeos (por exemplo, de Pep6a): DFTFE (SEQ ID NO: 56); FTFET (SEQ ID NO: 57); TFETS (SEQ ID NO: 58); FETSG (SEQ ID NO: 59); ETSGE (SEQ ID NO: 60); TSGEN (SEQ ID NO: 61); SGENT (SEQ ID NO: 62); GENTA (SEQ ID NO: 63); ENTAV (SEQ ID NO: 64); NTAVV (SEQ ID NO: 65); TAW A (SEQ ID NO: 66); AWAV (SEQ ID NO: 67); WAVE (SEQ ID NO: 68); VAVEP (SEQ ID NO: 69); AVEPD (SEQ ID NO: 70); VEPDR (SEQ ID NO: 71); EPDRR (SEQ ID NO: 72); PDRRN (SEQ ID NO: 73); DRRNQ (SEQ ID NO: 74); RRNQS (SEQ ID NO: 75); RNQSP (SEQ ID NO: 76); NQSPV (SEQ ID NO: 77); QSPVD (SEQ ID NO: 78); SPVDQ (SEQ ID NO: 79); PVDQG (SEQ ID NO: 80); VDQGA (SEQ ID NO: 81); DQGAT (SEQ ID NO: 82); QGATG (SEQ ID NO: 83); GATGA (SEQ ID NO: 84); ATGAS (SEQ ID NO: 85); TGASQ (SEQ ID NO: 86); GASQG (SEQ ID NO: 87); ASQGL (SEQ ID NO: 88); SQGLL (SEQ ID NO: 89); QGLLD (SEQ ID NO: 90); GLLDR (SEQ ID NO: 91); ou LLDRK (SEQ ID NO: 92).

[00176] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com seis ou mais (por exemplo, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 ou 41) resíduos de aminoácidos consecutivos em Pep6a.

[00177] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com um ou mais (por exemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 ou 36) dos seguintes peptídeos (por exemplo, de Pep6a): DFTFET (SEQ ID NO: 93); FTFETS (SEQ ID NO: 94); TFE-TSG (SEQ ID NO: 95); FETSGE (SEQ ID NO: 96); ETSGEN (SEQ ID

NO: 97); TSGENT (SEQ ID NO: 98); SGENTA (SEQ ID NO: 99); GENTAV (SEQ ID NO: 100); ENTAVV (SEQ ID NO: 101); NTAVVA (SEQ ID NO: 102); TAVVAV (SEQ ID NO: 103); AVVAVE (SEQ ID NO: 104); VVAVEP (SEQ ID NO: 105); VAVEPD (SEQ ID NO: 106); AVEPDR (SEQ ID NO: 107); VEPDRR (SEQ ID NO: 108); EPDRRN (SEQ ID NO: 109); PDRRNQ (SEQ ID NO: 110); DRRNQS (SEQ ID NO: 111); RRNQSP (SEQ ID NO: 112); RNQSPV (SEQ ID NO: 113); NQSPVD (SEQ ID NO: 114); QSPVDQ (SEQ ID NO: 115); SPVDQG (SEQ ID NO: 116); PVDQGA (SEQ ID NO: 117); VDQGAT (SEQ ID NO: 118); DQGATG (SEQ ID NO: 119); QGATGA (SEQ ID NO: 120); GATGAS (SEQ ID NO: 121); ATGASQ (SEQ ID NO: 122); TGASQG (SEQ ID NO: 123); GASQGL (SEQ ID NO: 124); ASQGLL (SEQ ID NO: 125); SQGLLD (SEQ ID NO: 126); QGLLDR (SEQ ID NO: 127); ou GLLDRK (SEQ ID NO: 128).

[00178] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com quatro ou mais (por exemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 ou 36) resíduos de aminoácidos consecutivos em Pep5.

[00179] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com um ou mais (por exemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 ou 36) dos seguintes peptídeos (por exemplo, do Pep5): HTPH (SEQ ID NO: 129), TPHT (SEQ ID NO: 130), PHTE (SEQ ID NO: 131), HTED (SEQ ID NO: 132), TEDG (SEQ ID NO: 133), EDGG (SEQ ID NO: 134), DGGP (SEQ ID NO: 135), GGPS (SEQ ID NO: 136), GPSA (SEQ ID NO: 137), PSAT (SEQ ID NO: 138), SATE (SEQ ID NO: 139), ATER (SEQ ID NO: 140), TERA (SEQ ID NO: 141), ERAA (SEQ ID NO: 142), RAAE (SEQ ID NO: 143), AAED (SEQ ID NO: 144), AEDG (SEQ ID NO: 145), EDGA (SEQ ID NO: 146), DGAS (SEQ ID NO: 147), GASS (SEQ ID NO: 148), ASSQ (SEQ ID NO:

149), SSQL (SEQ ID NO: 150), SQLP (SEQ ID NO: 151), QLPA (SEQ ID NO: 152), LPAA (SEQ ID NO: 153), PAAE (SEQ ID NO: 154), AA-EG (SEQ ID NO: 155), AEGS (SEQ ID NO: 156), EGSG (SEQ ID NO: 157), GSGE (SEQ ID NO: 158), SGEQ (SEQ ID NO: 159), GEQD (SEQ ID NO: 160), EQDF (SEQ ID NO: 161), QDFT (SEQ ID NO: 162), DFTF (SEQ ID NO: 18) ou FTFE (SEQ ID NO: 19).

[00180] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com cinco ou mais (por exemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 ou 35) resíduos de aminoácidos consecutivos em Pep5.

[00181] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com um ou mais (por exemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, ou 35) dos seguintes peptídeos (por exemplo, de Pep5): HTPHT (SEQ ID NO: 163), TPHTe (SEQ ID NO: 164), PHTED (SEQ ID NO: 165), HTEDG (SEQ ID NO: 166), TEDGG (SEQ ID NO: 167), EDGGP (SEQ ID NO: 168), DGGPS (SEQ ID NO: 169), GGPSA (SEQ ID NO: 170), GPSAT (SEQ ID NO: 171), PSATE (SEQ ID NO: 172), SATER (SEQ ID NO: 173), ATERA (SEQ ID NO: 174), TERAA (SEQ ID NO: 175), ERAAE (SEQ ID NO: 176), RAAED (SEQ ID NO: 177), AAEDG (SEQ ID NO: 178), AEDGA (SEQ ID NO: 179), EDGAS (SEQ ID NO: 180), DGASS (SEQ ID NO: 181), GASSQ (SEQ ID NO: 182), ASSQL (SEQ ID NO: 183), SSQLP (SEQ ID NO: 184), SQLPA (SEQ ID NO: 185), QLPAa (SEQ ID NO: 186), LPAAE (SEQ ID NO: 187), PAAEG (SEQ ID NO: 188), AAEGS (SEQ ID NO: 189), AEGSG (SEQ ID NO: 190), EGSGE (SEQ ID NO: 191), GSGEQ (SEQ ID NO: 192), SGEQD (SEQ ID NO: 193), GEQDF (SEQ ID NO: 194), EQDFT (SEQ ID NO: 195), QDFTF (SEQ ID NO: 196), ou DFTFE (SEQ ID NO: 56).

[00182] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com seis ou mais (por exemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14,

15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 ou 34) resíduos de aminoácidos consecutivos em Pep5.

[00183] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com um ou mais (por exemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 ou 34) dos seguintes peptídeos (por exemplo, do Pep5): HTPHTE (SEQ ID NO: 197), TPHTED (SEQ ID NO: 198), PHTEDG (SEQ ID NO: 199), HTEDGG (SEQ ID NO: 200), TEDGGP (SEQ ID NO: 201), EDGGPS (SEQ ID NO: 202), DGGPSA (SEQ ID NO: 203), GGPSAT (SEQ ID NO: 204), GPSATE (SEQ ID NO: 205), PSATER (SEQ ID NO: 206), SATERA (SEQ ID NO: 207), ATERAA (SEQ ID NO: 208), TERAAE (SEQ ID NO: 209), ERAAED (SEQ ID NO: 210), RAAEDG (SEQ ID NO: 211), AAEDGA (SEQ ID NO: 212), AEDGAS (SEQ ID NO: 213), EDGASS (SEQ ID NO: 214), DGASSQ (SEQ ID NO: 215), GASSQL (SEQ ID NO: 216), ASSQLP (SEQ ID NO: 217), SSQLPA (SEQ ID NO: 218), SQLPAA (SEQ ID NO: 219), QLPAAE (SEQ ID NO: 220), LPAAEG (SEQ ID NO: 221), PAAEGS (SEQ ID NO: 222), AAEGSG (SEQ ID NO: 223), AEGSGE (SEQ ID NO: 224), EGSGEQ (SEQ ID NO: 225), GSGEQD (SEQ ID NO: 226), SGEQDF (SEQ ID NO: 227), GEQDFT (SEQ ID NO: 228), EQDFTF (SEQ ID NO: 229), ou QDFTFE (SEQ ID NO: 230).

[00184] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo não se liga, ou se liga com baixa afinidade, a uma região extracelular de CD138 distante do domínio transmembrana. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo não se liga a um epítipo no CD138 que compreende quatro ou mais (por exemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, ou mais) resíduos de aminoácidos consecutivos em uma região extracelular distante do domínio transmembrana. Em uma modalidade, a terminação C da região extracelular distante do domínio transmembrana é pelo menos 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190

ou 200 aminoácidos afastados da terminação N do domínio transmembrana. Em uma modalidade, a região extracelular distante do domínio transmembrana corresponde a Pep1a, Pep1b, Pep2a, Pep2b, Pep2c, Pep2d, Pep3, Pep4 ou uma combinação dos mesmos. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo não se liga, ou se liga com baixa afinidade, ao domínio de ligação à integrina (IBD) de CD 138. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo não se liga, ou se liga com baixa afinidade, a uma região N-terminal ao IBD de CD138.

[00185] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga, ou se liga substancialmente, a uma região extracelular de CD 138 distante do domínio transmembrana. Em uma modalidade, a terminação C da região extracelular distante do domínio transmembrana é pelo menos 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 ou 200 aminoácidos afastados da terminação N do domínio transmembrana. Em uma modalidade, a região extracelular distante do domínio transmembrana corresponde a Pep1a, Pep1b, Pep2a, Pep2b, Pep2c, Pep2d, Pep3, Pep4 ou uma combinação dos mesmos. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga, ou se liga substancialmente, ao domínio de ligação à integrina (IBD) de CD138. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga, ou se liga substancialmente, a uma região N-terminal ao IBD de CD138. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo não se liga, ou se liga com baixa afinidade, ao epítipo de BB4.

[00186] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um epítipo no CD 138 que compreende quatro ou mais (por exemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 ou mais) resíduos de aminoácidos consecutivos na região extracelular distante do domínio transmembrana.

[00187] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um epítipo sobre CD138 que compreende cinco ou mais resíduos de aminoácidos consecutivos na região extracelular distante do domínio

transmembrana. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um epítipo sobre CD138 que compreende seis ou mais resíduos de aminoácidos consecutivos na região extracelular distante do domínio transmembrana. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um epítipo sobre CD138 que compreende sete ou mais resíduos de aminoácidos consecutivos na região extracelular distante do domínio transmembrana. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um epítipo sobre CD138 que compreende oito ou mais resíduos de aminoácidos consecutivos na região extracelular distante do domínio transmembrana. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um epítipo sobre CD138 que compreende nove ou mais resíduos de aminoácidos consecutivos na região extracelular distante do domínio transmembrana. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um epítipo sobre CD138 que compreende dez ou mais resíduos de aminoácidos consecutivos na região extracelular distante do domínio transmembrana. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um epítipo sobre CD138 que compreende onze ou mais resíduos de aminoácidos consecutivos na região extracelular distante do domínio transmembrana. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um epítipo sobre CD138 que compreende doze ou mais resíduos de aminoácidos consecutivos na região extracelular distante do domínio transmembrana.

[00188] Em uma modalidade, a região extracelular distante do domínio transmembrana corresponde a (por exemplo, compreende ou consiste em) Pep2a.

[00189] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com quatro ou mais (por exemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, ou 34) resíduos de aminoácidos consecutivos em Pep2a.

[00190] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em

contato com um ou mais (por exemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 ou 31) dos seguintes peptídeos (por exemplo, de Pep2a): ASTS (SEQ ID NO: 231), STST (SEQ ID NO : 232), TSTL (SEQ ID NO: 233), STLP (SEQ ID NO: 234), TLPA (SEQ ID NO: 235), LP AG (SEQ ID NO: 236), PÁGINA (SEQ ID NO: 237), AGE G (SEQ ID NO: 238), GEGP (SEQ ID NO: 239), EGPK (SEQ ID NO: 240), GPKE (SEQ ID NO: 241), PKEG (SEQ ID NO: 242), KEGE (SEQ ID NO : 243), EGEA (SEQ ID NO: 244), GEAV (SEQ ID NO: 245), EAVV (SEQ ID NO: 246), AWL (SEQ ID NO: 247), VVLP (SEQ ID NO: 248), VLPE (SEQ ID NO: 249), LPEV (SEQ ID NO: 250), PEVE (SEQ ID NO: 251), EVEP (SEQ ID NO: 252), VEPG (SEQ ID NO: 253), EPGL (SEQ ID NO: 254), PGLT (SEQ ID NO: 255), GLTA (SEQ ID NO: 256), LTAR (SEQ ID NO: 257), TARE (SEQ ID NO: 258), AREQ (SEQ ID NO: 259), REQE (SEQ ID NO: 260) ou EQEA (SEQ ID NO: 261). Em uma modalidade, a molécula de anti-corpo não entra em contato com LPEV (SEQ ID NO: 250).

[00191] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com cinco ou mais (por exemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, ou 30) resíduos de aminoácidos consecutivos em Pep2a.

[00192] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com um ou mais (por exemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 ou 33) dos seguintes peptídeos (por exemplo, de Pep2a): ASTS (SEQ ID NO: 231), STST (SEQ ID NO: 232), TSTL (SEQ ID NO: 233), STLP (SEQ ID NO: 234), TLPA (SEQ ID NO: 235), LP AG (SEQ ID NO: 236), PÁGINA (SEQ ID NO : 237), AGE G (SEQ ID NO: 238), GEGP (SEQ ID NO: 239), EGPK (SEQ ID NO: 240), GPKE (SEQ ID NO: 241), PKEG (SEQ ID NO: 242), KEGE (SEQ ID NO: 243), EGEA (SEQ ID NO: 244), GEAV (SEQ ID NO: 245), EAVV (SEQ ID NO: 246),

AWL (SEQ ID NO: 247), VVLP (SEQ ID NO: 248), VLPE (SEQ ID NO: 249), LPEV (SEQ ID NO: 250), PEVE (SEQ ID NO: 251), EVEP (SEQ ID NO: 252), VEPG (SEQ ID NO: 253), EPGL (SEQ ID NO: 254), PGLT (SEQ ID NO: 255), GLTA (SEQ ID NO: 256), LTAR (SEQ ID NO: 257), TARE (SEQ ID NO: 258), AREQ (SEQ ID NO: 259), REQE (SEQ ID NO: 260) ou EQEA (SEQ ID NO: 261). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo não contata um peptídeo compreendendo LPEV (SEQ ID NO: 250).

[00193] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com seis ou mais (por exemplo, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 ou 29) resíduos de aminoácidos consecutivos em Pep2a.

[00194] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo entra em contato com um ou mais (por exemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 ou 32) dos seguintes peptídeos (por exemplo, de Pep2a): ASTS (SEQ ID NO: 231), STST (SEQ ID NO: 232), TSTL (SEQ ID NO: 233), STLP (SEQ ID NO: 234), TLPA (SEQ ID NO: 235), LP AG (SEQ ID NO: 236), PÁGINA (SEQ ID NO: 237), AGE G (SEQ ID NO: 238), GEGP (SEQ ID NO: 239), EGPK (SEQ ID NO: 240), GPKE (SEQ ID NO: 241), PKEG (SEQ ID NO: 242), KEGE (SEQ ID NO: 243), EGEA (SEQ ID NO: 244), GEAV (SEQ ID NO: 245), EAVV (SEQ ID NO: 246), AWL (SEQ ID NO: 247), VVLP (SEQ ID NO: 248), VLPE (SEQ ID NO: 249), LPEV (SEQ ID NO: 250), PEVE (SEQ ID NO: 251), EVEP (SEQ ID NO: 252), VEPG (SEQ ID NO: 253), EPGL (SEQ ID NO: 254), PGLT (SEQ ID NO: 255), GLTA (SEQ ID NO: 256), LTAR (SEQ ID NO: 257), TARE (SEQ ID NO: 258), AREQ (SEQ ID NO: 259), REQE (SEQ ID NO: 260), EQEA (SEQ ID NO: 261). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo não contata um peptídeo que compreende LPEV (SEQ ID NO: 250).

[00195] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga, ou se liga substancialmente, a uma região extracelular de CD138 proximal ao domínio transmembrana (por exemplo, uma região extracelular no presente documento descrita) e a uma região extracelular de CD138 distante do domínio transmembrana (por exemplo, uma região extracelular no presente documento descrito). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga à região extracelular de CD138 proximal ao domínio transmembrana com uma afinidade de ligação que é maior (por exemplo, pelo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300, 400 ou 500 vezes mais) do que a afinidade de ligação à região extracelular de CD 138 distante do domínio transmembrana. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga à região extracelular de CD138 distante do domínio transmembrana com uma afinidade de ligação que é maior (por exemplo, pelo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300, 400 ou 500 vezes mais) que a afinidade de ligação à região extracelular de CD138 proximal ao domínio transmembrana.

### **Moléculas de Anticorpo**

[00196] São descritas no presente documento moléculas de anticorpo que se ligam a CD138, por exemplo, uma molécula de CD138 no presente documento descrita.

[00197] Como usado no presente documento, a expressão "molécula de anticorpo" se refere a uma proteína, por exemplo, uma cadeia de imunoglobulina ou um fragmento da mesma, que compreende pelo menos uma sequência de domínio variável de imunoglobulina. A expressão "molécula de anticorpo" inclui, por exemplo, anticorpos maduros de extensão completa e fragmentos de ligação ao antígeno de um anticorpo. Por exemplo, uma molécula de anticorpo pode incluir uma sequência de domínio variável de cadeia pesada (H) (no presente documento abreviada como VH) e uma sequência de domínio variável de

cadeia leve (L) (abreviada no presente documento como VL). Em outro exemplo, uma molécula de anticorpo inclui duas sequências de domínio variável da cadeia pesada (H) e duas sequências do domínio variável da cadeia leve (L), formando assim dois locais de ligação ao antígeno, tais como Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fc, Fd, Fd', Fv, anticorpos de cadeia única (scFv por exemplo), anticorpos de domínio variável único, diabodies (Dab) (bivalentes e biespecíficos) e anticorpos quiméricos (por exemplo, humanizados), que podem ser produzidos pela modificação de anticorpos completos ou aqueles sintetizados de novo usando tecnologias de DNA recombinante. Estes fragmentos de anticorpos funcionais mantêm a capacidade de se ligar seletivamente com seu respectivo antígeno ou receptor. Anticorpos e fragmentos de anticorpos podem ser de qualquer classe de anticorpos, incluindo, mas não limitados a IgG, IgA, IgM, IgD e IgE e de qualquer subclasse (por exemplo, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) de anticorpos. As moléculas de anticorpo podem ser monoclonais ou policlonais. A molécula de anticorpo também pode ser um anticorpo humano, humanizado, enxertado na CDR ou gerado *in vitro*. A molécula de anticorpo pode ter uma região constante da cadeia pesada escolhida entre, por exemplo, IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4. A molécula de anticorpo também pode ter uma cadeia leve escolhida entre, por exemplo, kappa ou lambda. A expressão "imunoglobulina" (Ig) é usada no presente documento de forma alternativa com a expressão "anticorpo".

[00198] Exemplos de fragmentos de ligação ao antígeno incluem: (i) um fragmento Fab, um fragmento monovalente que consiste nos domínios VL, VH, CL e CH1; (ii) um fragmento F(ab')<sub>2</sub>, um fragmento bivalente compreendendo dois fragmentos Fab ligados por uma ponte de dissulfeto na região de dobradiça; (iii) um fragmento Fd que consiste nos domínios VH e CH1; (iv) um fragmento Fv que consiste nos domínios VL e VH de um único braço de um anticorpo; (v) um frag-

mento de diabodie (dAb), que consiste em um domínio VH; (vi) um domínio variável de camelídeo ou camelizado; (vii) um Fv de cadeia simples (scFv), veja, por exemplo, Bird *et al.* (1988) *Science* 242: 423-426; e Huston *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 85: 5879-5883); (viii) um anticorpo de domínio único. Estes fragmentos de anticorpo podem ser obtidos usando qualquer método adequado, incluindo várias técnicas convencionais conhecidas por aqueles versados na técnica e os fragmentos podem ser rastreados quanto à utilidade da mesma maneira que os anticorpos intactos.

[00199] A expressão "anticorpo" inclui moléculas intactas, assim como seus fragmentos funcionais. Regiões constantes dos anticorpos podem ser alteradas, por exemplo, mutadas, para modificar as propriedades do anticorpo (por exemplo, para aumentar ou diminuir uma ou mais das seguintes características: ligação ao receptor Fc, glicosilação do anticorpo, número de resíduos de cisteína, função celular efetiva ou função de complemento).

[00200] A molécula de anticorpo pode ser um anticorpo de cadeia simples. Um anticorpo de cadeia simples (scFv) pode ser manipulado (ver, por exemplo, Colcher *et al.* (1999) *Ann N Y Acad Sci* 880: 263-280; e Reiter & Pastan (1996) *Clin Cancer Res* 2: 245-252). O anticorpo de cadeia simples pode ser dimerizado ou multimerizado para gerar anticorpos multivalentes com especificidades para diferentes epítopos da mesma proteína alvo.

[00201] As moléculas de anticorpo no presente documento descritas também podem ser anticorpos de domínio único. Os anticorpos de domínio único podem incluir anticorpos cujas regiões determinantes de complementaridade fazem parte de um polipeptídeo de domínio único. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a anticorpos de cadeia pesada, anticorpos naturalmente desprovidos de cadeias leves, anticorpos de domínio único derivados de anticorpos convencionais de 4

cadeias, anticorpos manipulados e estruturas de domínio único que não sejam derivadas de anticorpos. Anticorpos de domínio único podem ser de qualquer técnica, ou quaisquer futuros anticorpos de domínio único. Os anticorpos de domínio único podem ser derivados de qualquer espécie, incluindo, mas não se limitando a camundongo, humano, camelo, lhama, peixe, tubarão, cabra, coelho e bovino. De acordo com alguns aspectos, um anticorpo de domínio único é um anticorpo de domínio único de ocorrência natural conhecido como anticorpo de cadeia pesada desprovido de cadeias leves. Tais anticorpos de domínio único são descritos no WO 94/04678, por exemplo. Por razões de clareza, este domínio variável derivado de um anticorpo de cadeia pesada naturalmente desprovido de cadeia leve é no presente documento conhecido como VHH ou nanobody para distingui-lo da VH convencional da imunoglobulina de quatro cadeias. Essa molécula de VHH pode ser derivada de anticorpos que surgem em espécies de *Camelidae*, por exemplo, camelo, lhama, dromedário, alpaca e guanaco. Outras espécies além de *Camelidae* podem produzir anticorpos de cadeia pesada naturalmente desprovidos de cadeia leve; essas VHHs também são contempladas.

[00202] As regiões VH e VL podem ser subdivididas em regiões de hipervariabilidade, denominadas "regiões determinantes de complementaridade" (CDR), intercaladas com regiões mais conservadas, denominadas "regiões estruturais" (FR ou FW). As expressões "região determinante de complementaridade" e "CDR", como usadas no presente documento, se referem às sequências de aminoácidos nas regiões variáveis do anticorpo que conferem especificidade ao antígeno e afinidade de ligação. Como usado no presente documento, as expressões "estrutural", "FW" e "FR" são usados de forma alternativa.

[00203] A extensão da região estrutural e das CDRs foi definida com precisão por vários métodos (ver Kabat, E. A., *et al.* (1991) Se-

*quences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia, C. *et al.* (1987) *J. Mol. Biol.* 196: 901-917; e a definição AbM usada pelo programa de modelagem de anticorpos AbM da Oxford Molecular. Veja, de modo geral, por exemplo, Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg). Em uma modalidade, as seguintes definições são usadas: definição AbM de CDR1 do domínio variável da cadeia pesada e definições de Kabat para as outras CDRs. Em uma modalidade, as definições de Kabat são usadas para todas as CDRs. Além disso, modalidades descritas em relação a CDRs de Kabat ou AbM também podem ser implementadas usando alças hipervariáveis de Chothia. Cada VH e VL normalmente inclui três CDRs e quatro FRs, dispostas da terminação amino para a terminação carboxi na seguinte ordem: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 e FR4.

[00204] Como usado no presente documento, uma "sequência de domínio variável de imunoglobulina" se refere a uma sequência de aminoácidos que pode formar a estrutura de um domínio variável de imunoglobulina. Por exemplo, a sequência pode incluir toda ou parte da sequência de aminoácidos de um domínio variável de ocorrência natural. Por exemplo, a sequência pode ou não incluir um, dois ou mais aminoácidos N ou C-terminais, ou pode incluir outras alterações compatíveis com a formação da estrutura da proteína. A expressão "região de ligação ao antígeno" se refere à parte de uma molécula de anticorpo que compreende determinantes que formam uma interface que se liga a um antígeno, por exemplo, CD138, ou um epítipo do mesmo. Com relação às proteínas (ou miméticos de proteínas), a região de ligação ao antígeno normalmente inclui uma ou mais alças (de pelo menos, por exemplo, quatro aminoácidos ou miméticos de ami-

noácidos) que formam uma interface que se liga ao antígeno, por exemplo, CD138. Tipicamente, a região de ligação ao antígeno de uma molécula de anticorpo inclui pelo menos uma ou duas CDRs e/ou alças hipervariáveis ou mais tipicamente pelo menos três, quatro, cinco ou seis CDRs e/ou alças hipervariáveis.

[00205] As expressões "competite" ou "competite de forma cruzada" são usadas no presente documento de forma alternativa para se referir à capacidade de uma molécula de anticorpo interferir na ligação de uma molécula de anticorpo anti-CD138, por exemplo, uma molécula de anticorpo anti-CD138 fornecida no presente documento, a um alvo, por exemplo, CD138. A interferência na ligação pode ser direta ou indireta (por exemplo, através de uma modulação alostérica da molécula de anticorpo ou do alvo). A extensão em que uma molécula de anticorpo é capaz de interferir com a ligação de outra molécula de anticorpo ao alvo e, portanto, se é possível afirmar que ela pode competir, pode ser determinada usando um ensaio de ligação à competição, por exemplo, um ensaio FACS, um ELISA ou ensaio BIACORE. Em uma modalidade, um ensaio de competição pela ligação é um ensaio de competição quantitativo. Em uma modalidade, é dito que uma primeira molécula de anticorpo anti-CD138 compete pela ligação ao alvo com uma segunda molécula de anticorpo anti-CD138 quando a ligação da primeira molécula de anticorpo ao alvo é reduzida em 10% ou mais, por exemplo, 20% ou mais, 30% ou mais, 40% ou mais, 50% ou mais, 55% ou mais, 60% ou mais, 65% ou mais, 70% ou mais, 75% ou mais, 80% ou mais, 85% ou mais, 90% ou mais, 95% ou mais, 98% ou mais, 99% ou mais em um ensaio de competição pela ligação (por exemplo, um ensaio de competição no presente documento descrito).

[00206] As expressões "anticorpo monoclonal" ou "composição de anticorpo monoclonal" como usadas no presente documento se referem a uma preparação de moléculas de anticorpo de composição mo-

lecular única. Uma composição de anticorpo monoclonal exibe uma especificidade e afinidade de ligação única para um epítopo particular. Um anticorpo monoclonal pode ser produzido pela tecnologia de hibridoma ou por métodos que não usam a tecnologia de hibridoma (por exemplo, métodos recombinantes).

[00207] Uma proteína "efetivamente humana" é uma proteína que não evoca uma resposta de anticorpo neutralizante, por exemplo, a resposta de anticorpo de murino anti-humano (HAMA). HAMA pode ser problemática em várias circunstâncias, por exemplo, se a molécula de anticorpo for administrada repetidamente, por exemplo, no tratamento de uma condição de doença crônica ou recorrente. Uma resposta HAMA pode tornar a administração repetida de anticorpo potencialmente ineficaz devido a uma depuração aumentada de anticorpo do soro (ver, por exemplo, Saleh *et al.*, *Cancer Immunol. Immunother.* 32: 180-190 (1990)) e também devido a potenciais reações alérgicas (ver, por exemplo, LoBuglio *et al.*, *Hybridoma*, 5: 5117-5123 (1986)).

[00208] A molécula de anticorpo pode ser um anticorpo policlonal ou monoclonal. Em algumas modalidades, o anticorpo pode ser produzido de forma recombinante, por exemplo, produzido por qualquer apresentação em fago adequada ou métodos combinatórios.

[00209] Vários métodos de apresentação em fago e métodos combinatórios para gerar anticorpos são conhecidos na técnica (como descrito em, por exemplo, Ladner *et al.* Patente US No. 5.223.409; Kang *et al.* Publicação Internacional No. WO 92/18619; Dower *et al.* Publicação Internacional WO 91/17271; Winter *et al.* Publicação Internacional WO 92/20791; Markland *et al.* Publicação Internacional No. WO 92/15679; Breitling *et al.* Publicação Internacional WO 93/01288; McCafferty *et al.* Publicação Internacional No. WO 92/01047; Garrard *et al.* Publicação Internacional No. WO 92/09690; Ladner *et al.* Publicação Internacional No. WO 90/02809; Fuchs *et al.* (1991) *Bio/Technology* 9:

1370-1372; Hay *et al.* (1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3: 81-85; Huse *et al.* (1989) *Science* 246: 1275-1281; Griffiths *et al.* (1993) *EMBO J* 12: 725-734; Hawkins *et al.* (1992) *J Mol Biol* 226: 889-896; Clackson *et al.* (1991) *Nature* 352: 624-628; Gram *et al.* (1992) *PNAS* 89: 3576-3580; Garrad *et al.* (1991) *Bio/Technology* 9: 1373-1377; Hoogenboom *et al.* (1991) *Nuc Acid Res* 19: 4133-4137; e Barbas *et al.* (1991) *PNAS* 88: 7978-7982, cujos conteúdos estão no presente documento incorporados por referência).

[00210] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é um anticorpo totalmente humano (por exemplo, um anticorpo produzido em um camundongo que foi geneticamente modificado para produzir um anticorpo a partir de uma sequência de imunoglobulina humana), ou um anticorpo não humano, por exemplo, um anticorpo de roedor (camundongo ou rato), cabra, primata (por exemplo, macaco), camelo. Em uma modalidade, o anticorpo não humano é um roedor (anticorpo de camundongo ou rato). Os métodos de produção de anticorpos de roedores são conhecidos na técnica.

[00211] Os anticorpos monoclonais humanos podem ser gerados usando camundongos transgênicos portadores dos genes de imunoglobulina humana em vez do sistema do camundongo. Os esplenócitos desses camundongos transgênicos imunizados com o antígeno de interesse são usados para produzir hibridomas que secretam mAbs humanos com afinidades específicas para epítopos de uma proteína humana (ver, por exemplo, Wood *et al.*, Pedido internacional WO 91/00906, Kucherlapati *et al.*, Publicação PCT WO 91/10741; Lonberg *et al.*, Pedido internacional WO 92/03918; Kay *et al.*, Pedido internacional 92/03917; Lonberg, N. *et al.* 1994 *Nature* 368: 856-859; Green, LL *et al.* 1994 *Nature Genet.* 7: 13-21; Morrison, S.L. *et al.* 1994 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 6851-6855; Bruggeman *et al.* 1993 *Year Immunol* 7: 33-40; Tuailon *et al.* 1993 *PNAS* 90: 3720-3724; Bruggeman

*et al.* 1991 *Eur J. Immunol* 21: 1323-1326).

[00212] Um anticorpo pode ser aquele em que a região variável, ou uma porção dela, por exemplo, as CDRs, são geradas em um organismo não humano, por exemplo, um rato ou camundongo. Anticorpos quiméricos, com CDR enxertada e humanizados estão dentro da invenção. Anticorpos gerados em um organismo não humano, por exemplo, um rato ou camundongo, e depois modificados, por exemplo, na estrutura variável ou na região constante, para diminuir a antigenicidade em um ser humano estão dentro da invenção.

[00213] Os anticorpos quiméricos podem ser produzidos por qualquer técnica de DNA recombinante adequada. Várias são conhecidas na técnica (veja Robinson *et al.*, Publicação de Pedido de Patente Internacional No. WO 1987/002671; Akira, *et al.*, Publicação de Pedido de Patente Europeia No. 184.187; Taniguchi, M., Publicação de Pedido de Patente Europeia N ° 171.496; Morrison *et al.*, Publicação de Pedido de Patente Europeia N ° 173.494; Neuberger *et al.*, Publicação de Pedido de Patente Internacional No. WO 86/01533; Cabilly *et al.* Patente U.S. No. 4.816.567; Cabilly *et al.*, Publicação de Pedido de Patente Europeia No. 125,023; Better *et al.* (1988 *Science* 240: 1041-1043); Liu *et al.* (1987) *PNAS* 84: 3439-3443; Liu *et al.*, 1987, *J. Immunol.* 139:3521-3526; Sun *et al.* (1987) *PNAS* 84: 214-218; Nishimura *et al.*, 1987, *Cane. Res.* 47:999-1005; Wood *et al.* (1985) *Nature* 314: 446-449; e Shaw *et al.*, 1988, *J. Natl Cancer Inst.* 80: 1553-1559).

[00214] Um anticorpo humanizado ou com CDR enxertada terá pelo menos uma ou duas, mas geralmente todas as três CDRs receptoras (de cadeias pesadas e/ou leves de imunoglobulina) substituídas por uma CDR doadora. O anticorpo pode ser substituído por pelo menos uma porção de uma CDR não humana ou apenas algumas das CDRs podem ser substituídas por CDRs não humanas. É apenas necessário substituir o número de CDRs necessárias para a ligação do anticorpo

humanizado ao lipopolissacarídeo. Em uma modalidade, o doador será um anticorpo de roedor por exemplo, um anticorpo de rato ou camundongo e o receptor será uma estrutura humana ou uma estrutura de consenso humana. Normalmente, a imunoglobulina que fornece as CDRs é chamada de "doadora" e a imunoglobulina que fornece a estrutura é chamada de "aceptora. "Em algumas modalidades, a imunoglobulina doadora não é humana (por exemplo, roedor). A estrutura aceptora é tipicamente uma estrutura que ocorre naturalmente (por exemplo, de humano) ou uma estrutura de consenso, ou uma sequência com cerca de 85% ou mais, por exemplo, 90%, 95%, 99% ou mais de identidade com a mesma.

[00215] Como usada no presente documento, a expressão "sequência de consenso" se refere à sequência formada a partir dos aminoácidos (ou nucleotídeos) que ocorrem mais frequentemente em uma família de sequências relacionadas (veja, por exemplo, Winnaker, *From Genes to Clones* (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Alemanha 1987). Em uma família de proteínas, cada posição na sequência de consenso é ocupada pelo aminoácido que ocorre com mais frequência nessa posição na família. Se dois aminoácidos ocorrem com a mesma frequência, ambos podem ser incluídos na sequência de consenso. Uma "estrutura de consenso" se refere à região estrutural na sequência de consenso da imunoglobulina.

[00216] Um anticorpo pode ser humanizado por qualquer método adequado e vários métodos conhecidos na técnica (veja, por exemplo, Morrison, S.L., 1985, *Science* 229: 1202-1207, por Oi et al., 1986, *Bio-Techniques* 4:214 e por Queen *et al.*, US 5.585.089, US 5.693.761 e US 5.693.762, cujos conteúdos estão no presente documento incorporados por referência).

[00217] Os anticorpos humanizados ou com CDR enxertada podem ser produzidos por enxerto de CDR ou substituição de CDR, em que

uma, duas ou todas as CDRs de uma cadeia de imunoglobulina podem ser substituídas. Veja, por exemplo, Patente U.S. 5.225.539; Jones *et al.* 1986 *Nature* 321: 552-525; Verhoeyan *et al.* 1988 *Science* 239:1534; Beidler *et al.* 1988 *J. Immunol.* 141:4053-4060; Winter US 5.225.539, cujos conteúdos estão no presente documento expressamente incorporados por referência. Winter descreve um método de enxerto de CDR que pode ser usado para preparar anticorpos humanizados (Pedido de Patente UK GB 2188638A, depositado em 26 de março de 1987; Winter US 5.225.539), cujo conteúdo é expressamente incorporado por referência.

[00218] Também são fornecidos anticorpos humanizados nos quais aminoácidos específicos foram substituídos, deletados ou adicionados. Os critérios para seleção de aminoácidos do doador são descritos em, por exemplo, US 5.585.089, por exemplo, colunas 12-16 de US 5.585.089, cujo conteúdo é no presente documento incorporado por referência. Outras técnicas para humanizar anticorpos são descritas em Padlan *et al.* EP 519596 A1, publicada em 23 de dezembro de 1992.

[00219] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo tem uma região constante da cadeia pesada escolhida entre, por exemplo, as regiões constantes da cadeia pesada de IgG1, IgG2 (por exemplo, IgG2a), IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD e IgE; particularmente, escolhidas dentre, por exemplo, as regiões constantes da cadeia pesada (por exemplo, humana) de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Em outra modalidade, a molécula de anticorpo tem uma região constante da cadeia leve escolhida entre, por exemplo, as regiões constantes da cadeia leve (por exemplo, humana) de kappa ou lambda. A região constante pode ser alterada, por exemplo, mutada, para modificar as propriedades da molécula de anticorpo (por exemplo, para aumentar ou diminuir uma ou mais de: ligação ao receptor Fc, glicosilação de anticorpos,

número de resíduos de cisteína, função efetora celular e/ou função de complemento). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo tem função efetora e pode fixar o complemento. Em outra modalidade, a molécula de anticorpo não recruta células efetoras nem fixa o complemento. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo tem capacidade reduzida ou inexistente de se ligar a um receptor Fc. Por exemplo, pode ser um isotipo ou subtipo, fragmento ou outro mutante, que não suporta a ligação a um receptor Fc, por exemplo, possui uma região de ligação ao receptor Fc mutagenizada ou deletada.

[00220] Em uma modalidade, uma região constante da molécula de anticorpo é alterada. Os métodos para alterar uma região constante de anticorpo são conhecidos na técnica. Moléculas de anticorpo com função alterada, por exemplo, afinidade alterada para um ligante efetor, como FcR em uma célula, ou o componente C1 do complemento podem ser produzidas substituindo pelo menos um resíduo de aminoácido na porção constante do anticorpo por um resíduo diferente (ver, por exemplo, EP 388.151 A1, Patente US 5.624.821 e Patente US 5.648.260, cujos conteúdos estão no presente documento incorporados por referência). Também são contempladas mutações de aminoácidos que estabilizam a estrutura dos anticorpos, tais como S228P (nomenclatura EU, S241P na nomenclatura de Kabat) na IgG4 humana. Poderiam ser descritos tipos semelhantes de alterações que, se aplicadas à imunoglobulina de murino ou a outras espécies, reduziriam ou eliminariam essas funções.

[00221] Em uma modalidade, a região Fc é alterada para prolongar a meia-vida. Por exemplo, a região Fc pode conter um ou mais de: FcMut183 (T256D-Q311V-A378V), FcMut197 (H285N-T307Q-N315D), FcMut213 (H285D-T307Q-A378V), FcMut215 (T307Q-Q311V-A378V), ou FcMut228 (T256D-N286D-T307R-Q311V-A378V).

[00222] Em uma modalidade, a região Fc é alterada para intensifi-

car a ADCC. Por exemplo, a região Fc pode conter um ou mais de: A330L-I332E-S239D, F243L-R292P-Y300L-V305I-P396L ou S298A-E333A-K334A. Em uma modalidade, a afucosilação pode ser obtida pela expressão em uma linhagem celular tal como CHO na qual a fucosiltransferase (FucT8) é eliminada.

[00223] Em uma modalidade, a região Fc é alterada para melhorar a CDC. Por exemplo, a região Fc contém S267E-H268F-S324T.

[00224] Em uma modalidade, a região Fc é alterada para aumentar a fagocitose celular dependente de anticorpo (ADCP). Por exemplo, a região Fc contém S239D-I332E-A330L.

[00225] Em uma modalidade, os únicos aminoácidos na molécula de anticorpo são aminoácidos canônicos. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende aminoácidos que ocorrem naturalmente; análogos, derivados e congêneres dos mesmos; análogos de aminoácidos que possuem cadeias laterais variantes; e/ou todos os estereoisômeros de qualquer um dos precedentes. A molécula de anticorpo pode compreender os isômeros ópticos D ou L de aminoácidos e peptideomiméticos.

[00226] Um polipeptídeo de uma molécula de anticorpo no presente documento descrita pode ser linear ou ramificado, pode compreender aminoácidos modificados e pode ser interrompido por não aminoácidos. A molécula de anticorpo também pode ser modificada; por exemplo, pela formação de ligação de dissulfeto, glicosilação, lipidação, acetilação, fosforilação ou qualquer outra manipulação, tal como a conjugação com um componente de marcação. O polipeptídeo pode ser isolado de fontes naturais, pode ser produzido por técnicas recombinantes de um hospedeiro eucariótico ou procariótico ou pode ser um produto de procedimentos sintéticos.

[00227] A molécula de anticorpo no presente documento descrita pode ser usada sozinha na forma não conjugada ou pode ser ligada a

uma substância, por exemplo, uma toxina ou porção (por exemplo, um medicamento terapêutico; um composto que emite radiação; moléculas de origem vegetal, fúngicas ou bacterianas; ou uma proteína biológica (por exemplo, uma toxina proteica) ou partícula (por exemplo, uma partícula viral recombinante, por exemplo, através de uma proteína do revestimento viral). Por exemplo, o anticorpo anti-CD138 pode ser acoplado a um isótopo radioativo, tal como um emissor de  $\alpha$ -,  $\beta$ - ou  $\gamma$ , ou um emissor de  $\beta$ - e  $\gamma$ .

[00228] Uma molécula de anticorpo pode ser derivatizada ou ligada a outra molécula funcional (por exemplo, outro peptídeo ou proteína). Como usado no presente documento, uma molécula de anticorpo "derivatizada" é aquela que foi modificada. Os métodos de derivatização incluem, mas não estão limitados à adição de uma porção fluorescente, um radionuclídeo, uma toxina, uma enzima ou um ligante de afinidade, tal como a biotina. Consequentemente, as moléculas de anticorpo pretendem incluir formas derivatizadas e modificadas de outro modo dos anticorpos no presente documento descritos, incluindo moléculas de imuno-adesão. Por exemplo, uma molécula de anticorpo pode ser funcionalmente ligada (por acoplamento químico, fusão genética, associação não covalente ou de outra forma) a uma ou mais outras entidades moleculares, tais como outro anticorpo (por exemplo, um anticorpo biespecífico ou um diabody), um agente detectável, uma toxina, um agente farmacêutico e/ou uma proteína ou peptídeo que pode mediar a associação do anticorpo ou da porção de anticorpo com outra molécula (tal como uma região de núcleo da estreptavidina ou um marcador de poli-histidina).

[00229] Alguns tipos de molécula de anticorpo derivatizado são produzidos por reticulação de dois ou mais anticorpos (do mesmo tipo ou de tipos diferentes, por exemplo, para criar anticorpos biespecíficos). Reticuladores adequados incluem aqueles que são heterobifun-

cionais, que possuem dois grupos distintamente reativos separados por um espaçador apropriado (por exemplo, éster m-maleimidobenzoil-N-hidroxissuccinimida) ou homobifuncional (por exemplo, suberato de disuccinimidila). Tais ligantes são disponibilizados por Pierce Chemical Company, Rockford, 111.

[00230] Agentes detectáveis úteis, com os quais uma molécula de anticorpo anti-CD138 pode ser derivatizada (ou marcada) para incluir compostos fluorescentes, várias enzimas, grupos protéticos, materiais luminescentes, materiais bioluminescentes, átomos de metais emissores de fluorescência, por exemplo, európio (Eu) e outros lantanídeos e materiais radioativos (descritos abaixo). Agentes fluorescentes detectáveis exemplificadores incluem fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, cloreto de 5-dimetilamina-1-naftalenossulfonila, ficeoritrina e semelhantes. Um anticorpo também pode ser derivatizado com enzimas detectáveis, tais como fosfatase alcalina, peroxidase de rábano silvestre,  $\beta$ -galactosidase, acetilcolinesterase, glicose oxidase e similares. Quando um anticorpo é derivatizado com uma enzima detectável, é detectado pela adição de reagentes adicionais que a enzima usa para produzir um produto de reação detectável. Por exemplo, quando o agente detectável peroxidase de rábano silvestre está presente, a adição de peróxido de hidrogênio e diaminobenzidina leva a um produto de reação colorido, que é detectável. Uma molécula de anticorpo também pode ser derivatizada com um grupo protético (por exemplo, estreptavidina/biotina e avidina/biotina). Por exemplo, um anticorpo pode ser derivatizado com biotina e detectado através da medição indireta da ligação com a avidina ou estreptavidina. Exemplos de materiais fluorescentes adequados incluem umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, diclorotriazinilamina fluoresceína, cloreto de dansil ou fitoeritrina; um exemplo de um material luminescente inclui luminol; e exemplos de materiais biolumines-

centes incluem luciferase, luciferina e aequorina.

[00231] As moléculas de anticorpo marcadas podem ser usadas, por exemplo, para o diagnóstico e/ou experimentalmente em vários contextos, incluindo (i) isolar um antígeno predeterminado por técnicas padronizadas, tal como cromatografia de afinidade ou imunoprecipitação; (ii) detectar um antígeno predeterminado (por exemplo, em um lisado celular ou sobrenadante celular) a fim de avaliar a abundância e o padrão de expressão da proteína; (iii) monitorar os níveis de proteína no tecido como parte de um procedimento de teste clínico, por exemplo, para determinar a eficácia de um determinado regime de tratamento.

[00232] Uma molécula de anticorpo pode ser conjugada com outra entidade molecular, tipicamente um marcador ou um agente ou porção terapêutica (por exemplo, um antimicrobiano (por exemplo, antibacteriano ou bactericida), imunomodulador, estimulador imune, citotóxico ou citostático). Isótopos radioativos podem ser usados em aplicações de diagnóstico ou terapêuticas. Os isótopos radioativos que podem ser acoplados às moléculas de anticorpo incluem, mas não estão limitados a, emissores de  $\alpha$ ,  $\beta$ - ou  $\gamma$  ou emissores de  $\beta$  e  $\gamma$ . Tais isótopos radioativos incluem, entre outros, iodo ( $^{131}\text{I}$  ou  $^{125}\text{I}$ ), ítrio ( $^{90}\text{Y}$ ), lutécio ( $^{177}\text{Lu}$ ), actínio ( $^{225}\text{Ac}$ ), praseodímio, astatina ( $^{211}\text{At}$ ), rênio ( $^{186}\text{Re}$ ), bismuto ( $^{212}\text{Bi}$  ou  $^{213}\text{Bi}$ ), índio ( $^{111}\text{In}$ ), tecnécio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), fósforo ( $^{32}\text{P}$ ), ródio ( $^{188}\text{Rh}$ ), enxofre ( $^{35}\text{S}$ ), carbono ( $^{14}\text{C}$ ), trítio ( $^3\text{H}$ ), cromo ( $^{51}\text{Cr}$ ), cloro ( $^{36}\text{Cl}$ ), cobalto ( $^{57}\text{Co}$  ou  $^{58}\text{Co}$ ), ferro ( $^{59}\text{Fe}$ ), selênio ( $^{75}\text{Se}$ ), ou gálio ( $^{67}\text{Ga}$ ). Os radioisótopos úteis como agentes terapêuticos incluem ítrio ( $^{90}\text{Y}$ ), lutécio ( $^{177}\text{Lu}$ ), actínio ( $^{225}\text{Ac}$ ), praseodímio, astatina ( $^{211}\text{At}$ ), rênio ( $^{186}\text{Re}$ ), bismuto ( $^{212}\text{Bi}$  ou  $^{213}\text{Bi}$ ) e ródio ( $^{188}\text{Rh}$ ). Os radioisótopos úteis como marcadores, por exemplo, para uso em diagnóstico, incluem iodo ( $^{131}\text{I}$  ou  $^{125}\text{I}$ ), índio ( $^{111}\text{In}$ ), tecnécio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), fósforo ( $^{32}\text{P}$ ), carbono ( $^{14}\text{C}$ ) e trítio ( $^3\text{H}$ ), ou um ou mais dos isótopos terapêuticos listados

acima.

[00233] A presente descrição fornece moléculas de anticorpo radiomarcadas e métodos para marcar as mesmas. Em uma modalidade, é descrito um método de marcação de uma molécula de anticorpo. O método inclui o contato de uma molécula de anticorpo, com um agente quelante, para produzir dessa maneira um anticorpo conjugado. O anticorpo conjugado é radiomarcado com um radioisótopo, por exemplo, <sup>111</sup>Índio, <sup>90</sup>Ítrio e <sup>177</sup>Lutécio, para produzir dessa maneira uma molécula de anticorpo marcada.

[00234] Em alguns aspectos, esta descrição fornece um método para fabricar uma molécula de anticorpo no presente documento descrita. O método inclui: fornecer um antígeno, por exemplo, CD138 ou um fragmento do mesmo; obter uma molécula de anticorpo que se ligue especificamente ao antígeno; avaliar a eficácia da molécula de anticorpo na atividade de modulação do antígeno e/ou organismo que expressa o antígeno, por exemplo, CD138. O método pode ainda incluir a administração da molécula de anticorpo, incluindo um seu derivado (por exemplo, molécula de anticorpo humanizado) a um indivíduo, por exemplo, um humano.

[00235] Esta descrição fornece uma molécula de ácido nucleico isolada que codifica a molécula de anticorpo acima, vetores e células hospedeiras da mesma. A molécula de ácido nucleico inclui, mas não está limitada a RNA, DNA genômico e cDNA.

[00236] As sequências de aminoácidos e nucleotídeos de moléculas de anticorpo exemplificadoras são descritas nas **Tabelas 1 e 2**, respectivamente.

**Tabela 1.** As sequências de aminoácidos da região variável da cadeia pesada (VH) e da região variável da cadeia leve (VL) dos anticorpos anti-CD138 exemplificadores são fornecidas a seguir. As CDRs, definidas de acordo com o sistema de Kabat ou Chothia estão indicadas.

Anti-corpo	Cadeia	Sequência de Aminoácidos	SEQ ID NO	Chothia CDR	SEQ ID NO	Kabat CDR	SEQ ID NO
CD001	VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCTSGFSFT	262	HCDR1	GFSFTHA	HCDR1	AHHMH
		AHHMHWVKQSPEKSLWIGIDPNTGSTT		HCDR2	DPNTGS	HCDR2	EIDPNTGSTTYNQKFRA
		YNQKFRAKATLTVDKSSNTTYMQLKSLTFE		HCDR3	NWFPY	HCDR3	NWFPY
	VL	DSAVYYCYCYNWFPYWGQGLVTVSA	263	LCDR1	KSSQSLLDGDK-TYLN	LCDR1	KSSQSLLDGDKTYLN
		DVMTQTPLTSLTIGQPASIVCKSSQSLLD		LCDR2	LVSKLDS	LCDR2	LVSKLDS
		GDGKTYLNWLLQRPQGSPKRLIYLVSKLDS		LCDR3	WQGTFFPRT	LCDR3	WQGTFFPRT
CD002	VH	GVPDRFTGSGGTDFTLKISRVEAEDLGVI	264	HCDR1	GFSFITY	HCDR1	TYWMN
		YCWQGTFFPRTFGGKLEIK		HCDR2	HPSDSA	HCDR2	RIHPSDSATQYNQKFRT
		QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGFSFI		HCDR3	STEGAH	HCDR3	STEGAH
	VL	TYWMNWIQRPGRGLEWIGRIHPSDSATQ	265	LCDR1	KSSQSLLDGDK-TYLN	LCDR1	KSSQSLLDGDKTYLN
		YNQKFKTKATLTVDKSSSTAYIQLSSLTSED		LCDR2	LVSKLDS	LCDR2	LVSKLDS
		SAVYYCARSTEGAHWGQGLVTVSA		LCDR3	WQGTFFPQT	LCDR3	WQGTFFPQT
CD003	VH	DVMTQTPLTSLTIGQPASISCKSSQSLH	266	HCDR1	GYTFISF	HCDR1	SFWMH
		SDGKTYLNWLLQRPQGSPKRLIYLVSKLDS		HCDR2	YPSSGV	HCDR2	EIYPSSGVNTYNERFKN
		GVPDRFTGSGGTDFTLKISRVEAEDLGVI		HCDR3	NYYYDGLY	HCDR3	NYYYDGLY
		YCWQGTFFPQTFGGKLEIK					

		EDSAVVFCTPNYYYDGLYWGQGLTVTVSA		LCDR1	KSSHSLLYTNGET YLN	314	LCDR1	KSSHSLLYTNGETYLN	
VL		DVVMQTQPLTLVTIGQPASISCKSSHSLLY TNGETYLNWLLQRPQGQSPKRLIYLVSNLDS GVPDFRFGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGIY YCLQSTHFPRTFGGGKLEIK	267	LCDR2 LCDR3 HCDR1 HCDR2 HCDR3	LVSNLDS LQSTHFPRT GFSFTRY HPSDSA STEGAY	315 316 317 307 318	LCDR2 LCDR3 HCDR1 HCDR2 HCDR3	LVSNLDS LQSTHFPRT RYWMN RIHPDSASQYNQKFKS STEGAY	314 315 316 368 369 318
CD004	VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGFSF TRYWMNVKQRPGRGLEWIGRIHPSDSA SQYNQKFKSKATLTVDKSSSTAYIQLSSLT SEDSAVYYCGRSTEGAYWGQGLTVTVSA	268	LCDR1 LCDR2 LCDR3	KSSQSLHSDGK- TYLN LVSKLDS WQGTTHFPQT	309 304 310	LCDR1 LCDR2 LCDR3	KSSQSLHSDGKTYLN LVSKLDS WQGTTHFPQT	309 304 310
	VL	DVVMQTQPLTLVTIGQPASISCKSSQSLH SDGKTYLNWLLQRPQGQSPKRLIYLVSKLDS GVPDFRFGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVY YCWQGTTHFPQTFGGGKLEIK	265	LCDR1 LCDR2 LCDR3	GFSFITY HPSDSA STEGAY	306 307 308	HCDR1 HCDR2 HCDR3	TYWMN RIHPDSATQYDQKFKT STEGAH	364 370 308
CD005	VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGFSFI TYWMNVKQRPGRGLEWIGRIHPSDSATQ YDQKFKTKATLTVDKSSSTAYIQLSSLTSED SAVYYCARSTEGAHWGQGLTVTVSA	269	LCDR1 LCDR2 LCDR3	KSSHSLLYTNGET YLN LVSKLDS LQSTHFPRT	314 315 316	LCDR1 LCDR2 LCDR3	KSSHSLLYTNGETYLN LVSKLDS LQSTHFPRT	314 315 316
	VL	DVVMQTQPLTLVTIGQPASISCKSSHSLLY TNGETYLNWLLQRPQGQSPKRLIYLVSNLDS GVPDFRFGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGIY YCLQSTHFPRTFGGGKLEIK	267	LCDR1 LCDR2 LCDR3	GYSFTDY NPYYGS EGHDYYAMDY	319 320 321	HCDR1 HCDR2 HCDR3	DYNMN NINPYGSGTYTQNFEG EGHDYYAMDY	371 372 321
CD006	VH	EIQLQSGGTELKPGASVKISCKTSGYSFT DYNMNVKQSHGKSLWIGNINPYGSGTG YTQNFEGKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSE DSALYYCAREGHDIYYAMDYWGQGTSTVTV SA	270	LCDR1 LCDR2 LCDR3	KSSHSLLYTNGET YLN LVSKLDS LQSTHFPRT	314 315 316	LCDR1 LCDR2 LCDR3	KSSHSLLYTNGETYLN LVSKLDS LQSTHFPRT	314 315 316

602	VL	DVMTQTPLTSLVTIGQPASICKSSQSLH SDGKTYLWLLQRPQGQSPKRLIYLVSKLDS GVPDRFTGSGGTDFTLKISRVEAEDLG VCWQGHFPQTGGGKLEIK	265	LCDR1	KSSQSLHSDGK- TYLN	309	LCDR1	KSSQSLHSDGKTYLN	309
				LCDR2	LVSKLDS	304	LCDR2	LVSKLDS	304
				LCDR3	WQGHFPQT	310	LCDR3	WQGHFPQT	310
				HCDR1	GYTFTSY	322	HCDR1	SYWMH	373
603	VH	QVQLQPGAELVKPGASVKVSKASGYTF TSYWMHWVKQRPQGQGLEWIGRIHPSDS TNYNQFKGKATLIVDKSSSTAYMQLSSLT SEDSAVYYCATGFSFWGQGLVTVSA	271	HCDR2	HPSDSD	323	HCDR2	RI- HPSDSDTNYNQFKG	374
				HCDR3	GFSF	324	HCDR3	GFSF	324
				HCDR1	GYTFTSY	322	HCDR1	SYWMH	373
				HCDR2	HPSDSD	323	HCDR2	RI- HPSDSDTNYNQFKG	374
604	VL	DVMTQTPLTSLVTIGQPASICKSSQSLY SDGKTYLWLLQRPGESPKLLIYLVSKLDS GVPDRFTGSGGTDFTLKISRVEAEDLG YCLQTTSFPYTFGGGKLDIK	272	HCDR3	GFSF	324	HCDR3	GFSF	324
				LCDR1	KSSQSLYSDGK- TYLN	325	LCDR1	KSSQSLYSDGKTYLN	325
				LCDR2	LVSKLDS	304	LCDR2	LVSKLDS	304
				LCDR3	LQTTSFPYT	326	LCDR3	LQTTSFPYT	326
604	VH	QVQLQPGAELVKPGASVKVSKASGYNF INYYMHVVKQRPQGQGLEWIGRIHPSDST NYNQFKGKATLIVDKSSSTAYMQLSSLT EDSAVYYCASPISTLYWGQGTLLTVSS	274	HCDR1	GYNFY	327	HCDR1	NYWMH	375
				HCDR2	HPSDSY	328	HCDR2	RIHPSDSTNYNQFKG	376
				HCDR3	PISTLY	329	HCDR3	PISTLY	329
				LCDR1	KSSQSLDSDGK- TYLN	330	LCDR1	KSSQSLDSDGKTYLN	330
607	VL	DVMTQTPLTSLVTIGQPASICKSSQSLD SDGKTYLWLLQRPGESPKLLIYLVSKLDS GVPDRFTGSGGTDFTLKISRVEAEDLG YCLQATHFPQTGGGKLEIK	275	LCDR2	LVSKLDS	304	LCDR2	LVSKLDS	304
				LCDR3	LQATHFPQT	331	LCDR3	LQATHFPQT	331
				HCDR1	DYTFITY	332	HCDR1	TYWMH	377
				HCDR1	DYTFITY	332	HCDR1	TYWMH	377

613		TTYWMHWVKQRPQGGLDWIGRIHPSDSD TNYNQNFKGKATLTVDKSSSTAYMHLSSLT SEDSAVYYCATGFSFWGQGLVTVSA		HCDR2	HPSDSD	323	HCDR2	RI- HPSDSDTNYNQNFKG	374
	VH	QVQVQLPGAELVKPGASVKSCASGYTF TSYWMHWVKKRPQGQGLEWIGRIHPSDSD TNYNQNFKGKATLTVDKSSSTAYMHLSSLT SEDSAVYYCATGFSFWGQGLTVSA	277	HCDR3	GFSF	324	HCDR3	GFSF	324
				HCDR1	GYTFTSY	322	HCDR1	SYWMH	373
				HCDR2	HPSDSD	323	HCDR2	RI- HPSDSDTNYNQNFKG	374
				HCDR3	GFSF	324	HCDR3	GFSF	324
614	VL	DVVMTQTPLTSLVTIGQPASICKSSQSLLY SDGKTYLNLWLLQRPGESPELLIYLVS KMDS GVPDFRHGHGSGTAFTMKISRMGGGGLG NYYCLPRTSFPYTFGGGKLEIK	278	LCDR1	KSSQSLLYSDGK- TYLN	325	LCDR1	KSSQSLLYSDGKTYLN	325
				LCDR2	LVSKMDS	333	LCDR2	LVSKMDS	333
				LCDR3	LPRTSFPYT	334	LCDR3	LPRTSFPYT	334
	VH	QVQLQLPGAELVKPGASVKSCASGYTF TSYWMHWVKQRPQGQGLEWIGRIHPSDSD TNYNQNFKGKATLTVDKSSNTAYMQLSSL TSEDSAVYYCATGFSFWGQGLVTVSA	279	HCDR1	GYTFTSY	322	HCDR1	SYWMH	373
				HCDR2	HPSDSD	323	HCDR2	RI- HPSDSDTNYNQNFKG	374
616	VL	DVVMTP TSLHLLVTIGQPGFLFCKSSQNLL YNEGKTYLKWLLPEPGAFAFSKVL IYLVFKMG FGVPDRFHGHGSGTDFPMKISRMGGGGL GGYLCLPSTPPPYTFGGGKLEIK	280	HCDR3	GFSF	324	HCDR3	GFSF	324
				LCDR1	KSSQNLLYNEGK- TYLK	335	LCDR1	KSSQNLLYNEGKTYLK	335
				LCDR2	LVFKMGF	336	LCDR2	LVFKMGF	336
				LCDR3	LPSTPFPYT	337	LCDR3	LPSTPFPYT	337
	VH	QIHLVQSGPELKKPGETVRISCKASGYTFT TYGMSWVKQAPGKALKWMGWINTYSGVP TYADDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKN EDTATYFCTREGSTMVTRYYYFDYWGGQTT LTVSS	281	HCDR1	GYTFTTY	338	HCDR1	TYGMS	378
				HCDR2	NTYSGV	339	HCDR2	WINTYSGVPTYADD- FKG	379
	VL	DIVMTQAAPSPVPVTPGESVSISCRSSKSLL	282	HCDR3	EGSTMVTRYYYFDY	340	HCDR3	EGSTMVTRYYYFDY	340
				LCDR1	RSSKSLLHSGNGNT	341	LCDR1	RSSKSLLHSGNGNTLY	341





2610	VH	GVSDRFGSGSGTDFTLTLEISRVKAEDVGV YYCQQLVEYPYTFGGGKLEIK	294	LCDR2	VWSTRAS	353	LCDR2	VWSTRAS	353
				LCDR3	QQLVEYPYT	354	LCDR3	QQLVEYPYT	354
				HCDR1	GYSFSSY	355	HCDR1	SYMMH	380
				HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTTNCNQKFKG	381
				HCDR3	FVY		HCDR3	FVY	
2710	VL	DIMITQDELSNPVTSGDSVSISCRSSKSLLY KDGTKYLNWFLQRPQGQSPQLLIYVWSTRAS GVSDRFGSGSGTDFTLTLEISRVKAEDVGV YYCQQLVEYPYTFGGGKLEIK	292	LCDR1	RSSKSLLYKDGK- TYLN	352	LCDR1	RSSKSLLYKDGKTYLN	352
				LCDR2	VWSTRAS	353	LCDR2	VWSTRAS	353
				LCDR3	QQLVEYPYT	354	LCDR3	QQLVEYPYT	354
				HCDR1	GYSFSSY	356	HCDR1	SYMMH	380
				HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTTNCNQKFKG	381
2810	VH	DIMITQDELSNPVTSGDSVSISCRSSKSLLY KDGTKYLNWFLQRPQGQSPQLLIYVWSTRAS GVSDRFGSGSGTDFTLTLEISRVKAEDVGV YYCQQLVEYPYTFGGGKLEIK	292	LCDR1	RSSKSLLYKDGK- TYLN	352	LCDR1	RSSKSLLYKDGKTYLN	352
				LCDR2	VWSTRAS	353	LCDR2	VWSTRAS	353
				LCDR3	QQLVEYPYT	354	LCDR3	QQLVEYPYT	354
				HCDR1	GYSFSSY	355	HCDR1	SYMMH	380
				HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTTNCNQKFKG	382
2910	VL	DIMITQDELSNPVTSGDSVSISCRSSKSLLY KDGTKYLNWFLQRPQGQSPQLLIYVWSTRAS GVSDRFGSGSGTDFTLTLEISRVKAEDVGV YYCQQLVEYPYTFGGGKLEIK	292	LCDR1	RSSKSLLYKDGK- TYLN	352	LCDR1	RSSKSLLYKDGKTYLN	352
				LCDR2	VWSTRAS	353	LCDR2	VWSTRAS	353
				LCDR3	QQLVEYPYT	354	LCDR3	QQLVEYPYT	354
				HCDR1	GYSFSSY	355	HCDR1	SYMMH	380
				HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTTNCNQKFKG	382

		YYCQQLVEYPYTFGGGKLEIK		LCDR3	QQLVEYPYT	354	LCDR3	QQLVEYPYT	354
2910	VH	QVQLHQPGLTSLVKPGASVKLSCKASGYTF	297	HCDR1	GYTFSSY	356	HCDR1	SYMH	380
		SSYYMHWVKQRPQGQGLEWIGTIHPSDSTT		HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTTNYNQKFKG	382
		NYNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMQLNSLT		HCDR3	FVY		HCDR3	FVY	
		FEDSAVYYCANFVWVGQGSTVTSS							
	VL	DIVITQDELSNPVTSGDSVSISCRSSKSLLY	292	LCDR1	RSSKSLLYKDGGK-TYLN	352	LCDR1	RSSKSLLYKDGGKTYLN	352
		KDGKTYLNNWFLQRPQGQSPQLLIYVSTRAS		LCDR2	VVSTRAS	353	LCDR2	VVSTRAS	353
		GVSDRFSGSGSGTDFTLEISRVAEDVGV		LCDR3	QQLVEYPYT	354	LCDR3	QQLVEYPYT	354
		YYCQQLVEYPYTFGGGKLEIK							
1409	VH	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTF	298	HCDR1	GFTFNTY	357	HCDR1	TYAMH	383
		NTYAMHWVVRQAPGKGLEWVARIRSKSSN		HCDR2	RSKSSNYA	358	HCDR2	RIRSKSSNYATY-YADSVKD	384
		YATYYADSVKDRFTISRDDSQSMLYLQMN							
		NLKTEDTAMYYCVRELRLRYAMDYWGQG TSVTVSS		HCDR3	ELRLRYAMDY	359	HCDR3	ELRLRYAMDY	359
	VL	DILMTQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLLYT	299	LCDR1	KSS-QSLLYTNGKTYLN	360	LCDR1	KSSQSLLYTNGKTYLN	360
		NGKTYLNNWLLQRPQGQSPKRLIYLVSKLD SG		LCDR2	LVSKLDS	304	LCDR2	LVSKLDS	304
		VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYY		LCDR3	LQSTHFPLT	361	LCDR3	LQSTHFPLT	361
		CLQSTHFPLTFGAGTKLELK							

**Tabela 2.** Sequências de nucleotídeos das regiões variáveis da cadeia pesada (VHs) e das regiões variáveis da cadeia leve (VL) dos anticorpos anti-CD138 exemplificadores

Anticorpo	Cadeia	Sequência de Nucleotídeos	SEQ ID NO
CD001	VH	GAAGTACAGTTGCAGCAATCTGGGCTGAGCTGGTGAAGCCCGGTGCTTCCGTGAAAAATTTCTGCGAAA CTTCAGGATTCTCATTTACTGCACATCATATGCACCTGGTAAACAAATCTCCAGAGAAATCACTCGAATGGA TAGGCGAGATTGATCCAAATACCGGGTCCACCACATACAATCAGAAAAATTTCCGCGCTAAGGCCACCCCTGAC TGTGATAAAAAGTTCTAACACTACATACATGCAGCTTAATCCCTTACATTCGAAGACAGTGCAGTGTACTA CTGTTACTCTAACTGGTTTCCATATTGGGACAGGGAACACTGGTAACCGTTTCCGCT	385
	VL	GACGTAGTTATGACTCAGACACCACTTACACTCTCTGCTACTATCGGACAACCCAGCCTCAATCTATTGCAA GTCTCACAATCTTTGCTTGATGGCGACGGGAAGACCTATCTCAATTGGCTTCTCCAACGACCTGGGCAAA GCCCCAAGAGACTCATATATCTGTTTCCAAGCTGGACAGTGGGTGCCAGATAGATTTACTGGTCAAG TAGTGGTACTGACTTTACTTTGAAAAATATCAAGAGTAGAGGCTGAGGACCTCGGAGTCTATTACTGCTGGC AAGGAACCCATTTCCCGCCGACCTTCGGAGGAGGACAAAAATTTGAAAAATAAA	386
CD002	VH	CAAGTGCAACTTCAGCAACCCGGCGCCGAGCTTGTGAAGCCTGGTGCCCTCCGTTAAACTTTCTTGCAAGG CATCCGGTTTCTCATTTACCTACTGGATGAACCTGGATCAAAACAAGACCTGGACGTGGTCTGGAGTGG ATTGGCGGATTCAACCCCTCAGACTCCGCAACCCAATACAATCAGAAATTCAAAAACAAGGCCACCTTGAC CGTTGATAAAAAGCAGTTCTACCGCTTATATCAACTGTCTCTGACCTCAGAAGACTCCGCAGTGTATTA CTGCGCTCGCTCTACTGAGGGTGCCCATTTGGGGTCAGGGAACATTGGTGACTGTTAGTGCT	387
	VL	GATGTTGTTATGACCCAACTCCCCTGACACTTTCTGTAAACAATAGTCAAGCTGCCCTCTATCTCATGCAA GTCTCACAGAGTCTGCTGCACTCTGATGGGAAGACTTATTTGAACCTGTTGCTCCAGCGCCCCGGACAG TCTCCTAAACGCCCTGATTTATTTGGTGAGCAAGTTGGACAGTGGCGTACCAGACCCGATTACCCGGATCTG GCTCCGGGACAGACTTTACTTTGAAAAATAAGTCGTGTCGAGGCTGAGGATCTTTGGCGTGTACTACTGCTG GCAGGGACACACTTCCCCCAGACCTTTGGAGGTGGAACCTAAGCTCGAAATCAAA	388
CD003	VH	AAGTACAGCTTCAGCAGCCAGGAGCAGAACTTGTTAAGCCCCGGTGCTTCTGTGAAGCTGTCTGTAAAGC TAGTGGTTACACTTTCAC TAGCTTTTGATGCACCTGGGTGAACAGAGGCCAGGACAAGGCTTGGAGTGG ATTGGAGAGATATACCCTAGCAGCGGTGTGACCAACTACAATGAAAGATTTAAGAATAAAGCCACCCCTGAC	389

CD004		AGTTGATAAATCCTCACGGACAGCATACATGCAACTCTCATCTCTGACATCCGAGGACAGCGCCGTCTATT TTTGTACCCCAAACATACTACGACGGCTTGTA CTGGGGCAGGGGACTTTGGTCACAGTGTCCGCT	
	VL	GATGTGTAATGACTCAAACACCACCTTACACTCAGTGTAACATATCGGCCAACCTGCCAGCATCTCCTGCAA ATCCAGTCATAGCTTGTGTATACCAATGGCAGACCTATCTCAACTGGCTTCTCCAGAGGCCAGGACAGT CTCCAAAAAGACTTATATATTTGGTGTCTAACTTGGACTCTGGTGTGCCGATAGATTTTCAGGGTCTGGG TCTGGCACCGGATTTTACATTGAAAATATCCAGGGTGAAGCCGAAGACCTTGGAATATACTACTGTCTCCA ATCAACCCATTTTCTCGCACATTCGGCGCGGCACATAAACTCGAAATAAAG	390
	VH	CAGGTACAGCTCCAGCAACCCAGGGGCAGAGTTGGTAAAGCCCGGAGCCAGTGTCAGCTCTCATGCAAG GCTCCGGCTTCAGTTTCACCAGATACTGGATGAATTGGTTAAACAGCGCCCGAGGACGAGGGCTTGAAT GGATAGGTAGGATTTCATCCCTCAGACTCAGCAAGTCAGTACAATCAGAAGTTTAAGTCCAAAGCAACACTG ACAGTAGACAAAAGCAGCAGCACAGCTTACATTGAGTTGAGTAGCTTGACATCAGAGGATAGCGCAGTTTA TTATTGTGGCCGTAGTACAGAAAGGGGCTTATTGGGGCAAGGAACACTTGTACAGTGAGTGCA	391
CD005	VL	GATGTTGTTATGACCCAAACTCCCTGACACTTCTGTAACAATAGGTGAGCCTGCCCTCTATCTCATGCAA GTCCTCACAGAGTCTGCTGCACTCTGATGGGAAGACTTATTTGAAGTGGTTCAGCGCCCGGACAG TCTCCTAAACGCCTGATTTATTGGTGAGCAAGTTGGACAGTGGCGTACCAGACCGATTACCCGGATCTG GCTCCGGGACAGACTTTACTTTGAAAATAAGTCGTGTCGAGGCTGAGGATCTTGGCGTGTACTACTGCTG GCAGGGGACACACTTCCCCCAGACCTTTGGAGGTGGAACATAAGCTCGAAATCAAA	388
	VH	CAAGTTCAATTGCAGCAGCCTGGTGTGAGCTGGTGAAGCCAGGTGCAAGTGTTAACTTTCATGCAAGG CAAGCGGATTCCTTCATCACTTATTGGATGAATTGGATCAAAACAACGTCTGGCGGGGCTGGAGTG GATTGGTCGCATACACCCCATCTGACTCCGTACCCCAATATGACCAGAAATTCAAAACCAAAAGCAACCCCTCA CTGTGGATAAAAGCAGCAGCACCGCATACATACAACTCAGCTCCCTCAGTCCGAGGACTCTGCCGTTTA CTATTGCGCACGAAAGCACTGAAGGGGCTCATTGGGGTCCAGGAACATTGGTAACAGTCAGCGCA	392
	VL	GATGTGTAATGACTCAAACACCACCTTACACTCAGTGTAACATATCGGCCAACCTGCCAGCATCTCCTGCAA ATCCAGTCATAGCTTGTGTATACCAATGGCAGACCTATCTCAACTGGCTTCTCCAGAGGCCAGGACAGT CTCCAAAAAGACTTATATATTTGGTGTCTAACTTGGACTCTGGTGTGCCGATAGATTTTCAGGGTCTGGG TCTGGCACCGGATTTTACATTGAAAATATCCAGGGTGAAGCCGAAGACCTTGGAATATACTACTGTCTCCA ATCAACCCATTTTCTCGCACATTCGGCGCGGCACATAAACTCGAAATAAAG	390

CD006	VH	GAAATACAGCTTCAGCAGTCAGGCACCTGAACCTGGTGAAACCCGGTGCTTCAGTGAAGATTTCCTGTGAAGACAGTGGTTACAGTTTCACTGATTACAACATGAAC TGGGTGAACAATCCACGGAAAAAGTCTCGAATGGATAGGTAATATAAACCCCTTATTACGGAAGCACCCGGCTACACTCAGAAATTTGAAGGTAAGGCTACTTTTGACCGTGATAAATCTTCTAGTACAGCATATATGCAGCTTAAC TCACTTACTTCTGAGGACAGCGCCTTG TACTACTCTGCGCTCGTGAAGGGCATGACTACTACGCTATGGACTACTGGGTC AAGGCACATCTGTACAGTCAGC TCA	393
	VL	GATGTTGTATGACCCAACTCCCCTGACACTTTCTGTAAACAATAGT CAGCCTGCCCTCTATCTCATGCAAGTCTCACAGAGTCTGCTGCACTCTGATGGGAAGACTTATTTGAAC TGGTTGCTCCAGCGCCCCGGACAGTCTCCTAAACGCCCTGATTTATTTGGTGAGCAAGTTGGACAGTGGCGTACCAGACCGGATTCAACCGGATCTGCTCCGGGACAGACTTTACTTTGAAAATAAGTCGTGTCGAGGCTGAGGATCTTTGGCGTGTACTACTGCTG GCAGGGACACACTTCCCCCAGACCTTTGGAGGTGGAAC TAAAGCTCGAAATCAAA	388
602	VH	CAGGTCCAAC TTCAGCTGCCCGGAGCTGAAC TGGTAAACCCGGTGCTTCCGTTAAGGTGCTTGCAAAAGCATCAGGCTACACATTTACTAGCTACTGGATGCAC TGGTAAAGCAACGTCCAGGT CAGGGCCTTGAATGATC GGTGATACATCCTTCAGACTCAGATACCAATTACAATCAAACTTTAAGGGTAAGCTACTTTTGATGTGATAAGTCTTCTCAACTGCATACATGCAGTTGCTTCTCTTACATCCGAGGACAGTGCAGTGTATTA CTGCGCTACAGGTTTCTCTTTTGGGGACAGGGAACCCCTCGTAAACCGTGAGTGCC	394
603	VH	CAGGTACAAGTGCAGGTGCCAGGAGCTGAGTTGGTCAAGCCAGGCGCTAGTGTGAAAAGTCTCATGTAAAGGCCAGCGGCTATACTTTCACTAGTTACTGGATGCAC TGGATGAAGAAAGAGACCCGGACAGGGGCTCGAATGGATAGGGCGAATCCACCCATCTGACAGCGATACAAAATTACAACCAGAACTTTAAGGAAAAGGCAACACTTACAGTTGATAAGTCTAGCAGCACAGCATACATGCAGCTTAGTTCACTCACATCAGAAAGATTCCGCTGTCTATTTTGTGCTACTGGTTTCAGCTTTTGGGGTCAGGGAACTCTCGTAACTGTGTCGGCA	395
604	VL	GATGTCGTTATGACCCAGACTCCATTGACTCTGTCTGTCAACCATAGGACAACCCGCATCTATCTCCTGCAAATCATCACAGAGCTTGCTGTATTCTGACGGAAAGACATATTTGAAC TGGCTGCTCCAACGGCCTGGGGAGTCCCCTAAACTCCTTATCTATCTCGTTTCTAAACTTGACAGTGGCGTCCCTGATCGTTTTACCGGCTCCGGGTCTGGCACTGATTTTACACTCAAGATCAGCCGGTGG AAGCAGAGGATTTGGGTGTCTACTATTGTCTTCAGACCACTTCCTTCCCATATACCTTCGGCGGCGGAAC TAAATTGGAAATCAAA	396
	VH	CAAGTCCAGTTGCAGCAGCCCGGTGCTGAGCTTGTCAAACCCGGCGCCTCAGTTAAAGTCTCATGCAAGG	397

		CTTCTGGCTATAACTTTATAAATTACTGGATGCACCTGGGTCAAACAGCGACAGGACAGGGCCTCGAATG GATTGGTAGAATACACCCATCAGATAGTTACACTAATTACAATCAGAAAGTTTAAAGGTAAAGGCAACACTGAC TGTGGACAAAAGCAGCTCAACTGCCATACATGCAGCTCAGTTCTCTCACCTCCGAGGATAGTGTGTACT ATTGTGCCAGTCCCATATCCACTCTTTATTGGGGCAGGGCACCCACTTGACCGTATCCTCA	
	VL	GATGTCGTGATGACTCAAACCTCCATTGACTCTGAGCGTCACTATTGGGCAACCTGCTAGTATATCATGCAA GTCCTCTCAGTCTCTGTTGGACTCCGACGGGAAGACTTATCTCAACTGGTTGCTGCAACGTCCTGGTGAG AGCCCCAAGCTCCTTATATACCTGGTATCAAACTGGATTCTGGGTTCCAGACCCTTTCACCTGGGAGCG GGAGCGGCACAGACTTTACCCCTCAAGATTTACGGGTAGAAGCTGAAGACCTGGGAGTGATTACTGCCT TCAAGCCACACATTTCCCTCAAACATTTGGGGTGGTACTAAGCTGGAATTAAG	398
607	VH	CAAGTTCAGTTGCAGCTTCCTGGAGCTGAGTTGGTTCGGCCAGGTACATCAGTTAAAGTAAGCTGCAAAG CAAGCGACTACACCTTCACCACATATTGGATGCACCTGGGTCAAACAGCGGCTGGACAGGGGCTGGACT GGATCGGGAGGATACATCCTAGCGATTCTGATACTAACTACAAATCAGAAATTTCAAAGGTAAAGCCACACTC ACTGTGGACAAATCCTCTTCAACCGCTTACATGCACCTTGTCATCCTTGACATCCGAGGACTCAGCAGTTTA TTACTGCGCTACCGGTTTCAGCTTTTGGGACAGGGTACTTTGGTGACAGTGAGCGCC	399
613	VH	CAGGTTCAAGTGCAACTCCCCTGGTGCCGAACCTTGTAAGCCCGAGCCAGTGTGAAGGTTAGCTGTAAG GCCTCTGGGTACACATTTACTTCTACTGGATGCACCTGGGTAAAAAAGCGGCCAGGACAGGGACTCGAAT GGATAGGACGTATTCACCCCTTCGACTCTGACACAAACTACACCCAAAATTTCAAAGGTAAAGCCACTCTC ACCGTAGACAAATCATCATCAACCGCATACATGCTCTCTCATCCCTGACATCAGAAAGACAGTGCTGTTTA TTATTGCGCTACAGGGTTTAGTTTTTGGGGCCAAGGAACCTTGATTACCGTGTCGCA	400
	VL	GACGTGGTGATGACTCAGACACCTCTGACCCCTGTCTGTAACCATTTGGCCAGCCAGCCAGTATTAGTTGTA AATCATCTCAAAGTCTCCTCTACTCAGACGGCAAGACCTATTTGAACTGGTTGCTCCAGCGGCCAGCGGA ATCACCCGAGCTGCTCATTACTTTAGTGGTCTCCAAGATGGATTCCGGTGTGCCAGATAGATTTTCATGGTCACG GAAGTGGGACAGCCTTCACAATGAAGATTTCCCGGATGGCGGCGTGGATTGGAAACTATTACTGTCT CCCTCGTACCTCCTTCCCTTACACTTTCGGTGGTGACAAAACCTCGAGATAAAA	401
614	VH	CAAGTGCAAGTTGCAGCTCCCGGTGCCGAACCTCGTAAACCCGGCGCAAGCGTGAAAGTTTCCTGTAAG GCATCCGGCTATACATTCACATCATATTGGATGCATTTGGTCAACACAGCGTCTCTGGCAGGGTCTTGAAT GGATTGGCGGATACATCCATCTGACAGTGATACCAACTACAATCAAAATTTTAAAGGGAAGGCCACCCTC	402

		ACAGTTGACAAGTCTAGTAATACAGCCTACATGCAGCTTTCTAGCCTGACTAGCGAGGATTCTGCTGTTTA CTACTGTGCAACCGGATTGAGTTTTTGGGGACAAGGAACTTTGGTGACAGTATCCGCC	
	VL	GACGTGGTGATGACCCCAACATCACCTTCATTTGCTTGTACTATAGGGCAACCCGGCTTTTGTCTGTAA AAGTTCACAGAAATCTCCTCTACAATGAAGGAAAAACATACTTGAAGTGGCTTTTGCCTGAGCCAGGTGCTT TCTCCAAGGTACTTATATACCTTGCTTCAAGATGGGATTTGGGTTCCCTGATCGCTTCCACGGCCACGGA TCTGGCACCGACTTCCCTATGAAAAAAGCCGAATGGAGGGGGCGGCTTGGGGGCTACCTTTGCGCTT CCCTCTACCCCTTTCTTATACCTTCGGCGGGGTACTAAACTTGAAATAAAA	403
616	VH	CAGATCCACTTGGTACAGTCTGGACCTGAGCTGAAGAACCTGGAGAGACAGTCAGGATCTCCTGCAAGG CTTCTGGGTATACCTTCACAACCTATGGAATGAGCTGGTGAAGCAGGCTCCAGGAAAGGCTTTTAAAGTG GATGGCTGGATAAACACCTACTCTGGAGTGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGTTTGCCTTC TCTTTGGAACCTCTGCCAGCACTGCCCTATTTGCAGATCAACAACCTCAAAAATGAGGACACGGCTACATA TTTCTGTACAAGAGAGGGATCTACTATGGTTACGAGGTACTACTTTGACTACTGGGGCCAAAGGCACCACTC TCACAGTCTCCTCA	404
	VL	GACATTGTTATGACCCCAAGCCGCCCAAGCGTACCAGTTACTCCTGGCGAGAGTGCTCCATTAGTTGTC GGTCTTCAAAAAGTTTGCTCCACTCCAATGGGAATACTTACCTTTATTGGTTCCCTTACGCGTCTGTCAAT CTCCACAGCTGCTGATTTATCGAATGAGTAACCTGGCCTCAGGAGTCCCTGATCGCTTCAGTGGTTCAGG GTCCGGTACTGCCTTTACACTTAGGATCTCCAGGGTAGAAGCCGAGGATGTAGGCGTCTACCAATTGTATG CAACATCTCGAATCACCCCTATACTTTCCGGTGGAGGTACAAAACTCGAAATAAAA	405
617	VH	CAAGTACAACTGCAACTCCCAGGCGCCGAGTTGGTTAAACCTGGCGCTTCAAGTGAAGGTATCCTGCAAAAG CATCTGCCATACACTTTCACATCTTACTGGATGCACCTGGGTAAACACAGCACCCAGGGCAGGGACTTGAATG GATTGGACGCATTATCCTTCGGATAGCGACACTAACTATAACCAAAATTTTAAGGGGAAGGCCACCTTGA CTGTGGATAAATCTAGCAACACAGCCTACATGCAACTCAGTTCACTGACTTCTGAGGATTCTGCCGTTTATT ATTGTGCCACAGGCTTCTCCTTCTGGGGCAAGGAACCTTGGTGACCGTGTACAGCT	406
	VL	GACATAGTAATGACTCAAAGCCACAAATTCATGTCCACCAGTGTGGTGACCCGCTATCAATCACTTGCAA GGCCAGTCAGGACGTATCCACAACAGTTGCATGGTATCAGCAAAAAGCCAGGACAAATCACCCAACTTCTG ATTTACAGTGCCAGTTATCGATACACTGGGTTCCCGACAGATTACAGAGATCAGGCAGCGGAAGTATTT TACCTTCACCATTAGCTCAGTGCAAGCCGAAGATCTGGCCGTGTATTATTGTCAACAGCACTATAGTACCA	407

619		GGCCACCTTCGGCGGGGAACATAAATTGGAAATAAAG	
	VH	CAGATCCAGTTGGTACAGTCTGGACCTGAGCTGAAGAACCCCTGGAGAGACAGTCAAGATCTCCTGCAAGG CTTCTGGGTATACCTTCACAAACCTATGGAATGAGCTGGGTGAACAGGCTCCAGGAAAGGTTTAAAGTG GATGGCTGGATAAACACCTACTCTGAGTGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGACGGTTTGCCTTC TCTTTGGAAACCTCTGCCAGCACTGCCTATTTGCAGATCAACAACCTCAAAAATGAGGACACGGGTACATA TTTCTGTGCAAGAGAGGGGATCTACTATGGTTACGAGGTACTACTTTGACTACTGGGGCCAAAGGCACCCACT CTCACAGTCTCCTCA	408
623	VL	GATATTGTGATGACCCCAAGCTGCCCCCTCCGTCCCCGTCAACCCGGTGAGTCCGTGTCTATAAGCTGTC GTAGTTCCAAGAGCTTGCTTCACTCAAATGGCAATACATACCTTTATTGGTTCTGCAACGCCCGGCCAG AGCCACAGGTGTTGATTTATCGTATGTCAAACCTGGCCTCCGGCGTTCCCGACAGGTTTTCCGGCAGTG GAAGCGGACCGCATTTACACTGCGAATATCTCGTGTGAGGCAGAAGACGTTGGAGTCTATTACTGTAT GCAACACCTCGAAAGCCCATACACTTTCGGCGGTGGACTAAGCTGGAATTAAA	409
	VH	CAGATCCAGTTGGTTCAGTCTGGACCTGAGCTGAAGAACCCCTGGAGAGACAGTCAAGATCTCCTGCAAGG CTTCTGGGTATACCTTCACAAACCTATGGAATGAGCTGGGTGAACAGGCTCCAGGAAAGGTTTAAAGTG GATGGCTGGATAAACACCTACTCTGAGTGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGACGGTTTGCCTTC TCTTTGGAAACCTCTGCCAGCACTGCCTATTTGCAGATCAACAACCTCAAAAATGAGGACACGGGTACGTT TTTCTGTGCAAGAGAGGGGATCTACTATGGTTACGAGGTACTACTTTGACTACTGGGGCCAAAGGCACCCACT CTCACAGTCTCCTCA	410
624	VL	GATATTGTGATGACCCAGGCAGCCCCCAGTGTCCCCGTGACTCCTGGAGAAAGTGTTAGTATTAGCTGTC GATCAAGTAAATCACTTCTTCATAGTAACGGAAATACTTACTTGTATTGGTTCTCCAAAGGCCAGGCCAGT CTCCACAGTTGCTCATCTATCGCATGAGTAATCTTGCTTCAGGTGTGCCTGATCGCTTCAGTGGCAGTGGA TCAGGTACTGCTTTCACACTCCGTATAAGTAGGGTGAAGCCGAGGATGTGCGGTCTACTATTGTATGCA GCACCTGGAGTATCCCTCAACATTTGGTGGGGGACAAAACCTGGAGATTAAAG	411
	VH	CAAGTCCAGGTGCAACTGCCTGGCGCCGAACCTGTGAAACCCCGGAGCCCTCCGTTAAGGTCTCCTGCAAG GCTAGTGGCTATACCTTTACATCTTATTGGATGCATGGGTGAAACCGCCAGGCCAGGCCCTCGAAT GGATCGGCCGCATCCACCCATCTGATAGCGACACTAACTATAACCAAGAACCTTTAAAGGCAAGGCTACTCT GACCGTTGATAAAAGCAGTTCACACTGCCTACATGCAACTGACATCCCTTACCAGTGAGGATTCGCCCGTGT	412

		ACTACTGCTCCACAGGGTTCTCCTTCTGGGGCCAGGGACCCCTTGTTACCGTGTCCGCA	
	VL	GATGTCGTTATGACCCAGACTCCATTGACTCTGTCTGTCACCATAGGACAACCCCGCATCTATCTCTGCAA ATCATCACAGAGCTTGCTGTATTCTGACGGAAAGACATAATTTGAACCTGGCTGCTCCAACGGCTGGGAG TCCCCTAAACTCCTTATCTATCTCGTTTCTAAACTTGACAGTGCGCTCCCTGATCGTTTTACCGGCTCCGG GTCTGGCACTGATTTTACACTCAAGATCAGCCGGTGAAGCAGAGGATTTGGGTGCTACTATTGTCTTC AGACCATTACTTCCCATATACCTTCGGCGGCGGAACTAAATTGGAATCAAA	413
1610	VH	CAAGTTCAGTTGCACCAACCTGGTACAAAGCCTCGTTAAGCCCGGTGCGAGTGTCAAACCTTAGCTGCAAAAG CATCTGGTTACAATTTTCCAGTTATTACATGCACTGGGTTAAACAGCGGCCCGCCAAAGACTGGAGTG GATCGGAACCATCCACCCCTCAGACTCAACTACGAACTGCAATCAGAAGTTCAAAGGGGAAGGCCACGCTT ACCGTGGACAAGTCAAGTAGGACTGCTTACATGCAACTCAATAGCTTGACATTGAGGATTCGCGGGTCTA TTATTGTGCGAATTTCTGCTATTGGGGACAAGGTACCGGTGACGGTCTCCAGC	414
	VL	GACATTGTTATTACGCAAGACGAGCTGTCAAACCCCTGTTACGAGTGGTGATTCTGTATCCATATCCTGTCTG CTCCTCAAAAAGTCTGTTGTACAAGGATGGA AAAACTTATCTGAACCTGGTTCTGCAACGGCCAGGCCAAT CTCCTCAATTGCTTATACGTCGTTTCAACGAGAGCCTCAGGAGTGTCTGACAGATTTTCCGGCTCCGGC TCTGGGACCGATTTTACTCTCGAAATCAGCCGGGTTAAGGCCGAAAGACGTTGGTGTATTATTGCCAACA GCTCGTAGAGTACCCATATACATTCCGGCGGGGCACAAAACTCGAAATAAAG	415
2510	VH	CAAGTTCAGTTGCACCAACCTGGTACAAGCCTCGTTAAGCCCGGTGCGAGTGTCAAACCTTAGCTGCAAAAG CATCTGGTTACAATTTTCCAGTTATTACATGCACTGGGTTAAACAGCGGCCCGCCAAAGACTGGAGTG GATCGGAACCATCCACCCCTCAGACTCAACTACGAACTACAATCAGAAGTTCAAAGGGGAAGGCCACGCTT ACCGTGGACAAGTCAAGTAGGACTGCTTACATGCAACTCAATAGCTTGACATTGAGGATTCGCGGGTCTA TTATTGTGCGAATTTCTGCTATTGGGGACAAGGTACCGGTGACGGTCTCCAGC	416
	VL	GACATTGTTATTACGCAAGACGAGCTGTCAAACCCCTGTTACGAGTGGTGATTCTGTATCCATATCCTGTCTG CTCCTCAAAAAGTCTGTTGTACAAGGATGGA AAAACTTATCTGAACCTGGTTCTGCAACGGCCAGGCCAAT CTCCTCAATTGCTTATACGTCGTTTCAACGAGAGCCTCAGGAGTGTCTGACAGATTTTCCGGCTCCGGC TCTGGGACCGATTTTACTCTCGAAATCAGCCGGGTTAAGGCCGAAAGACGTTGGTGTATTATTGCCAACA GCTCGTAGAGTACCCATATACATTCCGGCGGGGCACAAAACTCGAAATAAAG	415
2610	VH	CAAGTTCAGTTGCACCAACCTGGTACAAGCCTCGTTAAGCCCGGTGCGAGTGTCAAACCTTAGCTGCAAAAG	417

		CATCTGGTTACAGCTTTTCCAGTTATTACATGCACTGGGTTAAACAGCGGCCCGCCAAAGGACTGGAGTG GATCGGAACCATCCACCCCTCAGACTCAACTACGAACTGCAATCAGAAAGTTCAAGGGGAAGGCCACGCTT ACCGTGGACAAGTCAAGTAGGACTGCTTACATGCAACTCAATAGCTTGACATTCGAGGATTCGCGGGTCTA TTATTGTGCGAATTTTCGTCTATTGGGGACAAGGTACACGGTGACGGTCTCCAGC	
	VL	GACATTGTTATTACGCAAGACGAGCTGTCAAACCCCTGTTACGAGTGGTGATTCTGTATCCATATCCTGTGCG CTCCTCAAAAAGTCTGTTGTACAAGGATGGA AAAA ACTTATCTGA ACTGGTTTCTGCAACGGCCAGGCCAAT CTCCTCAATTGCTTATACGTCGTTTCAACGAGAGCCTCAGGAGTGTCTGACAGATTTTCCGGCTCCGGC TCTGGGACCGATTTTACTCTCGAAATCAGCCGGGTTAAGGCCGAAACGTTGGTGTGATTATTGCCAACA GCTCGTAGAGTACCCATATACATTCGGCGGGGGGCACAAAACTCGAAATAAAG	415
2710	VH	CAAGTTCAGTTGCACCAACCTGGTACAAGCCTCGTTAAGCCCGGTGCGAGTGTCAAACCTTAGCTGCAAAAG CATCTGGTTACACCTTTTCCAGTTATTACATGCAC TGGTTAAACAGCGGCCCGCCAAAGGACTGGAGTG GATCGGAACCATCCACCCCTCAGACTCAACTACGAACTGCAATCAGAAAGTTC AAGGGGAAGGCCACGCTT ACCGTGGACAAGTCAAGTAGGACTGCTTACATGCAACTCAATAGCTTGACATTCGAGGATTCGCGGGTCTA TTATTGTGCGAATTTTCGTCTATTGGGGACAAGGTACACGGTGACGGTCTCCAGC	418
	VL	GACATTGTTATTACGCAAGACGAGCTGTCAAACCCCTGTTACGAGTGGTGATTCTGTATCCATATCCTGTGCG CTCCTCAAAAAGTCTGTTGTACAAGGATGGA AAAA ACTTATCTGA ACTGGTTTCTGCAACGGCCAGGCCAAT CTCCTCAATTGCTTATACGTCGTTTCAACGAGAGCCTCAGGAGTGTCTGACAGATTTTCCGGCTCCGGC TCTGGGACCGATTTTACTCTCGAAATCAGCCGGGTTAAGGCCGAAACGTTGGTGTGATTATTGCCAACA GCTCGTAGAGTACCCATATACATTCGGCGGGGGGCACAAAACTCGAAATAAAG	415
2810	VH	CAAGTTCAGTTGCACCAACCTGGTACAAGCCTCGTTAAGCCCGGTGCGAGTGTCAAACCTTAGCTGCAAAAG CATCTGGTTACAGCTTTTCCAGTTATTACATGCAC TGGTTAAACAGCGGCCCGCCAAAGGACTGGAGTG GATCGGAACCATCCACCCCTCAGACTCAACTACGAACTACAATCAGAAAGTTC AAGGGGAAGGCCACGCTT ACCGTGGACAAGTCAAGTAGGACTGCTTACATGCAACTCAATAGCTTGACATTCGAGGATTCGCGGGTCTA TTATTGTGCGAATTTTCGTCTATTGGGGACAAGGTACACGGTGACGGTCTCCAGC	419
	VL	GACATTGTTATTACGCAAGACGAGCTGTCAAACCCCTGTTACGAGTGGTGATTCTGTATCCATATCCTGTGCG CTCCTCAAAAAGTCTGTTGTACAAGGATGGA AAAA ACTTATCTGA ACTGGTTTCTGCAACGGCCAGGCCAAT CTCCTCAATTGCTTATACGTCGTTTCAACGAGAGCCTCAGGAGTGTCTGACAGATTTTCCGGCTCCGGC	415

		TCTGGACCGATTTTACTCTCGAAATCAGCCGGGTTAAGGCCGGAAGACGTTGGTGTATTATTGCCAACA GCTCGTAGAGTACCCATATACATTCCGGCGGGGCACAAAACTCGAAATAAAG	
2910	VH	CAAGTTCAGTTGCACCAACCTGGTACAAAGCCTCGTTAAGCCCGGTGCGAGTGTCAAACCTTAGCTGCAAAAG CATCTGGTTACACCTTTTCCAGTTATTACATGCACCTGGGTTAAACAGCGGCCCGCCAAAGACTGGAGTG GATCGGAACCATCCACCCCTCAGACTCAACTACGAACCTACAATCAGAAGTTCAAAGGGGAAGGCCACGCTT ACCGTGGACAAGTCAAGTAGGACTGCTTACATGCAACTCAATAGCTTGACATTCGAGGATTCGCGGGTCTA TTATTGTGCGAATTTCTGCTATTGGGGACAAGGTACCGGTGACGGTCTCCAGC	420
	VL	GACATTGTTATTACGCAAGACGAGCTGTCAAACCCCTGTTACGAGTGGTGAATTCGTATCCATATCCTGTGCG CTCCTCAAAAAGTCTGTTGTACAAGGATGGA AAAA AACTTATCTGAACCTGGTTTCTGCAACGGCCAGGCCAAT CTCCTCAATTGCTTATACGTCGTTTCAACGAGAGCCTCAGGAGTGTCTGACAGATTTTCCGGCTCCGGC TCTGGGACCGATTTTACTCTCGAAATCAGCCGGGTTAAGGCCGAAGACGTTGGTGTATTATTGCCAACA GCTCGTAGAGTACCCATATACATTCCGGCGGGGCACAAAACTCGAAATAAAG	415
1409	VH	GAAGTTC AATTGGTTGAGTCAGGGGGCGGTCTTGTTCAACCTAAAGGCTCCCTCAAGTTGTCTGTGCAG CCTCTGGATTTACGTTTAAACACTTATGCTATGCACTGGGTTTCGGCAAGCACCGGGGAAGGGCTCGAGTG GGTGGCCCGCATTAGATCAAAATCATCCAACCTATGCCACCTACTATGCCGATTCCGTGAAGGACAGATTCA CAATATCACGCGATGATAGCCAAAGTATGCTCTATTTGCAAAATGAATAATCTTAAACCCGAAGACACAGCTA TGTATTATTGTGTCAGAGAGTTGAGACTTAGGTATGCTATGGATTACTGGGGCCCAAGGTACTTCAGTGACC GTTTCATCC	421
	VL	GATATACTGATGACCCAAACTCCACTGACTCTGTCTGTCAACCATCGGTGAGCCCGCATCAATCAGTTGTAA ATCTAGTCAGTCCCTGCTGTATACTAACGGAAAGACTTATCTGAATTGGCTTTTGC AACGGCCCGGTCAAT CACCCAAAAGGCTTATATACCTGGTAAGCAAGTTGGACAGTGGAGTTCCGGATCGCTTCAGTGGCTCTGG TAGTGGGACAGATTTTACGCTCAAAATTAGTAGGGTGGAGGCCGAGGATCTTGGCGTCTATTATTGCCTCC AATCTACGCACCTTTCCACTCACGTTTGGGGCCGGAACCAAACTCGAACTTAAA	422

**Tabela 4** As sequências de aminoácidos da região variável da cadeia pesada (VH) e da região variável da cadeia leve (VL) do anticorpo B-B4 são fornecidas a seguir. As CDRs, definidas de acordo com o sistema de Kabat ou Chothia estão indicadas

Anti-corpo	Cadeia	Sequência de Aminoácidos	SEQ ID NO	Chothia CDR	SEQ ID NO	Kabat CDR	SEQ ID NO
BB4	VH	QVQLQQSGSELMMPGASVKISCK	423	HCDR1	425	NYWIE	431
		ATGYTFSNYWIEWVKQRPGHGLE		HCDR2		EILPGT-	
		WIGELPGTGRTIYNEKFKGKATFT				GRTIYNEKFKG	
		ADISSNTVQMQLSSLTSEDSAVVY		HCDR3		RDYYGNFYAMDY	
	VL	CARRDYGNFYAMDYWGQGTSTVTVSS	424		427		427
		DIQMTQSTSSLSASLGDRVTISCSA		LCDR1		SASQGINNYLN	
		SQGINNYLNWYQQKPDGTVLELLIY		LCDR2		YTSTLQS	
		YTSTLQSGVPSRFGSGSGTDYSL		LCDR3		QQYSKLPRT	
		TISNLEPEDIGTYYCQQYSKLPRTF	430		430		430
		GGGKLEIK					

**Tabela 5.** Sequências de nucleotídeos da região variável da cadeia pesada (VH) e da região variável da cadeia leve (VL) do anticorpo B-B4

Anticorpo	Cadeia	Sequência de Nucleotídeos	SEQ ID NO
BB4	VH	CAGGTTTCAGTTGCAGCAGTCTGGTCCGAATTGATGATGCCAGGAGCTTCCGTGAAGATAAGCTGTAA GGCCACAGGTTACACTTTTCAGTAACTATTGGATAGAAATGGGTAAAGCAAAGACCTGGTCACGGTTTGG AATGGATCGGGGAGATACTGCCTGGTACCGGCAGAACTATCTACAACGAGAAAATTTAAGGGTAAAGCC ACTTTTACAGCAGACATATCCAGTAATACAGTTCAAAATGCAGCTGTCACTCACCAGTGAAGATAGC GCCGTGATTACTGCGCCAGGCGGATTATTACGGCAACTTTTATTATGCTATGGATTACTGGGGCCAA GGTACTTCTGTAAGCTCC	433
	VL	GATATACAGATGACGCAGTCTACTTCTTCCCTCTCTGCGTCCCTTGGCGACCGGTCACAATAAGCTGT TCTGCTTCCCAGGGTATAAATAACTACCTGAATTGGTATCAGCAAAAACCGGATGGGACGGTCGAACTC CTGATATATTACACATCTACACTTCAGTCTGGTGTCCCTCTCGCTTTTCAGGTTCCGGTCCGGCACT GATTATAGCCTTACAATTAGCAACCCTCGAACCGGAGGACATCGGAACATATTATTGCCAGCAATATAGT AAACTGCCCAGGACGTTTGGCGGTGGCACCAAGTTGGAATCAAA	434

[00237] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma, duas ou três CDRs da região de VH de uma molécula de anticorpo no presente documento descrita, por exemplo, na **Tabela 1**, usando as definições de CDRs de Kabat ou Chothia. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma, duas ou três CDRs da região de VL de uma molécula de anticorpo no presente documento descrita, por exemplo, na **Tabela 1**, usando as definições de CDRs de Kabat ou Chothia. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou mais (por exemplo, duas ou três) CDRs da região de VH e uma ou mais (por exemplo, duas ou três) CDRs da região de VL de uma molécula de anticorpo no presente documento descrita, por exemplo, na **Tabela 1**, usando as definições de CDRs de Kabat ou Chothia.

[00238] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma, duas ou três HCDRs descritas na **Tabela 1**. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma, duas ou três LCDRs descritas na **Tabela 1**. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou mais (por exemplo, duas ou três) HCDRs e uma ou mais (por exemplo, duas ou três) LCDRs descritas na **Tabela 1**.

[00239] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma, duas, três ou quatro regiões estruturais da região de VH de uma molécula de anticorpo descrita na **Tabela 1**. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma, duas, três ou quatro regiões estruturais da região de VL de uma molécula de anticorpo descrita na **Tabela 1**. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou mais regiões estruturais (por exemplo, duas, três ou quatro) da região de VH e uma ou mais regiões estruturais (por exemplo, duas, três ou quatro) da região de VL de uma molécula de anticorpo descrita na **Tabela 1**.

[00240] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende

uma VH de uma molécula de anticorpo no presente documento descrita, por exemplo, na **Tabela 1**. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL de uma molécula de anticorpo no presente documento descrita, por exemplo, na **Tabela 1**. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH e uma VL de uma molécula de anticorpo no presente documento descrita, por exemplo, na **Tabela 1**.

[00241] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH com uma sequência de aminoácidos descrita na **Tabela 1** ou uma sequência de aminoácidos substancialmente idêntica (por exemplo, diferindo em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos, ou pelo menos 85, 90, 95 ou 99% idêntica). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL com uma sequência de aminoácidos descrita na **Tabela 1** ou uma sequência de aminoácidos substancialmente idêntica (por exemplo, diferindo em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos, ou pelo menos 85, 90, 95 ou 99% idêntica). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH com uma sequência de aminoácidos descrita na **Tabela 1** (ou uma sequência de aminoácidos substancialmente idêntica) e uma VL com uma sequência de aminoácidos descrita na **Tabela 1** (ou uma sequência de aminoácidos substancialmente idêntica à mesma).

[00242] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada por uma sequência de nucleotídeos descrita na **Tabela 2**, ou uma sequência de nucleotídeos substancialmente idêntica da mesma (por exemplo, diferindo em não mais que 3, 6, 15, 30 ou 45 nucleotídeos ou em pelo menos cerca de 85%, 90%, 95% ou 99% idêntica). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL codificada por uma sequência de nucleotídeos descrita na **Tabela 2**, ou uma sequência de nucleotídeos substancialmente idêntica

(por exemplo, diferindo em não mais do que 3, 6, 15, 30 ou 45 nucleotídeos, ou em pelo menos cerca de 85%, 90%, 95% ou 99% idêntica). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada por uma sequência de nucleotídeos descrita na **Tabela 2** (ou uma sequência de nucleotídeos substancialmente idêntica) e uma VL codificada por uma sequência de nucleotídeos descrita na **Tabela 2** (ou uma sequência de nucleotídeos substancialmente idêntica).

[00243] Em uma modalidade, a VH compreende uma, duas ou todas de: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de GYNFSSY (SEQ ID NO: 350); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de HPSDST (SEQ ID NO: 351); ou (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de FVY; e a VL compreende uma, duas ou todas de: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de VVSTRAS (SEQ ID NO: 353); ou (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de QQLVEYPYT (SEQ ID NO: 354). Em uma modalidade, a VH compreende: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de GYNFSSY (SEQ ID NO: 350); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de HPSDST (SEQ ID NO: 351); e (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de FVY; e a VL compreende: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de VVSTRAS (SEQ ID NO: 353); e (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de QQLVEYPYT (SEQ ID NO: 354).

[00244] Em uma modalidade, a VH compreende uma, duas ou todas de: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de SYMH (SEQ ID NO: 380); (ii) uma HCDR2 que compreende

uma sequência de aminoácidos de TIHPDSTTNCNQGFKG (SEQ ID NO: 381); or (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de FVY; e a VL compreende uma, duas ou todas de: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de VVSTRAS (SEQ ID NO: 353); or (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de QQLVEYPYT (SEQ ID NO: 354). Em uma modalidade, a VH compreende: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de SYMH (SEQ ID NO: 380); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de TIHPDSTTNCNQGFKG (SEQ ID NO: 381); e (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de FVY; e a VL compreende: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de VVSTRAS (SEQ ID NO: 353); e (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de QQLVEYPYT (SEQ ID NO: 354).

[00245] Em uma modalidade, a VH compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 291. In an embodiment, a VL compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 292. Em uma modalidade, a VH compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 291 e a VL compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 292.

[00246] Em uma modalidade, a VH compreende uma, duas ou todas de: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de GYNFSSY (SEQ ID NO: 350); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de HPDST (SEQ ID NO: 351); or (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de FVY; e a VL compreende uma, duas ou todas de: (i) uma LCDR1 que

compreende uma sequência de aminoácidos de RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de VVSTRAS (SEQ ID NO: 353); ou (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de QQLVEYPYT (SEQ ID NO: 354). Em uma modalidade, a VH compreende: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de GYNFSSY (SEQ ID NO: 350); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de HPSDST (SEQ ID NO: 351); e (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de FVY; e a VL compreende: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de VVSTRAS (SEQ ID NO: 353); e (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de QQLVEYPYT (SEQ ID NO: 354).

[00247] Em uma modalidade, a VH compreende uma, duas ou todas de: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de SYMH (SEQ ID NO: 380); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de TIHPSDSTTNYNQKFKG (SEQ ID NO: 382); or (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de FVY; e a VL compreende uma, duas ou todas de: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de VVSTRAS (SEQ ID NO: 353); ou (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de QQLVEYPYT (SEQ ID NO: 354). Em uma modalidade, a VH compreende: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de SYMH (SEQ ID NO: 380); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de TIHPSDSTTNYNQKFKG (SEQ ID NO: 382); e (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de FVY; e a VL compreende: (i) uma LCDR1 que

compreende uma sequência de aminoácidos de RSSKSLLYKD-GKTYLN (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de VVSTRAS (SEQ ID NO: 353); e (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de QQLVEYPYT (SEQ ID NO: 354).

[00248] Em uma modalidade, a VH compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 293. Em uma modalidade, a VL compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 292. Em uma modalidade, a VH compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 293 e a VL compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 292.

[00249] Em uma modalidade, a VH compreende uma, duas ou todas de: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de GYSFSSY (SEQ ID NO: 355); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de HPSDST (SEQ ID NO: 351); or (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de FVY; e a VL compreende uma, duas ou todas de: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de RSSKSLLYKD-GKTYLN (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de VVSTRAS (SEQ ID NO: 353); ou (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de QQLVEYPYT (SEQ ID NO: 354). Em uma modalidade, a VH compreende: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de GYSFSSY (SEQ ID NO: 355); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de HPSDST (SEQ ID NO: 351); e (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de FVY; e a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2, e LCDR3), em que a VL compreende: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2

que compreende uma sequência de aminoácidos de VVSTRAS (SEQ ID NO: 353); e (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de QQLVEYPYT (SEQ ID NO: 354).

[00250] Em uma modalidade, a VH compreende uma, duas ou todas de: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de SYMH (SEQ ID NO: 380); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de TIHPDSTTNCNQKFKG (SEQ ID NO: 381); or (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de FVY; e a VL compreende uma, duas ou todas de: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de VVSTRAS (SEQ ID NO: 353); ou (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de QQLVEYPYT (SEQ ID NO: 354). Em uma modalidade, a VH compreende: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de SYMH (SEQ ID NO: 380); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de TIHPDSTTNCNQKFKG (SEQ ID NO: 381); e (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de FVY; e a VL compreende: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de VVSTRAS (SEQ ID NO: 353); e (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de QQLVEYPYT (SEQ ID NO: 354).

[00251] Em uma modalidade, a VH compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 294. Em uma modalidade, a VL compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 292. Em uma modalidade, a VH compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 294 e a VL compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 292.

[00252] Em uma modalidade, a VH compreende uma, duas ou todas de: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de GYTFSSY (SEQ ID NO: 356); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de HPSDST (SEQ ID NO: 351); ou (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de FVY; e a VL compreende uma, duas ou todas de: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de VVSTRAS (SEQ ID NO: 353); or (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de QQLVEYPYT (SEQ ID NO: 354). Em uma modalidade, a VH compreende: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de GYTFSSY (SEQ ID NO: 356); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de HPSDST (SEQ ID NO: 351); e (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de FVY; e a VL compreende: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de VVSTRAS (SEQ ID NO: 353); e (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de QQLVEYPYT (SEQ ID NO: 354).

[00253] Em uma modalidade, a VH compreende uma, duas ou todas de: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de SYMH (SEQ ID NO: 380); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de TIHPSDSTTNCNQKFKG (SEQ ID NO: 381); or (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de FVY; e a VL compreende uma, duas ou todas de: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de VVSTRAS (SEQ ID NO: 353); or (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoá-

cidos de QQLVEYPYT (SEQ ID NO: 354). Em uma modalidade, a VH compreende: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de SYMH (SEQ ID NO: 380); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de TIHPDSTTNCNQKFKG (SEQ ID NO: 381); e (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de FVY; e a VL compreende: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de RSSKSLLYKD-GKTYLN (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de VVSTRAS (SEQ ID NO: 353); e (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de QQLVEYPYT (SEQ ID NO: 354).

[00254] Em uma modalidade, a VH compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 295. Em uma modalidade, a VL compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 292. Em uma modalidade, a VH compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 295 e a VL compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 292.

[00255] Em uma modalidade, a VH compreende uma, duas ou todas de: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de GYSFSSY (SEQ ID NO: 355); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de HPDST (SEQ ID NO: 351); or (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de FVY; e a VL compreende uma, duas ou todas de: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de RSSKSLLYKD-GKTYLN (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de VVSTRAS (SEQ ID NO: 353); or (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de QQLVEYPYT (SEQ ID NO: 354). Em uma modalidade, a VH compreende: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de GYSFSSY (SEQ ID NO: 355); (ii) uma HCDR2 que compreen-

de uma sequência de aminoácidos de HPSDST (SEQ ID NO: 351); e (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de FVY; e a VL compreende: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de VVSTRAS (SEQ ID NO: 353); e (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de QQLVEYPYT (SEQ ID NO: 354).

[00256] Em uma modalidade, a VH compreende uma, duas ou todas de: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de SYMH (SEQ ID NO: 380); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de TIHPSDSTTNYNQKFKG (SEQ ID NO: 382); or (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de FVY; e a VL compreende uma, duas ou todas de: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de VVSTRAS (SEQ ID NO: 353); ou (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de QQLVEYPYT (SEQ ID NO: 354). Em uma modalidade, a VH compreende: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de SYMH (SEQ ID NO: 380); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de TIHPSDSTTNYNQKFKG (SEQ ID NO: 382); e (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de FVY; e a VL compreende: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de VVSTRAS (SEQ ID NO: 353); e (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de QQLVEYPYT (SEQ ID NO: 354).

[00257] Em uma modalidade, a VH compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 296. Em uma modalidade, a VL compre-

ende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 292. Em uma modalidade, a VH compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 296 e a VL compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 292.

[00258] Em uma modalidade, a VH compreende uma, duas ou todas de: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de GYTFSSY (SEQ ID NO: 356); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de HPSDST (SEQ ID NO: 351); ou (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de FVY; e a VL compreende uma, duas ou todas de: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de VVSTRAS (SEQ ID NO: 353); or (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de QQLVEYPYT (SEQ ID NO: 354). Em uma modalidade, a VH compreende: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de GYTFSSY (SEQ ID NO: 356); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de HPSDST (SEQ ID NO: 351); e (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de FVY; e a VL compreende: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de VVSTRAS (SEQ ID NO: 353); e (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de QQLVEYPYT (SEQ ID NO: 354).

[00259] Em uma modalidade, a VH compreende uma, duas ou todas de: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de SYMH (SEQ ID NO: 380); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de TIHPSDSTTNYNQKFKG (SEQ ID NO: 382); or (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de FVY; e a VL compreende uma, duas ou todas de: (i)

uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de VVSTRAS (SEQ ID NO: 353); ou (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de QQLVEYPYT (SEQ ID NO: 354). Em uma modalidade, a VH compreende: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de SYMH (SEQ ID NO: 380); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de TIHPDSTTNYNQKFKG (SEQ ID NO: 382); e (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de FVY; e a VL compreende: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de RSSKSLLYKDGKTYLN (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de VVSTRAS (SEQ ID NO: 353); e (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de QQLVEYPYT (SEQ ID NO: 354).

[00260] Em uma modalidade, a VH compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 297. Em uma modalidade, a VL compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 292. Em uma modalidade, a VH compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 297 e a VL compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 292.

[00261] Em uma modalidade, a VH compreende uma, duas ou todas de: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de GFTFNTY (SEQ ID NO: 357); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de RSKSSNYA (SEQ ID NO: 358); or (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de ELRLRYAMDY (SEQ ID NO: 359); e a VL compreende uma, duas ou todas de: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de KSSQSLLYTNGKTYLN (SEQ ID NO: 360); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de LVSKLDS (SEQ

ID NO: 304); or (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de LQSTHFPLT (SEQ ID NO: 361). Em uma modalidade, a VH compreende: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de GFTFNTY (SEQ ID NO: 357); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de RSKSSNYA (SEQ ID NO: 358); e (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de ELRLRYAMDY (SEQ ID NO: 359); e a VL compreende: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de KSSQSLLYTNGKTYLN (SEQ ID NO: 360); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de LVSKLDS (SEQ ID NO: 304); e (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de LQSTHFPLT (SEQ ID NO: 361).

[00262] Em uma modalidade, a VH compreende uma, duas ou todas de: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de TYAMH (SEQ ID NO: 383); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de RIRSKSSNYATYYADSVKD (SEQ ID NO: 384); or (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de ELRLRYAMDY (SEQ ID NO: 359); e a VL compreende uma, duas ou todas de: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de KSSQSLLYTNGKTYLN (SEQ ID NO: 360); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de LVSKLDS (SEQ ID NO: 304); or (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de LQSTHFPLT (SEQ ID NO: 361). Em uma modalidade, a VH compreende: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de TYAMH (SEQ ID NO: 383); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de RIRSKSSNYATYYADSVKD (SEQ ID NO: 384); e (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de ELRLRYAMDY (SEQ ID NO: 359); e a VL compreende: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de KSSQSLLYTNGKTYLN (SEQ ID

NO: 360); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de LVSKLDS (SEQ ID NO: 304); e (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de LQSTHFPLT (SEQ ID NO: 361).

[00263] Em uma modalidade, a VH compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 291. Em uma modalidade, a VL compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 298. Em uma modalidade, a VH compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 298 e a VL compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 292.

[00264] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD138 compreende:

a) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a VH compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de G-F/Y-S/T-F-T/I-A/T/S/R/T/D-H/Y/F; (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de D/H/Y/N-P-N/S/Y-T/D/S/Y-G/S-S/A/V; ou (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de N/S/E-W/Y/G-H/X-D/X-Y/X-T/Y/X-D/E/A/X-G/F/M/X-P/A/L/D-Y/H (X = ausente); e

(b) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a VL compreende uma, duas ou todas: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de K-S-S-Q/H-S-L-L-D/H/Y-G/S/T-D/N-G-K/E-T-Y-L-N (SEQ ID NO: 435); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de L-V-S-K/N-L-D-S (SEQ ID NO: 436); ou (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de W/L-Q-G/S-T-H-F-P-R/Q-T (SEQ ID NO: 437).

[00265] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD138 compreende:

a) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a VH compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de A/T/S/R/D/N-H/Y/F-H/W/N/G-M-H/N/S; (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de E/R/N/W-I-D/H/Y/N-P/T-N/S/Y-T/D/S/Y-G/S-S/A/V/D/Y-T/S/P-T/Q/N/G-Y-N/D/T/A-Q/E/D-K/R/N/D-F-R/K/E-A/T/N/S/G; ou (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de N/S/E-W/Y/G-H/X-D/X-Y/X-T/Y/X-D/E/A/X-G/F/M/X-P/A/L/D-Y/H (X = ausente); e

(b) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a VL compreende uma, duas ou todas: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de K-S-S-Q/H-S-L-L-D/H/Y-G/S/T-D/N-G-K/E-T-Y-L-N (SEQ ID NO: 435); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de L-V-S-K/N-L-D-S (SEQ ID NO: 436); ou (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de W/L-Q-G/S-T-H-F-P-R/Q-T (SEQ ID NO: 437).

[00266] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(a) uma VH que compreende: (i) uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos de HCDR1 de um anticorpo anti-CD138 descrito no presente documento, por exemplo, escolhido a partir dos anticorpos CD001, CD002, CD003, CD004, CD005, CD006, 602, 603, 604, 607, 613, 614, 617, 624, 632, 616, 619 ou 623; (ii) uma HCDR2 que compreende a sequência de aminoácidos de HCDR2 do anticorpo anti-CD138; e (iii) uma HCDR3 que compreende a sequência de aminoácidos de HCDR3 do anticorpo anti-CD138 e (b) uma VL que com-

preende: (i) uma LCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos de LCDR1 do anticorpo anti-CD138; (ii) uma LCDR2 que compreende a sequência de aminoácidos de LCDR2 do anticorpo anti-CD138; e (iii) uma LCDR3 que compreende a sequência de aminoácidos de LCDR3 do anticorpo anti-CD138.

[00267] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD138 compreende:

(a) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a VH compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende três regiões determinantes de complementaridade de cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de G-Y-N/S/T-F-S-S-Y (SEQ ID NO: 438); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de H-P-S-D-S-T (SEQ ID NO: 351); ou (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de F-V-Y; e

(b) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a VL compreende uma, duas ou todas: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de R-S-S-K-S-L-L-Y-K-D-G-K-T-Y-L-N (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de V-V-S-T-R-A-S (SEQ ID NO: 353); ou (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de Q-Q-L-V-E-Y-P-Y-T (SEQ ID NO: 354).

[00268] Em uma modalidade, a HCDR1 compreende uma sequência de aminoácidos escolhida a partir de qualquer uma das SEQ ID NOS: 350, 355 ou 356, a HCDR2 compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 351 e a HCDR3 compreende a sequência de

aminoácidos de FVY. Em uma modalidade, a LCDR1 compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 352; a LCDR2 compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 353; e a LCDR3 compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 354.

[00269] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD138 compreende:

(a) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a VH compreende três regiões determinantes de complementaridade de cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende três regiões determinantes de complementaridade de cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de SYMH (SEQ ID NO: 380); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de T-I-H-P-S-D-S-T-T-N-C/Y-N-Q-K-F-K-G (SEQ ID NO: 439); ou (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de F-V-Y; e

(b) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade de cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a VL compreende uma, duas ou todas: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de R-S-S-K-S-L-L-Y-K-D-G-K-T-Y-L-N (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de V-V-S-T-R-A-S (SEQ ID NO: 353); ou (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de Q-Q-L-V-E-Y-P-Y-T (SEQ ID NO: 354).

[00270] Em uma modalidade, a HCDR1 compreende uma sequência de aminoácidos escolhida a partir de qualquer uma das SEQ ID NO: 380, a HCDR2 compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 381 ou 382 e a HCDR3 compreende a sequência de aminoácidos de F-V-Y. Em uma modalidade, a LCDR1 compreende a sequên-

cia de aminoácidos de SEQ ID NO: 352; a LCDR2 compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 353; e a LCDR3 compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 354.

[00271] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (a) um VH que compreende: (i) uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos de HCDR1 de um anticorpo anti-CD138 no presente documento descrito, por exemplo, escolhido entre os anticorpos 1610, 2510, 2610, 2710, 2810, 2910 ou 1409; (ii) uma HCDR2 que compreende a sequência de aminoácidos de HCDR2 do anticorpo anti-CD138; e (iii) uma HCDR3 que compreende a sequência de aminoácidos de HCDR3 do anticorpo anti-CD138 e (b) uma VL que compreende: (i) uma LCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos de LCDR1 do anticorpo anti-CD138; (ii) uma LCDR2 que compreende a sequência de aminoácidos de LCDR2 do anticorpo anti-CD138; e (iii) uma LCDR3 que compreende a sequência de aminoácidos de LCDR3 do anticorpo anti-CD138.

[00272] Em uma modalidade, a VH compreende a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo anti-CD138 e a VL compreende a sequência de aminoácidos de VL do anticorpo anti-CD138.

[00273] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende duas VHs e duas VLs.

[00274] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo sintético. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo isolada. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo humanizado. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou mais regiões estruturais derivadas da sequência da linhagem germinativa da região estrutural humana.

[00275] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região VH que compreende uma ou mais mutações relativas a um

anticorpo anti-CD138 no presente documento descrito (por exemplo, anticorpo CD001, CD002, CD003, CD004, CD005, CD006, 602, 603, 604, 607, 613, 614, 617, 624, 632, 616, 619, 623, 1610, 2510, 2610, 2710, 2810, 2910 ou 1409). Em uma modalidade, as mutações compreendem uma ou mais substituições em relação à sequência VH do anticorpo 1610. Em uma modalidade, a substituição é C60Y. Em uma modalidade, a substituição é N28S. Em uma modalidade, a substituição é N28T. Em uma modalidade, as substituições são N28S e C60Y. Em uma modalidade, as substituições são N28T e C60Y. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo mutada é expressa em células HEK293 transitoriamente transfectadas em níveis iguais ou maiores do que os do anticorpo 1610.

[00276] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga ao domínio extracelular de CD138. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a uma região extracelular de CD138 proximal ao domínio transmembrana. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é capaz de se ligar a um ou mais (por exemplo, dois, três ou todos) dos seguintes peptídeos: um peptídeo que compreende a sequência de aminoácidos de ENTAVVAVEPDRRNQSPVDQGATGASQGLLDRKEVLG (SEQ ID NO: 440), um peptídeo que compreende a sequência de aminoácidos de TAVVAVEPDRRNQSPVDQGATGASQ (SEQ ID NO: 441), um peptídeo que compreende a sequência de aminoácidos de ENTAVVAVEPDRRNQSPVDQGATG (SEQ ID NO: 442) ou um peptídeo que compreende a sequência de aminoácidos de ENTAVVAVEPDRRNQ (SEQ ID NO: 443). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é capaz de se ligar a um ou mais (por exemplo, dois ou todos) dos seguintes peptídeos: um peptídeo que compreende a sequência de aminoácidos de ENTAVVAVEPDRRNQSPVDQGATGASQGLLDRKEVLG (SEQ ID NO: 440), um peptídeo que compreende a sequência de aminoácidos de RNQSPVDQGATGASQGLLDRKEVLG

(SEQ ID NO: 444) ou um peptídeo que compreende a sequência de aminoácidos de ENTAVVAVEPDRRNQ: (443).

[00277] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga ainda a uma região extracelular de CD138 distal ao domínio transmembrana, por exemplo, uma região que corresponde ou proximal ao domínio de ligação à integrina (IBD) de CD138. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é capaz de se ligar a um ou ambos os seguintes peptídeos: um peptídeo que compreende a sequência de aminoácidos de ASTSTLPAGEGPKEGEAVVLPEVEPGLTAREQEA (SEQ ID NO: 10) ou um peptídeo que compreende a sequência de aminoácidos de GE-AVVLPEVEPGLTA (SEQ ID NO: 445).

[00278] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo sintético. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo isolada. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo humanizado. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou mais regiões estruturais derivadas da sequência da linha germinativa da região estrutural humana.

[00279] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é um anticorpo IgG. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região constante da cadeia pesada de IgG escolhida entre IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região constante da cadeia leve kappa ou da cadeia leve lambda.

[00280] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região Fc que compreende uma ou mais mutações para aumentar a afinidade de ligação ao receptor neonatal FcRn e/ou a meia-vida da molécula de anticorpo. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região Fc que compreende uma ou mais mutações no presente documento descritas, por exemplo, para aumentar uma ou

mais de meia-vida, ADCC, CDC ou ADCP.

[00281] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é um anticorpo IgG. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região constante da cadeia pesada de IgG escolhida entre IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região constante da cadeia leve kappa ou da cadeia leve lambda.

[00282] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região Fc que compreende uma ou mais mutações para aumentar a afinidade de ligação ao receptor neonatal FcRn e/ou a meia-vida da molécula de anticorpo. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região Fc que compreende uma ou mais mutações no presente documento descritas, por exemplo, para aumentar uma ou mais de meia-vida, ADCC, CDC ou ADCP.

[00283] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende ainda uma região constante da cadeia pesada. Em uma modalidade, a região constante da cadeia pesada é uma região constante de IgG1 ou uma porção funcional da mesma. Em outra modalidade, a região constante da cadeia pesada é uma região constante de IgG2 ou uma porção funcional da mesma. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende ainda uma região constante da cadeia leve. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende ainda uma região constante da cadeia pesada e uma região constante da cadeia leve. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região constante da cadeia pesada, uma região constante da cadeia leve e regiões variáveis da cadeia pesada e leve de uma molécula de anticorpo descrita na **Tabela 1**. Em certas modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma região constante da cadeia pesada, uma região constante da cadeia leve e regiões variáveis que compreendem uma, duas, três, quatro, cinco ou seis CDRs de uma molécula de anti-

corpo descrita na **Tabela 1**.

[00284] Regiões constantes da cadeia pesada exemplificadoras estão descritas abaixo.

Região constante HC de IgG1:

```
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 446)
```

Região constante HC de IgG2:

```
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFG
TQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTL
P SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 447)
```

[00285] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo multivalente (por exemplo, bivalente, trivalente ou tetravalente). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a duas ou mais (por exemplo, três ou quatro) regiões diferentes em CD138. Por exemplo, a molécula de anticorpo pode compreender dois ou mais conjuntos de pares VH-VL idênticos ou substancialmente idênticos, em que cada par de VH-VL se liga a duas ou mais regiões diferentes em CD138. Como outro exemplo, a molécula de anticorpo pode compreender dois ou mais conjuntos de diferentes pares de VH-VL, em que cada par de VH-VL se liga a uma região diferente em CD138.

[00286] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo multiespecífica (por exemplo, biespecífica, tri-específica ou tetra-específica). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo tem uma primeira especificidade de ligação a CD138 e uma segunda especificidade de ligação diferente por CD138. Por exemplo, a molécula de anticorpo pode compreender dois ou mais conjuntos de pares de VH-VL idênticos ou substancialmente idênticos, em que cada par de VH-VL tem a primeira especificidade de ligação e a segunda especificidade de ligação. Como outro exemplo, a molécula de anti-

corpo pode compreender dois ou mais conjuntos de pares de VH-VL diferentes, em que cada par de VH-VL tem uma especificidade de ligação diferente.

### **Conjugados de Molécula de Anticorpo-Fármaco**

[00287] Como usado no presente documento, a expressão "conjugado de molécula de anticorpo-fármaco" ou ADC se refere a uma molécula de anticorpo que está acoplada a uma fração não-anticorpo, por exemplo, um agente terapêutico ou marcador, por exemplo, um agente citotóxico. A molécula de anticorpo pode ser acoplada à porção não anticorpo direta ou indiretamente, por exemplo, através de um ligante.

[00288] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é acoplada à porção não-anticorpo por uma ligação covalente. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é acoplada à porção não-anticorpo por uma ligação peptídica. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é acoplada à porção não-anticorpo por uma ligação não peptídica. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo não está acoplada à fração não-anticorpo por uma ligação não peptídica. Em uma modalidade, uma porção de não anticorpo também é referida como "carga útil"

[00289] Em uma modalidade, a porção não anticorpo é acoplada ao arcabouço da molécula de anticorpo. Em outra modalidade, a porção não anticorpo é acoplada a uma cadeia lateral da molécula de anticorpo. Em uma modalidade, duas ou mais (por exemplo, três, quatro, cinco, seis, sete, oito ou mais) porções de não anticorpo são acopladas à molécula de anticorpo.

[00290] Em uma modalidade, o ADC compreende uma molécula de anticorpo que se liga a CD138, por exemplo, uma molécula de anticorpo anti-CD138 no presente documento descrita.

[00291] Em uma modalidade, o ADC compreende uma, duas ou três CDRs da região VH de uma molécula de anticorpo descrita na **Tabela 1** (por exemplo, qualquer um dos anticorpos CD001, CD002,

CD003, CD004, CD005, CD006, 602, 603, 604, 607, 613, 614, 617, 624, 632, 616, 619, 623, 1610, 2510, 2610, 2710, 2810, 2910 ou 1409), usando as definições de CDRs de Kabat ou Chothia. Em uma modalidade, o ADC compreende uma, duas ou três CDRs da região VL de uma molécula de anticorpo descrita na **Tabela 1** (por exemplo, qualquer um dos anticorpos CD001, CD002, CD003, CD004, CD005, CD006, 602, 603, 604, 607, 613, 614, 617, 624, 632, 616, 619, 623, 1610, 2510, 2610, 2710, 2810, 2910 ou 1409), usando as definições de CDR de Kabat ou Chothia. Em uma modalidade, o ADC compreende uma ou mais (por exemplo, duas ou três) CDRs da região VH e/ou uma ou mais (por exemplo, duas ou três) CDRs da região VL de uma molécula de anticorpo descrita na **Tabela 1** (por exemplo, qualquer um dos anticorpos CD001, CD002, CD003, CD004, CD005, CD006, 602, 603, 604, 607, 613, 614, 617, 624, 632, 616, 619, 623, 1610, 2510, 2610, 2710, 2810, 2910 ou 1409), usando as definições de CDRs de Kabat ou Chothia.

[00292] Em uma modalidade, o ADC compreende uma, duas ou três CDRs de VH descritas na **Tabela 1**. Em uma modalidade, o ADC compreende uma, duas ou três CDRs de VL descritas na **Tabela 1**. Em uma modalidade, o ADC compreende uma ou mais (por exemplo, duas ou três) CDRs de VH e/ou uma ou mais (por exemplo, duas ou três) CDRs de VL descritas na **Tabela 1**.

[00293] Em uma modalidade, o ADC compreende uma, duas, três ou quatro regiões estruturais da região de VH de uma molécula de anticorpo descrita na **Tabela 1** (por exemplo, qualquer um dos anticorpos CD001, CD002, CD003, CD004, CD005, CD006, 602, 603, 604, 607, 613, 614, 617, 624, 632, 616, 619, 623, 1610, 2510, 2610, 2710, 2810, 2910 ou 1409). Em uma modalidade, o ADC compreende uma, duas, três ou quatro regiões estruturais da região de VL de uma molécula de anticorpo descrita na **Tabela 1** (por exemplo, qualquer um dos anticor-

pos CD001, CD002, CD003, CD004, CD005, CD006, 602, 603, 604, 607, 613, 614, 617, 624, 632, 616, 619, 623, 1610, 2510, 2610, 2710, 2810, 2910 ou 1409). Em uma modalidade, o ADC compreende uma ou mais (por exemplo, duas, três ou quatro) regiões estruturais da região de VH e/ou uma ou mais (por exemplo, duas, três ou quatro) regiões estruturais da região de VL de uma molécula de anticorpo descrito na **Tabela 1** (por exemplo, qualquer um dos anticorpos CD001, CD002, CD003, CD004, CD005, CD006, 602, 603, 604, 607, 613, 614, 617, 624, 632, 616, 619, 623, 1610, 2510, 2610, 2710, 2810, 2910 ou 1409).

[00294] Em uma modalidade, o ADC compreende uma região variável da cadeia pesada de uma molécula de anticorpo descrita na **Tabela 1** (por exemplo, qualquer um dos anticorpos CD001, CD002, CD003, CD003, CD004, CD005, CD006, 602, 603, 604, 607, 613, 614, 617, 624, 632, 616, 619, 623, 1610, 2510, 2610, 2710, 2810, 2910 ou 1409). Em uma modalidade, o ADC compreende uma região variável da cadeia leve de uma molécula de anticorpo descrita em **Tabela 1** (por exemplo, qualquer um dos anticorpos CD001, CD002, CD003, CD004, CD005, CD006, 602, 603, 604, 607, 613, 614, 617, 624, 632, 616, 619, 623, 1610, 2510, 2610, 2710, 2810, 2910 ou 1409). Em uma modalidade, o ADC compreende uma região variável da cadeia pesada e uma região variável da cadeia leve de uma molécula de anticorpo descrita na **Tabela 1** (por exemplo, qualquer um dos anticorpos CD001, CD002, CD002, CD003, CD004, CD005, CD006, 602, 603, 604, 607, 613, 614, 617, 624, 632, 616, 619, 623, 1610, 2510, 2610, 2710, 2810, 2910 ou 1409).

[00295] Em uma modalidade, o ADC compreende uma região variável da cadeia pesada com uma sequência de aminoácidos descrita na **Tabela 1**. Em uma modalidade, o ADC compreende uma região variável da cadeia leve com uma sequência de aminoácidos descrita

na Tabela 1. Em uma modalidade, o ADC compreende uma região variável da cadeia pesada com uma sequência de aminoácidos descrita na **Tabela 2** e uma região variável da cadeia leve com uma sequência de aminoácidos descrita na **Tabela 1**.

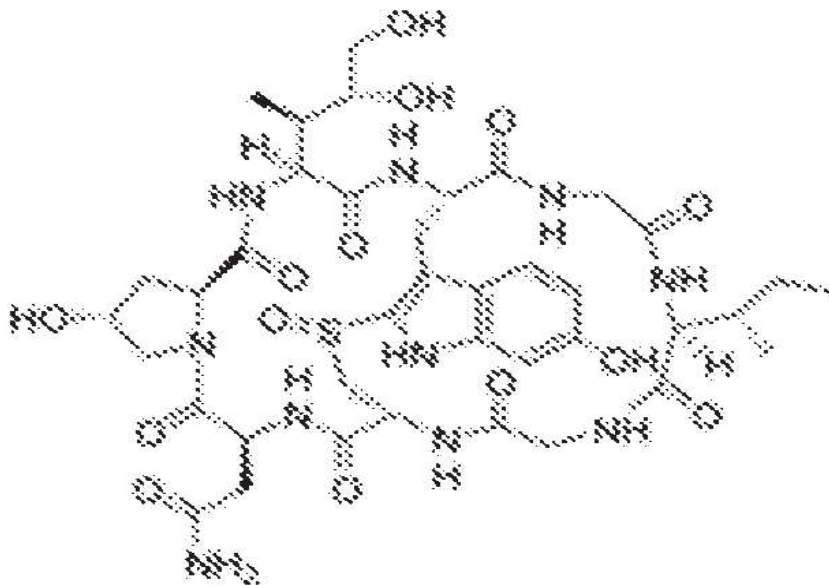
[00296] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada codificada por uma sequência de nucleotídeos descrita na **Tabela 2**. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região variável da cadeia leve codificada por uma sequência de nucleotídeos descrita na **Tabela 2**. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada codificada por uma sequência de nucleotídeos descrita na **Tabela 2** e uma região variável da cadeia leve codificada por uma sequência de nucleotídeos descrita na **Tabela 2**.

[00297] Em uma modalidade, o ADC compreende uma região constante da cadeia pesada. Em uma modalidade, o ADC compreende uma região constante da cadeia leve. Em uma modalidade, o ADC compreende uma região constante da cadeia pesada e uma região constante da cadeia leve. Em uma modalidade, o ADC compreende uma região constante da cadeia pesada, uma região constante da cadeia leve e regiões variáveis da cadeia pesada e leve de uma molécula de anticorpo descrita na **Tabela 1**. Em certas modalidades, o ADC compreende uma região constante da cadeia pesada, uma região constante da cadeia leve e regiões variáveis que compreendem uma, duas, três, quatro, cinco ou cinco CDRs da molécula de anticorpo descrita na **Tabela 1**.

[00298] Em uma modalidade, a molécula de não anticorpo compreende um agente citotóxico (por exemplo, qualquer agente citotóxico que seja ativo contra um câncer). Em uma modalidade, o agente citotóxico é escolhido a partir de um inibidor da tubulina polimerase (por exemplo, uma auristatina), um agente associado à despolimerização

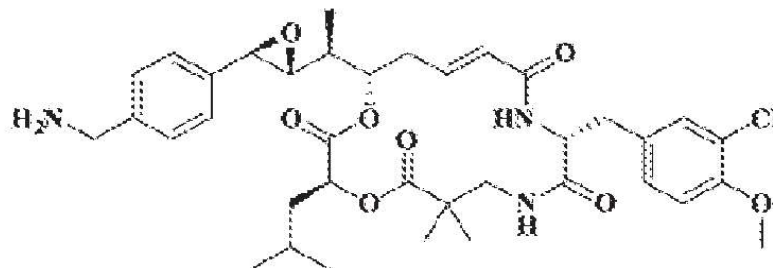
da tubulina (por exemplo, uma maitansina), um agente associado à clivagem do DNA (por exemplo, uma caliqueamicina), um agente alquilante do sulco menor do DNA (por exemplo, uma duocarimicina), um reticulador de sulco menor de DNA (por exemplo, dímeros de PBD) ou um inibidor de RNA polimerase II (por exemplo,  $\alpha$ -amanitina).

[00299] Em uma modalidade, o agente citotóxico é  $\alpha$ -amanitina.  $\alpha$ -amanitina é um octapeptídeo bicíclico que pertence a um grande grupo de toxinas protoplasmáticas de cogumelos conhecidas como amatoxinas.  $\alpha$ -amanitina se liga à hélice de ponte da RNA polimerase II, inibindo a translocação de RNA e DNA necessários para esvaziar sítio para a próxima rodada de síntese, reduzindo assim a taxa de transcrição. A  $\alpha$ -amanitina e seu uso em ADCs são descritos, por exemplo, em Moldenhauer *et al. J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(8): 622-634. A estrutura da  $\alpha$ -amanitina é a seguinte:

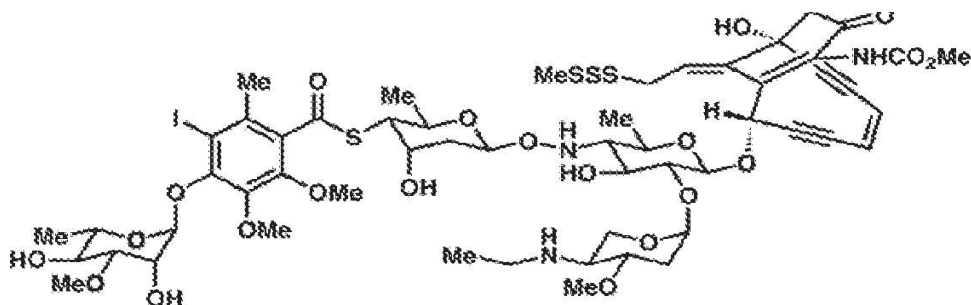


[00300] Em uma modalidade, o agente citotóxico é um análogo da criptoficina. As criptoficinas são um grupo de depsipeptídeos de cianobactérias com uma notável atividade biológica contra células cancerígenas resistentes a vários fármacos (MDR). As criptoficinas depletam os microtúbulos através da interação com a tubulina, impedindo a divisão celular. Eles são capazes de induzir apoptose, possivelmente

através de outros mecanismos além do mediado pela inibição de microtúbulos. Criptoficina, análogos e seus usos em ADCs estão descritos, por exemplo, em Shih & Teicher. *Curr Pharm Des.* 2001; 7 (13): 1259-1276; Eggen e Georg. *Med Res Rev.* 2002; 22 (2): 85-101. A estrutura da criptoficina é a seguinte:

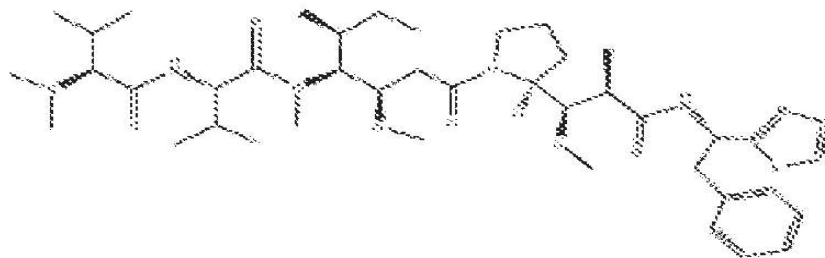


[00301] Em uma modalidade, o agente citotóxico é a caliqueamicina (também conhecida como LL-E33288). A caliqueamicina entra em contato com o DNA e causa a ciclização de Bergman, que resulta na clivagem do DNA e destruição das células. A caliqueamicina e a seu uso em ADCs é descrita, por exemplo, em Maiese *et al.* *J Antibiot* (Tóquio). 1989; 42(4): 558-563; Watanabe *et al.* *Chem Biol.* 2002; 9(2): 245-251; Ricart e Tolcher. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007; 4: 245-255. A estrutura da caliqueamicina é a seguinte.

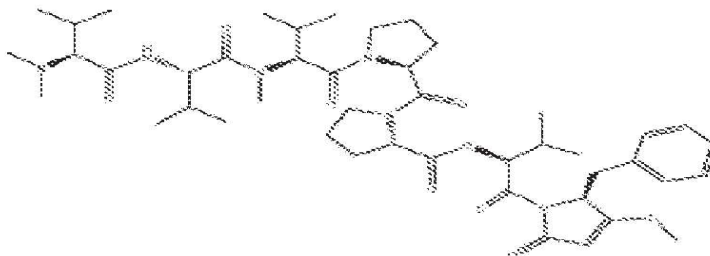


[00302] Em uma modalidade, o agente citotóxico é a centanamicina. A centanamicina também é conhecida como ML-970, AS-I-145, NSC 716970 ou N- [4-Amino-1-(2-cloroetil) -2-naftil] -5,6,7-trimetoxi-1H-indol- 2-carboxamida). A centanamicina liga-se ao sulco menor de DNA rico em A-T e alquila o DNA. A centanamicina e a seu uso em ADCs é descrita, por exemplo, em Rayburn *et al.* *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012; 69(6): 1423-31.

[00303] Em uma modalidade, o agente citotóxico é uma dolastatina. Em uma modalidade, a dolastatina é dolastatina 10 ou dolastatina 15. As dolastatinas inibem de forma não competitiva a ligação da vincristina à tubulina na região vinca/peptídeo). Análogos de dolastatinas incluem, por exemplo, simplostatina 1, simplostatina 3 e auristatina. Dolastatinas, análogos e seus usos são descritos, por exemplo, em Amador *et al. Annals of Oncology*. 2003; 14:1607-1615; Kijjoa e Sawangwong. *Mar Drugs*. 2004; 2(2):73-82; Luesch *et al. J Nat Prod*. 2001; 64(7): 907-910; Luesch *et al. J Nat Prod*. 2002; 65(1):16-20. A estrutura da dolastatina 10 é a seguinte:

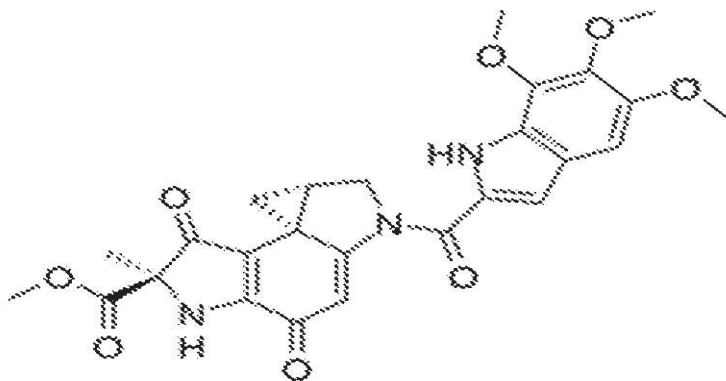


[00304] A estrutura da dolastatina 15 é a seguinte:

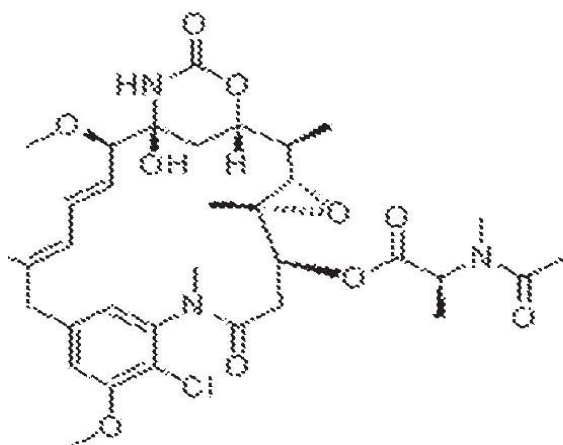


[00305] Em uma modalidade, o agente citotóxico é um análogo da duocarmicina. Os análogos da duocarmicina são agentes de sulco menor de DNA, seletivos na sequência AT e alquilantes de adenina-N3. A duocarmicina, análogos e seus usos em ADCs são descritos, por exemplo, em Tietze & Krewer. *Chem Biol Drug Des*. 2009; 74(3): 205- 211; Cacciari *et al. Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2000; 10 (12): 1853-1871; Tercei *et al. Angew Chem. Int Ed. Engl*. 2013; 52(21): 5442-5446. Exemplos de duocarmicina e análogos incluem,

por exemplo, duocarmicina A, duocarmicina BI, duocarmicina B2, duocarmicina C1, duocarmicina C2, duocarmicina D, duocarmicina SA e CC-1065. A estrutura da duocarmicina A é a seguinte:



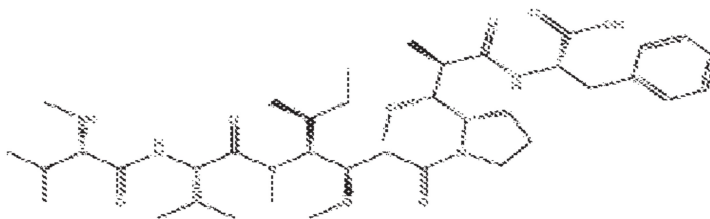
[00306] Em uma modalidade, o agente citotóxico é maitansina. A maitansina, um benzoansamacrolídeo, é um composto altamente potente, direcionado a microtúbulos, que induz a parada mitótica e mata células tumorais em concentrações subnanomolares. A maitansina e seus análogos (maitansinóides DM1 e DM4) são compostos potentes direcionados a microtúbulos que inibem a proliferação de células na mitose. A maitansina é descrita, por exemplo, em Lopus *et al. Mol Cancer Ther.* 2010; 9(10): 2689-2699; Widdison *et al. J. Med. Chem.* 2006; 49(14): 4392-4408; Liu *et al. J Mass Spectrom.* 2005; 40(3): 389-399; Tassone *et al. Cancer Res.* 2004; 64(13): 4629-4636; Sawada *et al. Bioconjug Chem.* 1993; 4(4):284-289. A estrutura da maitansina é a seguinte:



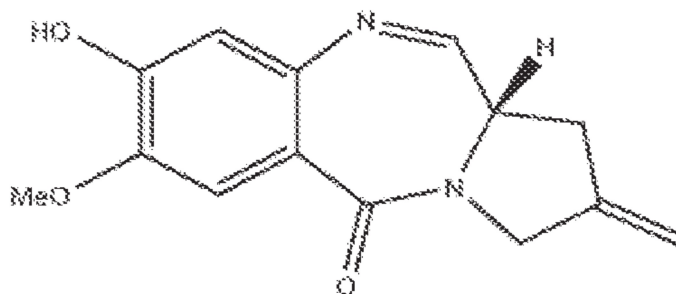
[00307] Em uma modalidade, o agente citotóxico é a monometil au-



ppl): 1033-1042.



[00309] Em uma modalidade, o agente citotóxico é um pirrolobenzodiazepina (PBD). PBDs são uma classe de agentes de reticulação de ligação a sulcos menores de DNA seletivos a sequência. O mecanismo de ação dos PBDs está associado à sua capacidade de formar um aduto no sulco menor, interferindo assim no processamento do DNA. Agentes exemplificadores que pertencem ao grupo antibiótico de pirrolobenzodiazepina incluem, mas não estão limitados a antramizina, abeimizina, chicamicina, DC-81, mazetramizina, neotramizina A, neotramizina B, porotramizina, protracarcina, sibanomicina (DC-102), sibiromicina e tomamicina. PBDs e seu uso em ADCs são descritos, por exemplo, em Antonow & Thurston DE. *Chem Rev.* 2011; 111:2815-2864; Cipolla *et al. Anticancer Agents Med Chem.* 2009; 9: 1-31; Geratana. *Med Res Rev.* 2012; 32: 254-293; Li *et al. Appl Environ Microbiol.* 2009; 75(9): 2869-2878; Rahman *et al. Org. Biomol. Chem.* 2011; 9:1632-1641; Saunders *et al. Sci Transl Med.* 2015; 7 (302): 302ral36; Hu *et al. Chem Biol.* 2007; 14(6):691-701. A estrutura do PBD é a seguinte:



[00310] Em uma modalidade, o ADC compreende ainda um ligante, por exemplo, um ligante que acopla uma molécula de anticorpo a uma

porção de não anticorpo. Em uma modalidade, o ligante compreende uma hidrazona, uma ligação de dissulfeto, um peptídeo ou uma ligação tioéter.

[00311] Em uma modalidade, o ligante é um ligante não clivável. Exemplos de ligantes não cliváveis incluem, por exemplo, um ligante de tioéter não clivável (por exemplo, N-succinimidil-4-(N-maleimido-metil) ciclo-hexano-1-carboxilato (SMCC)) ou um ligante de maleimido-caproil não clivável.

[00312] Em uma modalidade, o revestimento é um ligante clivável. Em uma modalidade, o ligante clivável é um ligante quimicamente lábil, por exemplo, um ligante clivável por ácido (por exemplo, uma hidrazona clivável por ácido) ou um ligante redutível (por exemplo, um ligante de dissulfeto). Em uma modalidade, o ligante clivável é um ligante clivável por enzima, por exemplo, um ligante à base de peptídeo (por exemplo, um ligante de dipeptídeo (por exemplo, um ligante de valina-citrulina (Val-Cit) ou um ligante de dipeptídeo de fenilalanina-lisina (Phe-Lys)) ou um ligante de  $\beta$ -glicuronídeo. Outros ligantes e seus usos em ADCs são descritos, por exemplo, em Lu *et al. Int J Mol. Sci.* 2016; 17(4):561, cujo conteúdo está incorporado por referência na sua totalidade.

[00313] Em uma modalidade, o ligante é um ligante de poli(etileno glicol) (PEG).

### **Modelos em Animais**

[00314] As moléculas de anticorpo no presente documento descritas podem ser avaliadas *in vivo*, por exemplo, usando vários modelos em animais. Por exemplo, um modelo em animal pode ser usado para testar a eficácia de uma molécula de anticorpo no presente documento descrita na inibição de CD138 e/ou no tratamento ou prevenção de um distúrbio no presente documento descrito, por exemplo, um mieloma (por exemplo, mieloma múltiplo). Também podem ser usados modelos

em animais, por exemplo, para investigar efeitos colaterais, medir concentrações de moléculas de anticorpo *in situ*, demonstrar correlações entre uma função CD138 e um distúrbio no presente documento descrito, por exemplo, um mieloma (por exemplo, mieloma múltiplo). Tipos de animais exemplificadores que podem ser usados para avaliar as moléculas de anticorpo no presente documento descritas incluem, mas não estão limitados a camundongos, ratos, coelhos, porquinhos-da Índia e macacos.

[00315] Modelos em animais exemplificadores para mielomas (por exemplo, mieloma múltiplo) que podem ser usados para avaliar uma molécula de anticorpo no presente documento descrita incluem, mas não estão limitados a, modelos de murino imunocompetente, por exemplo, Modelos 5TMM (5T Radl), 5T2, 5T33 e 5TGMA (Radl *et al. Am J. Pathol.* 1988; 132:593-597); modelos em murinos imunocomprometidos, por exemplo, modelo RAG-2 (Fowler *et al., Dis Model Mech.* 2009; 2: 604-611), modelos de xenoenxerto de mieloma murino, por exemplo, modelos SCID e NOD/ SCID (Huang *et al., Cancer Res.* 1993; 53: 1392-1396; Tsunenari *et al. Blood* 1997; 90: 2437-2444; Torcia *et al. Exp Hematol.* 1996; 24: 868-874; Hjorth-Hansen *et al. J Bone Miner Res.* 1999; 14: 256-263); modelos SCID-Hu e SCID-Rab (Urasima *et al. Blood.* 1997; 90:754-765; Yaccoby *et al. Blood* 1998; 92: 2908-2913; Yata & Yaccoby. *Leukemia.* 2004; 18:1891-1897); modelos geneticamente modificados, por exemplo, modelos controlados por IL-6 e MYC (Kovalchuk *et al., Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99: 1509-1514; Adams *et al. Nature.* 1985; 318: 533-538; Chesi *et al. Blood.* 2012; 120: 376-385); Modelo Eμ-xbp-1s (Carrasco *et al., Cancer Cell.* 2007; 11(4)349-360); Modelo L-GP130 (Dechow *et al. J Clin Invest.* 2014; 124(12): 5263-5274).

[00316] Várias linhagens celulares de mieloma humano e de murino e células primárias de mieloma humano podem ser usadas em mode-

los pré-clínicos *in vivo*. Exemplos de linhagens celulares de mieloma humano e de murino que podem ser usadas para enxerto incluem, mas não se limitam a células de mieloma 5T (Radl *et al. Am J Pathol.* 1988; 132: 593-597), células ARH-77 linfoblastóides humanas (Huang *et al. Cancer Res.* 1993; 53 (6): 1392-1396), a linhagem celular de mieloma humano JJN3 (Hjorth-Hansen *et al. J. Bone Miner Res.* 1999; 14 (2): 256-263) e linhas celulares de mieloma dependentes de IL-6 (Tsunenari *et al. Blood.* 1997; 90(6):2437-2444). Uma linhagem celular desejada pode ser selecionada com base em, por exemplo, o ritmo de enxerto do tumor, características do tipo de tumor específico (por exemplo, propensão a desenvolver lesões ósseas líticas) ou o tipo de proteína monoclonal que é produzida.

[00317] Outros modelos em animais para mielomas (por exemplo, mieloma múltiplo) são descritos, por exemplo, em Lwin *et al. Bonekey Rep.* 2016; 5:772; Libouban *et al. Morphologie.* 2015; 99(325): 63-72; Campbell *et al. Curr Protoc Pharmacol.* 2008; Capítulo 14: Unidade 14.9.

### **Composições e Kits Farmacêuticos**

[00318] Em alguns aspectos, esta descrição fornece composições, por exemplo, composições farmacêuticamente aceitáveis, que incluem uma molécula de anticorpo anti-CD138 no presente documento descrita (por exemplo, uma molécula de anticorpo humanizada no presente documento descrita), formuladas em conjunto com um veículo farmacêuticamente aceitável.

[00319] Como usado no presente documento, "veículo farmacêuticamente aceitável" inclui todos e quaisquer solventes, meios de dispersão, agentes isotônicos e retardadores de absorção, e similares que sejam fisiologicamente compatíveis. O veículo pode ser adequado para administração intravenosa, intramuscular, subcutânea, parenteral, retal, espinhal ou epidérmica (por exemplo, por injeção ou infusão).

Em certas modalidades, menos do que cerca de 5%, por exemplo, menos do que cerca de 4%, 3%, 2% ou 1% das moléculas de anticorpo na composição farmacêutica estão presentes como agregados. Em outras modalidades, pelo menos cerca de 95%, por exemplo, pelo menos cerca de 96%, 97%, 98%, 98,5%, 99%, 99,5%, 99,8% ou mais das moléculas de anticorpo na composição farmacêutica estão presentes como monômeros. Em algumas modalidades, o nível de agregados ou monômeros é determinado por cromatografia, por exemplo, cromatografia de exclusão por tamanho de alto desempenho (HP-SEC).

[00320] As composições no presente documento apresentadas podem estar em uma variedade de formas. Isso inclui, por exemplo, formas de dosagem líquidas, semissólidas e sólidas, tais como soluções líquidas (por exemplo, soluções injetáveis e ou para infusão), dispersões ou suspensões, lipossomas e supositórios. Uma forma adequada depende do modo pretendido de administração e aplicação terapêutica. As composições adequadas típicas estão na forma de soluções injetáveis ou para infusão. Um modo de administração adequado é parenteral (por exemplo, intravenoso, subcutâneo, intraperitoneal, intramuscular). Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo é administrada por infusão ou injeção intravenosa. Em certas modalidades, o anticorpo é administrado por injeção intramuscular ou subcutânea.

[00321] As frases "administração parenteral" e "administrada por via parenteral", conforme usadas neste documento, significam modos de administração diferentes da administração enteral e tópica, geralmente por injeção, e incluem, sem limitação, injeção e infusão intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracárdica, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutânea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnóidea, intraespinal, epidural e intraesternal.

[00322] As composições terapêuticas tipicamente devem ser esté-

reis e estáveis sob as condições de fabricação e armazenamento. A composição pode ser formulada como uma solução, microemulsão, dispersão, lipossoma ou outra estrutura ordenada adequada para alta concentração de anticorpos. As soluções injetáveis estéreis podem ser preparadas pela incorporação do composto ativo (isto é, anticorpo ou porção de anticorpo) na quantidade necessária em um solvente apropriado com um ou uma combinação de ingredientes enumerados acima, conforme necessário, seguido de esterilização por filtração. Geralmente, as dispersões são preparadas pela incorporação do composto ativo em um veículo estéril que contém um meio de dispersão básico e os outros ingredientes necessários a partir daqueles enumerados acima. No caso de pós estéreis para a preparação de soluções injetáveis estéreis, os métodos preferidos de preparação são a secagem a vácuo e a liofilização que produzem um pó do ingrediente ativo mais qualquer ingrediente adicional desejado a partir de uma solução filtrada previamente esterilizada. A fluidez adequada de uma solução pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de um revestimento como a lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula necessário no caso de dispersão e pelo uso de tensoativos. A absorção prolongada de composições injetáveis pode ser conseguida incluindo na composição um agente que retarde a absorção, por exemplo, sais de monoestearato e gelatina.

[00323] As moléculas de anticorpo no presente documento descritas podem ser administradas por uma variedade de métodos. Vários são conhecidos na técnica e, para muitas aplicações terapêuticas, profiláticas ou de diagnóstico, uma via/modo de administração apropriado é a injeção ou infusão intravenosa. Por exemplo, as moléculas de anticorpo podem ser administradas por infusão intravenosa em uma taxa menor do que 10 mg/min; de preferência menor ou igual a 5 mg/min para atingir uma dose de cerca de 1 a 100 mg/m<sup>2</sup>, preferivelmente cer-

ca de 5 a 50 mg/m<sup>2</sup>, cerca de 7 a 25 mg/m<sup>2</sup> e mais preferivelmente cerca de 10 mg/m<sup>2</sup>. Como será apreciado por aquele versado na técnica, a via e/ou modo de administração variará dependendo dos resultados desejados. Em certas modalidades, o composto ativo pode ser preparado com um veículo que protegerá o composto contra liberação rápida, como uma formulação de liberação controlada, incluindo implantes, adesivos transdérmicos e sistemas de liberação microencapsulados. Podem ser usados polímeros biodegradáveis e biocompatíveis, como acetato de etileno vinil, polianidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres e ácido polilático. Muitos métodos para a preparação de tais formulações são patenteados ou geralmente conhecidos por aqueles versados na técnica. Veja, por exemplo, *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

[00324] Em certas modalidades, uma molécula de anticorpo pode ser administrada por via oral, por exemplo, com um diluente inerte ou um veículo comestível assimilável. A molécula de anticorpo (e outros ingredientes, se desejado) também pode ser encerrada em uma cápsula de gelatina dura ou mole, prensada em comprimidos ou incorporada diretamente na dieta do indivíduo. Para administração terapêutica oral, a molécula de anticorpo pode ser incorporada com excipientes e usada na forma de comprimidos ingeríveis, comprimidos bucais, tabletes, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, wafers e similares. Para administrar uma molécula de anticorpo por outra via que não a parenteral, pode ser necessário revestir o composto com ou co-administrar o composto com um material para impedir sua inativação. As composições terapêuticas, profiláticas ou de diagnóstico também podem ser administradas com dispositivos médicos, e vários são conhecidas na técnica.

[00325] Os regimes de dosagem são ajustados para fornecer a res-

posta desejada (por exemplo, uma resposta terapêutica, profilática ou de diagnóstico). Por exemplo, um único bolus pode ser administrado, várias doses divididas podem ser administradas ao longo do tempo ou a dose pode ser proporcionalmente reduzida ou aumentada conforme indicado pelas exigências da situação terapêutica. É especialmente vantajoso formular as composições parenterais na forma de unidade de dosagem para facilitar a administração e uniformidade da dosagem. A forma de unidade de dosagem como no presente documento usada se refere a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para os indivíduos a serem tratados; cada unidade contém uma quantidade predeterminada de composto ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico requerido. A especificação para as formas de unidade de dosagem é ditada e diretamente dependente (a) das características únicas da molécula de anticorpo e do efeito terapêutico, profilático ou diagnóstico específico a ser alcançado e (b) das limitações inerentes à técnica de composição uma molécula de anticorpo para o tratamento da sensibilidade em indivíduos.

[00326] Um intervalo exemplificador, não limitante, para uma quantidade eficaz terapeuticamente, profilaticamente ou para diagnóstico de uma molécula de anticorpo é de cerca de 0,1-50 mg/kg de peso corporal de um indivíduo, por exemplo, cerca de 0,1-30 mg/kg, por exemplo, cerca de 1-30, 1-15, 1-10, 1-5, 5-10 ou 1-3 mg/kg, por exemplo, cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40 ou 50 mg/kg. A molécula de anticorpo pode ser administrada por infusão intravenosa em uma taxa menor do que 10 mg/min, por exemplo, menor ou igual a mg/min para atingir uma dose de cerca de 1 a 100 mg/m<sup>2</sup>, por exemplo, aproximadamente 5 a 50 mg/m<sup>2</sup>, cerca de 7 a 25 mg/m<sup>2</sup>, por exemplo, cerca de 10 mg/m<sup>2</sup>. Deve ser notado que os valores de dosagem podem variar de acordo com o tipo e a gravidade da condição a

ser aliviada. Deve ser entendido ainda que, para qualquer indivíduo em particular, os regimes de dosagem específicos devem ser ajustados ao longo do tempo, de acordo com a necessidade individual e o julgamento profissional da pessoa que administra ou supervisiona a administração das composições, e que os intervalos de dosagem no presente documento estabelecidos são exemplificadores apenas e não se destinam a limitar o escopo ou a prática das composições reivindicadas.

[00327] As composições farmacêuticas no presente documento contidas podem incluir uma "quantidade terapeuticamente eficaz", "quantidade profilaticamente eficaz" ou "quantidade eficaz para diagnóstico" de uma molécula de anticorpo no presente documento descrita.

[00328] Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" se refere a uma quantidade eficaz, em dosagens e por períodos de tempo necessários, para alcançar o resultado terapêutico desejado. Uma quantidade terapeuticamente eficaz da molécula de anticorpo pode variar de acordo com fatores como estado da doença, idade, sexo e peso do indivíduo, e a capacidade do anticorpo ou porção de anticorpo de provocar uma resposta desejada no indivíduo. Uma quantidade terapeuticamente eficaz é também aquela em que qualquer efeito tóxico ou prejudicial da molécula de anticorpo é superado pelos efeitos terapeuticamente benéficos. Uma "dosagem terapeuticamente eficaz" tipicamente inibe um parâmetro mensurável em pelo menos cerca de 20%, por exemplo, em pelo menos cerca de 40%, em pelo menos cerca de 60% ou em pelo menos cerca de 80% em relação a indivíduos não tratados. O parâmetro mensurável pode ser, por exemplo, hematúria, urina colorida, urina espumosa, dor, inchaço (edema) nas mãos e pés ou pressão alta. A capacidade de uma molécula de anticorpo para inibir um parâmetro mensurável pode ser avaliada em um sistema de modelo em animal

preditivo de eficácia no tratamento ou prevenção de um mieloma. Alternativamente, esta propriedade de uma composição pode ser avaliada examinando a capacidade da molécula de anticorpo para inibir CD138, por exemplo, por um ensaio *in vitro*.

[00329] Uma "quantidade profilaticamente eficaz" se refere a uma quantidade eficaz, em dosagens e por períodos de tempo necessários, para alcançar o resultado profilático desejado. Tipicamente, uma vez que uma dose profilática é usada em indivíduos antes ou em um estágio precoce da doença, a quantidade profilaticamente eficaz será menor que a quantidade terapeuticamente eficaz.

[00330] Uma "quantidade eficaz para o diagnóstico" se refere a uma quantidade eficaz, em dosagens e por períodos de tempo necessários, para alcançar o resultado diagnóstico desejado. Tipicamente, uma quantidade para diagnóstico eficaz é aquela em que um distúrbio, por exemplo, um distúrbio no presente documento descrito, por exemplo, um mieloma, pode ser diagnosticado *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*.

[00331] Também dentro desta descrição está um kit que compreende uma molécula de anticorpo, no presente documento descrita. O kit pode incluir um ou mais outros elementos, incluindo: instruções de uso; outros reagentes, por exemplo, um marcador, um agente terapêutico ou um agente quelante útil ou para acoplar de outra maneira uma molécula de anticorpo a um marcador ou agente terapêutico ou uma composição radioprotetora; dispositivos ou outros materiais para preparar a molécula de anticorpo para administração; veículos farmacêuticamente aceitáveis; e dispositivos ou outros materiais para administração a um indivíduo.

### **Ácidos Nucleicos**

[00332] A presente descrição também apresenta ácidos nucleicos que compreendem sequências de nucleotídeos que codificam as moléculas de anticorpo anti-CD138 (por exemplo, regiões variáveis de

cadeia pesada e leve e CDRs das moléculas de anticorpo), como no presente documento descrito.

[00333] Por exemplo, a presente descrição apresenta um primeiro e um segundo ácido nucleico que codificam regiões variáveis de cadeia pesada e leve, respectivamente, de uma molécula de anticorpo escolhida entre uma ou mais das moléculas de anticorpo no presente documento descritas, por exemplo, uma molécula de anticorpo da **Tabela 2** ou uma porção de uma molécula de anticorpo, por exemplo, as regiões variáveis da **Tabela 2**. O ácido nucleico pode compreender uma sequência de nucleotídeos que codifica qualquer uma das sequências de aminoácidos nas tabelas no presente documento descritas ou uma sequência substancialmente idêntica a ela (por exemplo, uma sequência pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, 99% ou mais idêntica à mesma ou que não difira em mais do que 3, 6, 15, 30 ou 45 nucleotídeos das sequências mostradas nas tabelas no presente documento).

[00334] Em certas modalidades, o ácido nucleico pode compreender uma sequência de nucleotídeos que codifica pelo menos uma, duas ou três CDRs de uma região variável da cadeia pesada que possui uma sequência de aminoácidos como descrita nas tabelas no presente documento, ou uma sequência substancialmente homóloga a ela (por exemplo, uma sequência pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, 99% ou mais idêntica a ela e/ou que tenha uma ou mais substituições, por exemplo, substituições conservativas). Em algumas modalidades, o ácido nucleico pode compreender uma sequência de nucleotídeos que codifica pelo menos uma, duas ou três CDRs de uma região variável da cadeia leve que possui uma sequência de aminoácidos conforme estabelecido nas tabelas no presente documento, ou uma sequência substancialmente homóloga a ela (por exemplo, uma sequência pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, 99% ou mais idêntica a ela e/ou que tenha uma ou mais substituições, por exemplo, substituições conser-

vativas). Em certas modalidades, o ácido nucleico pode compreender uma sequência de nucleotídeos que codifica pelo menos uma, duas, três, quatro, cinco ou seis CDRs de região variáveis de cadeia pesada e leve com uma sequência de aminoácidos como descrita nas tabelas no presente documento, ou um sequência substancialmente homóloga à mesma (por exemplo, uma sequência pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, 99% ou mais idêntica a ela e/ou que tenha uma ou mais substituições, por exemplo, substituições conservativas).

[00335] Em certas modalidades, o ácido nucleico pode compreender uma sequência de nucleotídeos que codifica pelo menos uma, duas ou três CDRs de uma região variável da cadeia pesada que possui a sequência de nucleotídeos como descrita na **Tabela 2**, uma sequência substancialmente homóloga a ela (por exemplo, uma sequência pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, 99% ou mais idêntica a ela e/ou capaz de hibridizar sob as condições de estringência no presente documento descritas). Em algumas modalidades, o ácido nucleico pode compreender uma sequência de nucleotídeos que codifica pelo menos uma, duas ou três CDRs de uma região variável da cadeia leve que possui a sequência de nucleotídeos conforme estabelecido na **Tabela 2** ou uma sequência substancialmente homóloga a ela (por exemplo, uma sequência pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, 99% ou mais idêntico a ele e/ou capaz de hibridar sob as condições rigorosas no presente documento descritas). Em certas modalidades, o ácido nucleico pode compreender uma sequência de nucleotídeos que codifica pelo menos um, dois, três, quatro, cinco ou seis CDRs de regiões variáveis de cadeia pesada e leve com a sequência de nucleotídeos conforme estabelecido na Tabela 2 ou uma sequência substancialmente homóloga à mesma (por exemplo, uma sequência pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, 99% ou mais idêntica à mesma e/ou capaz de hibridizar sob as condições de estringência no presente documento des-

critas). Em certas modalidades, o ácido nucleico compreende uma sequência de nucleotídeos como descrita na **Tabela 2** ou uma sequência substancialmente homóloga a ela (por exemplo, uma sequência pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, 99% ou mais idêntica a ela e/ou capaz de hibridizar sob as condições de estringência no presente documento descritas).

[00336] Em algumas modalidades, o ácido nucleico compreende uma porção de uma sequência de nucleotídeos como descrita na **Tabela 2** ou uma sequência substancialmente homóloga a ela (por exemplo, uma sequência pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, 99% ou mais idêntica a ela, e/ou capaz de hibridizar sob as condições de estringência no presente documento descritas). Em algumas modalidades, o ácido nucleico compreende uma porção de uma sequência de nucleotídeos como descrita na **Tabela 2** ou uma sequência substancialmente homóloga a ela (por exemplo, uma sequência pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, 99% ou mais idêntica a ela, e/ou capaz de hibridizar sob as condições de estringência no presente documento descritas). A porção pode codificar, por exemplo, uma região variável (por exemplo, VH ou VL); uma, duas ou três ou mais CDRs; ou uma, duas, três ou quatro ou mais regiões estruturais.

[00337] Os ácidos nucleicos no presente documento descritos incluem desoxirribonucleotídeos ou ribonucleotídeos ou seus análogos. O polinucleotídeo pode ser de fita simples ou dupla e se for de fita simples pode ser a fita codificadora ou a fita não codificadora (antis-senso). Um polinucleotídeo pode compreender nucleotídeos modificados, tais como nucleotídeos metilados e análogos de nucleotídeos. A sequência de nucleotídeos pode ser interrompida por componentes não nucleotídicos. Um polinucleotídeo pode ser modificado adicionalmente após a polimerização, tal como por conjugação com um componente de marcação. O ácido nucleico pode ser um polinucleotídeo

recombinante ou um polinucleotídeo de origem genômica, cDNA, semissintético ou sintético que não ocorre na natureza ou está ligado a outro polinucleotídeo em um arranjo não natural.

[00338] Em alguns aspectos, o pedido apresenta células hospedeiras e vetores que contêm os ácidos nucleicos no presente documento descritos. Os ácidos nucleicos podem estar presentes em um único vetor ou em vetores separados presentes na mesma célula hospedeira ou células hospedeiras separadas, conforme descrito em mais detalhes abaixo.

### **Vetores**

[00339] São fornecidos ainda no presente documento vetores que compreendem as sequências de nucleotídeos que codificam uma molécula de anticorpo anti-CD138 no presente documento descrita.

[00340] Em uma modalidade, o vetor compreende um nucleotídeo que codifica uma molécula de anticorpo no presente documento descrita, por exemplo, como descrito na **Tabela 1**. Em outra modalidade, o vetor compreende uma sequência de nucleotídeos no presente documento descrita, por exemplo, na **Tabela 2**. Os vetores incluem, mas não estão limitados a vírus, plasmídeo, cosmídeo, fago lambda ou um cromossomo artificial de levedura (YAC).

[00341] Inúmeros sistemas vetoriais podem ser empregados. Por exemplo, uma classe de vetores usa elementos de DNA derivados de vírus de animais, tais como, por exemplo, vírus do papiloma bovino, vírus do políoma, adenovírus, vírus da varíola, baculovírus, retrovírus (vírus de Sarcoma de Rous, MMTV ou MOMLV) ou vírus SV40. Outra classe de vetores usa elementos de RNA derivados de vírus de RNA, como o vírus da Semliki Forest, vírus da Encefalite Equina do Leste e Flavivírus.

[00342] Além disso, as células que integraram de maneira estável o DNA em seus cromossomos podem ser selecionadas introduzindo um

ou mais marcadores que permitam a seleção de células hospedeiras transfectadas. O marcador pode fornecer, por exemplo, prototropia para um hospedeiro auxotrófico, resistência a biocidas (por exemplo, antibióticos) ou resistência a metais pesados, como cobre ou similares. O gene marcador selecionável pode ser diretamente ligado às sequências de DNA a serem expressas ou introduzido na mesma célula por co-transformação. Elementos adicionais também podem ser necessários para a síntese ideal de mRNA. Esses elementos podem incluir sinais de splice, assim como promotores de transcrição, intensificadores e sinais de terminação.

[00343] Uma vez que o vetor de expressão ou sequência de DNA que contenham as construções tenham sido preparados para expressão, os vetores de expressão podem ser transfectados ou introduzidos em uma célula hospedeira apropriada. Várias técnicas podem ser empregues para conseguir isso, tais como, por exemplo, fusão de protoplastos, precipitação com fosfato de cálcio, eletroporação, transdução retroviral, transfecção viral, gene gun, transfecção à base de lipídios ou outras técnicas convencionais. No caso de fusão de protoplastos, as células são cultivadas em meio e rastreadas quanto à atividade apropriada.

[00344] Os métodos e condições para cultivar as células transfectadas resultantes e para recuperar a molécula de anticorpo produzida são conhecidos por aqueles versados na técnica e podem ser variados ou otimizados dependendo do vetor de expressão específico e da célula hospedeira de mamífero empregada, com base na presente descrição.

### **Células**

[00345] A presente descrição também fornece células (por exemplo, células hospedeiras) que compreendem um ácido nucleico que codifica uma molécula de anticorpo anti-CD138, como no presente docu-

mento descrito. Por exemplo, as células hospedeiras podem compreender uma molécula de ácido nucleico que possua uma sequência de nucleotídeos descrita na **Tabela 2**, uma sequência substancialmente homóloga a ela (por exemplo, uma sequência pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, 99% ou mais idêntica a ela e/ou capaz de hibridizar sob as condições de estringência no presente documento descritas) ou uma porção de um dos ditos ácidos nucleicos. Além disso, as células hospedeiras podem compreender uma molécula de ácido nucleico que codifica uma sequência de aminoácidos da **Tabela 1**, uma sequência substancialmente homóloga a ela (por exemplo, uma sequência pelo menos cerca de 80%, 85%, 90%, 95%, 99% ou mais idêntica) ou uma porção de uma das ditas sequências.

[00346] Em algumas modalidades, as células hospedeiras são geneticamente modificadas para compreender ácidos nucleicos que codificam a molécula de anticorpo no presente documento descrita.

[00347] Em certas modalidades, as células hospedeiras são geneticamente modificadas usando um cassete de expressão. A frase "cassete de expressão" se refere a sequências de nucleotídeos, capazes de afetar a expressão de um gene em hospedeiros compatíveis com tais sequências. Tais cassetes podem incluir um promotor, uma fase de leitura aberta com ou sem íntrons e um sinal de terminação. Também podem ser usados fatores adicionais necessários ou úteis para efetuar a expressão, tal como, por exemplo, um promotor induzível.

[00348] A descrição também fornece células hospedeiras que compreende os vetores no presente documento descritos.

[00349] A célula pode ser, mas não está limitada a uma célula eucariótica, uma célula bacteriana, uma célula de inseto ou uma célula humana. As células eucarióticas adequadas incluem, mas não estão limitadas a células Vero, células HeLa, células COS, células CHO, células HEK293, células BHK e células MDCKII. As células de inseto

adequadas incluem, mas não estão limitadas a células Sf9. Em uma modalidade, a célula (por exemplo, célula hospedeira) é uma célula isolada.

### **Usos das Moléculas de Anticorpo**

[00350] As moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas, assim como as composições farmacêuticas no presente documento descritas, têm utilidades terapêuticas, profiláticas e/ou para diagnóstico *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*.

[00351] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo causa (por exemplo, induz ou aumenta) uma função efetora em uma célula que expressa CD138. Por exemplo, as moléculas de anticorpo podem ser administradas a um indivíduo, por exemplo, um indivíduo humano, para induzir uma atividade de citotoxicidade celular dependente de anticorpo em uma célula doente (por exemplo, uma célula de câncer ou uma célula pré-cancerosa) à qual ele se liga. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo causa uma atividade de citotoxicidade dependente de complemento em uma célula que expressa CD138. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo reduz (por exemplo, inibe, bloqueia ou neutraliza) uma ou mais atividades biológicas de uma célula que expressa CD138. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo inibe a ação de uma protease em um CD138 ligado à membrana, por exemplo, para reduzir a eliminação de CD138. Por exemplo, essas moléculas de anticorpos podem ser administradas a células em cultura, *in vitro* ou *ex vivo*, ou a um indivíduo, por exemplo, um indivíduo humano, por exemplo, *in vivo*, para reduzir (por exemplo, inibir, bloquear ou neutralizar) um ou mais atividades biológicas da célula.

[00352] Consequentemente, em um aspecto, a descrição fornece um método de tratamento, prevenção ou diagnóstico de um distúrbio, por exemplo, um distúrbio no presente documento descrito (por exemplo, mieloma múltiplo), em um indivíduo, que compreende administrar

ao indivíduo uma molécula de anticorpo anti-CD138 no presente documento descrita, de modo que o distúrbio seja tratado, prevenido ou diagnosticado. Por exemplo, a descrição fornece um método que compreende o contato da molécula de anticorpo no presente documento descrita com células em cultura, por exemplo, *in vitro* ou *ex vivo*, ou administrar a molécula de anticorpo no presente documento descrita a um indivíduo, por exemplo, *in vivo*, para tratar, prevenir ou diagnosticar um distúrbio, por exemplo, um distúrbio associado a CD138 (por exemplo, mieloma múltiplo).

[00353] Como usado no presente documento, a expressão "indivíduo" pretende incluir humanos e animais não humanos. Em algumas modalidades, o indivíduo é um indivíduo humano, por exemplo, um paciente humano que tem um distúrbio no presente documento descrito (por exemplo, mieloma múltiplo) ou corre o risco de ter um distúrbio no presente documento descrito (por exemplo, mieloma múltiplo). A expressão "animais não humanos" inclui mamíferos e não mamíferos, como primatas não humanos. Em algumas modalidades, o indivíduo é um humano. Os métodos e composições no presente documento descritos são adequados para o tratamento de pacientes humanos com um distúrbio no presente documento descrito (por exemplo, mieloma múltiplo). Os pacientes com um distúrbio no presente documento descrito incluem, por exemplo, aqueles que desenvolveram um distúrbio no presente documento descrito, mas são (pelo menos temporariamente) assintomáticos, pacientes que exibiram um sintoma de um distúrbio no presente documento descrito e pacientes com um distúrbio relacionado ou associado a um distúrbio no presente documento descrito.

### **Métodos de Tratamento ou Prevenção de Distúrbios**

[00354] As moléculas de anticorpo no presente documento descritas podem ser usadas para tratar ou prevenir distúrbios associados a

CD138 ou seus sintomas.

[00355] Distúrbios ou condições exemplificadoras que podem estar associados a CD138 incluem, mas não estão limitados a câncer (por exemplo, câncer hematológico (por exemplo, um mieloma, por exemplo, mieloma múltiplo) ou tumores sólidos e condições pré-cancerosas (por exemplo, mieloma latente ou gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS)). Em uma modalidade, o distúrbio está associado à expressão aberrante de CD138. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é usada para tratar um indivíduo com um distúrbio no presente documento descrito ou em risco de desenvolver um distúrbio no presente documento descrito. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é usada para reduzir a progressão do distúrbio, por exemplo, para reduzir a progressão de uma condição pré-cancerosa para câncer.

[00356] As moléculas de anticorpo no presente documento descritas são tipicamente administradas com uma frequência que mantém um nível terapeuticamente eficaz de moléculas de anticorpo no sistema do paciente até que o paciente se recupere. Por exemplo, as moléculas de anticorpo podem ser administradas com uma frequência que atinja uma concentração sérica suficiente de pelo menos cerca de 1, 2, 5, 10, 20, 30 ou 40 moléculas de anticorpo para se ligar cada molécula CD138. Em uma modalidade, as moléculas de anticorpo são administradas a cada 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 dias, a cada 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 semanas, ou a cada 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 meses.

[00357] Os métodos de administração de várias moléculas de anticorpo são conhecidos na técnica e são descritos abaixo. Dosagens adequadas das moléculas de anticorpo usadas dependerão da idade e peso do indivíduo e do medicamento em particular usado.

[00358] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada ao indivíduo (por exemplo, um indivíduo humano) por via intraveno-

sa. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada ao indivíduo em uma dose entre 0,1 mg/kg e 50 mg/kg, por exemplo, entre 0,2 mg/kg e 25 mg/kg, entre 0,5 mg/kg e 10 mg/kg, entre 0,5 mg/kg e 5 mg/kg, entre 0,5 mg/kg e 3 mg/kg, entre 0,5 mg/kg e 2,5 mg/kg, entre 0,5 mg/kg e 2 mg/kg, entre 0,5 mg/kg e 1,5 mg/kg, entre 0,5 mg/kg e 1 mg/kg, entre 1 mg/kg e 1,5 mg/kg, entre 1 mg/kg e 2 mg/kg, entre 1 mg/kg e 2,5 mg/kg, entre 1 mg/kg e 3 mg/kg, entre 1 mg/kg e 2,5 mg/kg, ou entre 1 mg/kg e 5 mg/kg. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada ao indivíduo em uma dose fixa entre 10 mg e 1000 mg, por exemplo, entre 10 mg e 500 mg, entre 10 mg e 250 mg, entre 10 mg e 150 mg, entre 10 mg e 100 mg, entre 10 mg e 50 mg, entre 250 mg e 500 mg, entre 150 mg e 500 mg, entre 100 mg e 500 mg, entre 50 mg e 500 mg, entre 25 mg e 250 mg, entre 50 mg e 150 mg, entre 50 mg e 100 mg, entre 100 mg e 150 mg, entre 100 mg e 200 mg, ou entre 150 mg e 250 mg. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada uma vez por semana, duas vezes por semana, uma vez a cada duas semanas, uma vez a cada três semanas, uma vez a cada quatro semanas, uma vez a cada oito semanas, uma vez por mês, uma vez a cada dois meses ou uma vez a cada três meses. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada entre 0,5 mg/kg e 3 mg/kg ou entre 50 mg e 150 mg, uma vez por semana, duas vezes por semana, uma vez a cada duas semanas ou uma vez a cada quatro semanas.

[00359] As moléculas de anticorpo podem ser usadas por si mesmas ou conjugadas com um segundo agente, por exemplo, um agente bacteriano, toxina ou proteína, por exemplo, uma segunda molécula de anticorpo anti-CD138. Este método inclui: administração da molécula de anticorpo, sozinha ou conjugada com um segundo agente, a um indivíduo que requer tal tratamento. As moléculas de anticorpo podem ser usadas para liberar uma variedade de agentes terapêuticos, por

exemplo, uma toxina ou suas misturas.

### *Câncer*

[00360] As moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas podem ser usadas para tratar ou prevenir um câncer ou uma condição pré-cancerosa.

[00361] A expressão de CD138 está desregulada em muitos cânceres, por exemplo, câncer de próstata, câncer de mama, câncer de pâncreas, câncer de ovário, câncer de cólon, câncer de pulmão e mieloma (Kiviniemi *et al. APMIS*. 2004; 112 (2): 89-97; Lendorf *et al. J. Histochem Cytochem*. 2011; 59 (6): 615-629; Juuti *et al. Oncologia*. 2005; 68(2-3): 97-106; Kusumoto *et al. Oncol Rep*. 2010; 23(4): 917-25; Hashimoto *et al. BMC Cancer*. 2008; 8: 185; Joensuu *et al. Cancer Res*. 2002; 62(18): 5210-5217; Seidel *et al. Blood*. 2000; 95(2): 388-392). CD138 pode modular vários processos chave de tumorigênese, por exemplo, proliferação, apoptose e angiogênese de células cancerígenas (Teng *et al. Matrix Biol*. 2012; 31(1): 3-16). Os perfis clínicos e moleculares de CD138 em cânceres sólidos e hematológicos são descritos, por exemplo, em Akl *et al. Oncotarget*. 2015; 6(30):28693-28715.

[00362] CD138 pode afetar a tumorigênese pela regulação de mediadores da sobrevivência e proliferação de células tumorais (por exemplo, oncogenes ou fatores de crescimento). Por exemplo, camundongos *Sdc1-/-* foram protegidos contra a tumorigênese mamária induzida por Wnt-1 (Alexander *et al. Nat Genet*. 2000; 25(3): 329-32). O fator de crescimento de hepatócitos (HGF) se liga ao CD138 nas células do mieloma (Derksen *et al. Blood*. 2002; 99(4):1405-1410). A interação de HGF com CD138 potencializou a sinalização de Met, que está envolvida no crescimento, sobrevivência e propagação de vários cânceres (Birchmeier *et al., Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003; 4(12): 915-925; Derksen *et al. Blood*. 2002; 99(4): 1405-1410). A expressão de

CD138 é elevada no estroma reativo do tecido de carcinoma da mama (Stanley *et al. Am J Clin Pathol.* 1999; 112(3):377-383). MEFs que expressam CD138 aumentaram o crescimento de linhagens celulares de câncer de mama em co-cultura e promoveram a progressão do carcinoma de mama *in vivo* (Maeda *et al., Cancer Res.* 2004; 64(2):612-621).

[00363] CD138 pode regular a apoptose da células tumorais. A eliminação de CD138 nas células de mieloma induziu a interrupção do crescimento e apoptose (Khotskaya *et al., J. Biol Chem.* 2009; 284(38): 26085-26095). Os ectodomínios recombinantes de CD138 induziram apoptose em células de câncer de mama MCF-7 e células de câncer de próstata humanas cultivadas (Sun *et al., Cancer Res.* 2008; 68(8): 2912-2919; Hu *et al. Neoplasia.* 2010; 12(10): 826-836).

[00364] O CD138 pode se ligar a fatores pró-angiogênicos (por exemplo, FGF-2 e VEGF) e apresentar esses fatores aos seus respectivos receptores nas células endoteliais para iniciar a invasão e brotamento endoteliais (Teng *et al. Matrix Biol.* 2012; 31(1):3-16). A expressão aumentada de CD138 nos fibroblastos do estroma foi observada em vários carcinomas, tais como os da mama, estômago e tireoide (Stanley *et al. Am J Clin Pathol.* 1999; 112(3): 377-383; Wiksten *et al. Int J Cancer.* 2001; 95 (1):1-6; Barbareschi *et al. Cancer.* 2003; 98(3): 474-483). Em um modelo de xenoenxerto de células de carcinoma de mama humano e implantação de fibroblastos transfectados com CD138 em camundongos, a expressão de CD138 no estroma foi associada a uma densidade microvascular significativamente elevada e a uma área maior do vaso (Maeda *et al. Oncogene.* 2006; 25(9): 1408-1412).

[00365] Exemplos de cânceres que podem ser tratados ou prevenidos pelas moléculas de anticorpo no presente documento descritas incluem, entre outros, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia

mielóide aguda (LMA), carcinoma adrenocortical, sarcoma de Kaposi, um linfoma relacionado à AIDS, linfoma primário do sistema nervoso (SNC), câncer anal, câncer de apêndice, astrocitoma, tumor teratoide/rabdoide atípico, carcinoma de célula basal, câncer do duto biliar, câncer de bexiga, câncer ósseo (por exemplo, sarcoma de Ewing ou osteossarcoma e histiocitoma fibroso maligno), tumor cerebral (por exemplo, astrocitomas, glioma do tronco cerebral, tumor teratoide/rabdoide atípico do sistema nervoso central, tumor embrionário do sistema nervoso central, tumor de células germinativas do sistema nervoso central, craniofaringioma ou ependimoma), câncer de mama, tumor brônquico, linfoma de Burkitt, tumor carcinóide (por exemplo, tumor carcinóide gastrointestinal), tumor cardíaco (coração), tumor embrionário, tumor de células germinativas, linfoma, câncer cervical, colangiocarcinoma, cordoma, leucemia linfocítica crônica a (LLC), leucemia mielóide crônica (LMC), neoplasia mieloproliferativa crônica, câncer de cólon, câncer colorretal, craniofaringioma, linfoma cutâneo de células T, carcinoma ductal in situ (DCIS), câncer endometrial, ependimoma, câncer de esôfago, esteseoneuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor extracraniano de células germinativas, tumor extra-gonadal de células germinativas, câncer de olho (por exemplo, melanoma intraocular ou retinoblastoma), câncer de trompas de falópio, histiocitoma fibroso de osso, osteossarcoma, câncer de vesícula biliar, câncer gástrico (estômago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumores do estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células germinativas (por exemplo, tumor do sistema nervoso central, tumor extracraniano, tumor extra-gonadal, câncer de ovário ou câncer testicular), doença trofoblástica gestacional, glioma, leucemia de células pilosas, câncer de cabeça e pescoço, câncer hepatocelular (fígado), linfoma de Hodgkin, câncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumor de células das ilhotas, tumor neuroendócrino pancreático, sarcoma de Kaposi, câncer

renal (por exemplo, câncer de células renais ou Tumor de Wilms), histiocitose de células de Langerhans (LCH), câncer de laringe, leucemia (por exemplo, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia linfocítica crônica (LLC), leucemia mielóide crônica (LMC) ou leucemia de células pilosas), câncer de lábio e cavidade oral, câncer de fígado, câncer de pulmão (por exemplo, câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) ou câncer de pulmão de células pequenas), linfoma (por exemplo, relacionado a AIDS, linfoma de Burkitt, linfoma cutâneo de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin ou linfoma do sistema nervoso central (SNC)), macroglobulinemia de Waldenstrom, câncer de mama masculino, histiocitoma fibroso maligno do osso e osteossarcoma, melanoma (por exemplo, melanoma intraocular (olho)), carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, câncer escamoso metastático de pescoço, carcinoma do trato da linha média, câncer de boca, síndrome de neoplasia endócrina múltipla, mieloma múltiplo/neoplasia de células plasmáticas, micose fungóide, síndrome mielodisplásica, neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa crônica, neoplasia mieloproliferativa crônica, câncer de cavidade nasal e seio paranasal, câncer de nasofaringe, neuroblastoma, câncer de boca, câncer de lábio e cavidade oral, câncer de orofaringe, osteossarcoma e histiocitoma fibroso maligno do osso, câncer de ovário (por exemplo, câncer de ovário epitelial ou tumor de ovário de célula germinativa), câncer de pâncreas, tumores neuroendócrinos pancreáticos (tumores de células das ilhotas), papilomatose, paraganglioma, câncer de seio paranasal e cavidade nasal, câncer de paratireóide, câncer de pênis, câncer de faringe, feocromocitoma, tumor de hipófise, blastoma pleuropulmonar, câncer de peritônio, câncer de próstata, câncer de reto, câncer de próstata, rabdomiossarcoma, câncer de glândula salivar, sarcoma (por exemplo, sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi, osteossarcoma, rabdomiossarcoma, sarcoma de tecidos moles ou sar-

coma uterino), síndrome de Sézary, câncer de pele (por exemplo, melanoma, carcinoma de células de Merkel ou câncer de pele não melanoma) câncer de intestino delgado, carcinoma espinocelular, câncer testicular, câncer de garganta, timoma e carcinoma do timo, câncer de tireoide, câncer de células de transição da pelve renal e ureter, câncer de uretra, câncer de útero endometrial, câncer de vagina, câncer de vulva ou uma lesão metastática desses.

[00366] Em uma modalidade, o câncer é um câncer hematológico, por exemplo, um mieloma, linfoma ou leucemia. Em uma modalidade, o câncer é um mieloma. Em uma modalidade, o câncer é um mieloma múltiplo.

[00367] Em outra modalidade, o câncer é um tumor sólido. Em uma modalidade, o câncer é um câncer cervical (por exemplo, um carcinoma cervical de células escamosas ou um adenocarcinoma endocervical), um câncer uterino (por exemplo, um carcinoma endometriode do corpo uterino), um câncer no cérebro (por exemplo, um glioblastoma), um câncer de pulmão (por exemplo, um carcinoma de células escamosas do pulmão) ou um câncer de mama (por exemplo, um carcinoma invasivo da mama).

[00368] Em uma modalidade, o câncer é escolhido entre um câncer de bexiga, um câncer de mama, um câncer cervical, um câncer colorretal, um câncer endometrial, um câncer de vesícula biliar, um câncer gástrico, um glioma, um câncer de cabeça e pescoço, um câncer de laringe, um câncer de fígado, um câncer de pulmão, um mesotelioma, um câncer da nasofaringe, um câncer oral, um câncer de ovário, um câncer de pâncreas, um câncer de próstata ou um câncer de tireoide.

[00369] Em uma modalidade, o câncer é um câncer de bexiga. CD138 é expresso no câncer de bexiga (Kim & Park. *Hum Pathol*. 2014; 45: 1830-1838). Em uma modalidade, o câncer de bexiga é um carcinoma urotelial, um carcinoma espinocelular ou um adenocarcino-

ma. Em uma modalidade, o câncer de bexiga é não invasivo, não invasivo aos músculos ou invasivo aos músculos. As moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas podem ser usadas sozinhas ou em combinação com um segundo agente terapêutico, procedimento ou modalidade para tratar um câncer de bexiga. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD138 é usada em combinação com uma cirurgia (por exemplo, ressecção transuretral de tumor de bexiga (TURBT) ou cistectomia), uma terapia intravesical (por exemplo, uma imunoterapia intravesical (por exemplo, *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG)) ou quimioterapia intravesical (por exemplo, mitomicina, valrubicina, docetaxel, tiotepa ou gencitabina)), quimioterapia (por exemplo, quimioterapia intravesical ou quimioterapia sistêmica (por exemplo, cisplatina, fluorouracil (5-FU), mitomicina, gemcitabina, metotrexato, vinblastina, doxorubicina, carboplatina, paclitaxel, docetaxel, ifosfamida ou pemetrexed), terapia de radiação ou imunoterapia (por exemplo, BCG intravesical, um inibidor do ponto de verificação imune (por exemplo, inibidor de PD-L1 (por exemplo, atezolizumabe, durvalumabe ou avelumabe) ou um inibidor de PD-1 (por exemplo, nivolumabe ou pembrolizumabe).

[00370] Em uma modalidade, o câncer é um câncer de mama. CD138 é expresso no câncer de mama (Akl *et al. Oncotarget*. 2015; 6(30): 28693-28715; Barbareschi *et al. Câncer*. 2003; 98: 474-483; Lim *et al. Singapore Med J*. 2014; 55: 468-472; Nguyen *et al. Am J Clin Pathol*. 2013; 140: 468-474; Lendorf *et al. J Histochem Cytochem*. 2011; 59: 615-629; Gotte *et al. Res*. 2007; 9(1): R8; Tsanou *et al. J Exp Clin Câncer Res*. 2004; 23(4):641-650). Em uma modalidade, o câncer de mama é um carcinoma ductal {por exemplo, carcinoma ductal in situ (DCIS) ou carcinoma ductal invasivo (IDC) (por exemplo, um carcinoma tubular, um carcinoma medular, um carcinoma mucinoso, um carcinoma papilar ou um carcinoma cribriforme), um carcinoma lo-

bular (por exemplo, um carcinoma lobular in situ (LCIS) ou um carcinoma lobular invasivo (ILC)) ou um câncer de mama inflamatório. Em uma modalidade, o câncer de mama é positivo para ER, positivo para PR, positivo para HER2 ou triplo negativo (ER-, PR- e HER2-). As moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas podem ser usadas sozinhas ou em combinação com um segundo agente terapêutico, procedimento ou modalidade para tratar um câncer de bexiga. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD138 é usada em combinação com uma cirurgia (por exemplo, uma cirurgia de conservação da mama ou uma mastectomia), uma radioterapia, uma quimioterapia (por exemplo, uma antraciclina (por exemplo, doxorrubicina, doxorrubicina lipossômica, epirubicina), um taxano (por exemplo, paclitaxel, paclitaxel ligado à albumina (por exemplo, nab-paclitaxel) ou docetaxel), 5-fluorouracil (5-FU), ciclofosfamida, um agente de platina (por exemplo, cisplatina ou carboplatina), vinorelbina, capecitabina, gencitabina, mitoxantrona, ixabepilona ou eribulina), uma terapia hormonal (por exemplo, tamoxifeno, toremifeno, fulvestrant, um inibidor da aromatase (por exemplo, letrozol, anastrozol ou exemestano), ablação ovariana (por exemplo, ooforectomia, um análogo do hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH) ou um medicamento de quimioterapia)), uma terapia direcionada (por exemplo, trastuzumabe, pertuzumabe, ado-trastuzumabe emtansina, lapatinib, neratinib, um inibidor da CDK4/6 (por exemplo, palbociclib ou ribociclib), um inibidor de mTOR (por exemplo, everolimus) ou uma combinação dos mesmos.

[00371] Em uma modalidade, o câncer é um câncer cervical. CD138 é expresso no câncer do colo do útero (Akl *et al.* *Oncotarget*. 2015; 6(30):28693-28715). Em uma modalidade, o câncer do colo do útero é um câncer micro-invasivo do colo do útero ou câncer do colo do útero invasivo. Em uma modalidade, o câncer do colo do útero é um carcinoma de célula escamosa ou um adenocarcinoma. As moléculas de

anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas podem ser usadas sozinhas ou em combinação com um segundo agente terapêutico, procedimento ou modalidade para tratar um câncer cervical. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD138 é usada em combinação com uma cirurgia por exemplo, uma criocirurgia, uma cirurgia a laser, uma conização, uma histerectomia simples, uma histerectomia radical, uma traquelectomia ou exenteração pélvica), radioterapia, quimioterapia (por exemplo, cisplatina, carboplatina, paclitaxel, topotecan, gemcitabina, docetaxel, ifosfamida, 5-fluorouracil (5-FU), irinotecan ou mitomicina), uma terapia direcionada (por exemplo, um inibidor da angiogênese (por exemplo, bevacizumabe)) ou uma combinação dos mesmos.

[00372] Em uma modalidade, o câncer é um câncer endometrial. CD138 é expresso no câncer endometrial (Hasengaowa *et al. Ann Oncol.* 2005; 16: 1109-1115). Em uma modalidade, o câncer endometrial é um carcinoma endometriode, um carcinoma seroso, um carcinoma de células claras, um carcinoma mucinoso, um carcinoma misto ou indiferenciado, um carcinoma de células escamosas, um carcinoma de células de transição ou um sarcoma do estroma endometrial. As moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas podem ser usadas sozinhas ou em combinação com um segundo agente terapêutico, procedimento ou modalidade para tratar um câncer endometrial. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD138 é usada em combinação com uma cirurgia, radioterapia, terapia hormonal (por exemplo, progestina (por exemplo, acetato de medroxiprogesterona) ou acetato de megesterol), tamoxifeno, um agonista do hormônio de liberação de hormônio luteinizante (LHRH) (por exemplo, goserelina ou leuprolide), um inibidor da aromatase (por exemplo, letrozol, anastrozol ou exemestano), quimioterapia (por exemplo, paclitaxel, carboplatina, doxorrubicina, doxorrubicina lipossômica ou cisplatina)

ou uma combinação dos mesmos.

[00373] Em uma modalidade, o câncer é um câncer de vesícula biliar. CD138 é superexpresso no câncer de vesícula biliar (Roh *et al. Eur Surg Res.* 2008; 41(2): 245-250). Em uma modalidade, o câncer de vesícula biliar é um adenocarcinoma ou um adenocarcinoma papilar. As moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas podem ser usadas sozinhas ou em combinação com um segundo agente terapêutico, procedimento ou modalidade para tratar um câncer de vesícula biliar. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD138 é usada em combinação com uma cirurgia, terapia de radiação, quimioterapia (por exemplo, gemcitabina, cisplatina, 5-fluorouracil (5-FU), capecitabina ou oxaliplatina) ou paliativo terapia (por exemplo, um stent biliar, um cateter biliar, um desvio biliar, uma injeção de álcool, um medicamento para dor ou uma combinação dos mesmos.

[00374] Em uma modalidade, o câncer é um câncer gástrico. A forte expressão de CD138 no estroma está associada ao câncer gástrico (Wiksten *et al., Int J Cancer.* 2001; 95(1): 1-6). Em uma modalidade, o câncer gástrico é um adenocarcinoma (ACA). As moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas podem ser usadas sozinhas ou em combinação com um segundo agente terapêutico, procedimento ou modalidade para tratar um câncer gástrico. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD138 é usada em combinação com uma cirurgia, quimioterapia (por exemplo, 5-FU (fluorouracil), capecitabina, carboplatina, cisplatina, docetaxel, epirrubicina, irinotecano, oxaliplatina ou paclitaxel) ou uma combinação dos mesmos.

[00375] Em uma modalidade, o câncer é um câncer no cérebro (por exemplo, um glioma). CD138 é expresso em glioma (Xu *et al. Mol Biol Rep.* 2012; 39(9): 8979-8985). Em uma modalidade, o glioma é um astrocitoma, um ependimoma ou um oligodendroglioma. As moléculas

de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas podem ser usadas sozinhas ou em combinação com um segundo agente terapêutico, procedimento ou modalidade para tratar um glioma. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD138 é usada em combinação com uma cirurgia, uma terapia de radiação, uma quimioterapia (por exemplo, carboplatina, carmustina (BCNU), cisplatina, ciclofosfamida, etoposídeo, irinotecan, lomustina (CCNU), metotrexato, procarbazina, temozolomida ou vincristina), uma terapia direcionada (por exemplo, bevacizumabe ou everolímus), um corticosteroide (por exemplo, dexametasona), um medicamento anticonvulsivante ou um hormônio ou uma combinação dos mesmos.

[00376] Em uma modalidade, o câncer é um câncer da laringe. A expressão de CD138 está presente no câncer de laringe (Klatka *et al. Otolaryngol Pol.* 2004; 58: 933-940). Em uma modalidade, o câncer de laringe é um carcinoma de células escamosas ou um adenocarcinoma. As moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas podem ser usadas sozinhas ou em combinação com um segundo agente terapêutico, procedimento ou modalidade para tratar um câncer de laringe. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD138 é usada em combinação com uma cirurgia, uma terapia de radiação, uma quimioterapia (por exemplo, cisplatina, carboplatina, 5-fluorouracil (5-FU), docetaxel, paclitaxel, bleomicina, metotrexato ou ifosfamida), uma terapia direcionada (por exemplo, um inibidor de EGFR (por exemplo, cetuximabe)) ou uma combinação dos mesmos. Em uma modalidade, o câncer é um câncer de fígado. Em uma modalidade, o câncer de fígado é um carcinoma hepatocelular (CHC), um colangiocarcinoma, um angiossarcoma ou câncer secundário de fígado. As moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas podem ser usadas sozinhas ou em combinação com um segundo agente terapêutico, procedimento ou modalidade para tratar um câncer

de fígado. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD138 é usada em combinação com uma cirurgia, ablação de tumor, embolização de tumor, uma terapia de radiação, uma terapia direcionada (por exemplo, sorafenib ou regorafenib), uma quimioterapia (por exemplo, doxorubicina, 5-fluorouracil (5-FU) ou cisplatina) ou uma combinação dos mesmos.

[00377] Em uma modalidade, o câncer é um câncer de pulmão. CD138 é expresso no câncer de pulmão (Anttonen *et al. Lung Cancer*. 2001; 32:297-305). Em uma modalidade, o câncer de pulmão é um câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) (por exemplo, um adenocarcinoma, um carcinoma de células escamosas, um carcinoma de células grandes ou um tumor neuroendócrino de células grandes) ou um câncer de pulmão de células pequenas (SCLC). As moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas podem ser usadas sozinhas ou em combinação com um segundo agente terapêutico, procedimento ou modalidade para tratar um câncer de pulmão. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD138 é usada em combinação com uma cirurgia, ablação por radiofrequência (RFA), uma terapia de radiação, uma quimioterapia (cisplatina, carboplatina, paclitaxel, paclitaxel ligado à albumina (nab-paclitaxel), docetaxel, gencitabina, vinorelbina, irinotecano, etoposídeo, vinblastina ou pemetrexed), uma terapia direcionada (inibidor da angiogênese (por exemplo, bevacizumabe ou ramevacizumabe), um inibidor de EGFR (por exemplo, erlotinib, afatinib, gefitinib, osimertinib ou necitumumabe), um inibidor de ALK (por exemplo, crizotinib, ceritinib, alitinib ou brigatinib), um inibidor de BRAF (por exemplo, dabrafenib ou trametinib), uma imunoterapia (por exemplo, um inibidor de PD-1 (por exemplo, nivolumabe ou pembrolizumabe) ou um inibidor de PD-L1 (por exemplo, atezolizumabe), ou uma combinação dos mesmos, por exemplo, para tratar um câncer de pulmão de células não pequenas.

Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD138 é usada em combinação com uma cirurgia, uma radioterapia, uma quimioterapia (cisplatina, etoposídeo, carboplatina ou irinotecan) ou uma combinação dos mesmos, por exemplo, para tratar um câncer de pulmão de células pequenas.

[00378] Em uma modalidade, o câncer é um mesotelioma. CD138 é expresso no mesotelioma (Kumarishh *et al.*, *J. Pathol.* 1998; 186:300-305). Em uma modalidade, o mesotelioma é um mesotelioma epitelióide, um mesotelioma sarcomatoide ou mesotelioma abifásico. Em uma modalidade, o mesotelioma é um mesotelioma pleural, um mesotelioma peritoneal ou um mesotelioma pericárdico. As moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas podem ser usadas sozinhas ou em combinação com um segundo agente terapêutico, procedimento ou modalidade para tratar um mesotelioma. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD138 é usada em combinação com uma cirurgia, terapia de radiação, quimioterapia (por exemplo, pemetrexed, cisplatina, carboplatina, gemcitabina, metotrexate, vinorelbina, mitomicina ou doxorubicina) ou uma combinação dos mesmos.

[00379] Em uma modalidade, o câncer é um câncer nasofaríngeo. CD138 é expresso no câncer nasofaríngeo (Kim *et al.* *Head Neck.* 2011; 33:1458-1466). Em uma modalidade, o câncer nasofaríngeo é um carcinoma espinocelular queratinizado, um carcinoma diferenciado não queratinizado ou um carcinoma indiferenciado. As moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas podem ser usadas sozinhas ou em combinação com um segundo agente terapêutico, procedimento ou modalidade para tratar um câncer nasofaríngeo. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD138 é usada em combinação com uma cirurgia, uma radioterapia, uma quimioterapia (por exemplo, carboplatina, doxorubicina, epirrubicina, paclitaxel, do-

cetaxel, gencitabina, bleomicina ou metotrexato), uma terapia direcionada (por exemplo, cetuximabe) ou uma combinação dos mesmos.

[00380] Em uma modalidade, o câncer é um câncer nasofaríngeo. O CD138 é expresso no câncer de oral (Al-Otaibi *et al. J Oral Pathol Med.* 2013; 42:186-193). Em uma modalidade, o câncer oral é um carcinoma de células escamosas, um carcinoma verrucoso ou um carcinoma de glândula salivar menor. As moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas podem ser usadas sozinhas ou em combinação com um segundo agente terapêutico, procedimento ou modalidade para tratar um câncer oral. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD138 é usada em combinação com uma cirurgia, terapia de radiação, quimioterapia (por exemplo, cisplatina, carboplatina, 5- fluorouracil (5-FU), paclitaxel, docetaxel, metotrexato, ifosfamida ou bleomicina), uma terapia direcionada (por exemplo, cetuximabe) ou uma combinação dos mesmos.

[00381] Em uma modalidade, o câncer é um câncer de ovário. CD138 é expresso no câncer de ovário (Kusumoto *et al. Oncol Rep.* 2010; 23: 917-925; Davies *et al. Clin Cancer Res.* 2004; 10: 5178-5186). Em uma modalidade, o câncer de ovário é um câncer epitelial, um carcinoma de células germinativas, um carcinoma do estroma ou um carcinoma de células pequenas. As moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas podem ser usadas sozinhas ou em combinação com um segundo agente terapêutico, procedimento ou modalidade para tratar um câncer de ovário. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD138 é usada em combinação com uma cirurgia, uma quimioterapia (por exemplo, cisplatina, carboplatina, paclitaxel, paclitaxel ligado à albumina (nab-paclitaxel), docetaxel, altretamina, capecitabina, ciclofosfamida, etoposídeo, gemcitabina, ifosfamida, irinotecan, doxorubicina lipossômica, melfalan, pemetrexedo, topotecan ou vinorelbina), uma terapia hormonal (por exemplo, um

agonista do hormônio de liberação de hormônio luteinizante (LHRH) (por exemplo, goserelina ou leuprolide), por exemplo, tamoxifen, letrozol, anastrozol ou exemestano), uma terapia direcionada (por exemplo, um inibidor de angiogênese (por exemplo, bevacizumabe), um inibidor de PARP (por exemplo, olaparib, rucaparib ou niraparib), uma terapia de radiação ou uma combinação dos mesmos.

[00382] Em uma modalidade, o câncer é um câncer de pâncreas. CD138 é expresso no câncer de pâncreas (Juuti *et al. Oncology*. 2005; 68: 97-106). Em uma modalidade, o câncer de pâncreas é um tumor exócrino ou um tumor endócrino. As moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas podem ser usadas sozinhas ou em combinação com um segundo agente terapêutico, procedimento ou modalidade para tratar um câncer de pâncreas. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD138 é usada em combinação com uma cirurgia, ablação, embolização, terapia de radiação ou quimioterapia (cemcitabina, 5-fluorouracil (5-FU), irinotecan, oxaliplatina, paclitaxel ligado à albumina, capecitabina, cisplatina, paclitaxel, docetaxel ou irinotecan lipossoma).

[00383] Em uma modalidade, o câncer é um câncer de próstata. CD138 é expresso no câncer de próstata (Ledezma *et al. Asian J Androl*. 2011; 13:476-480; Shariat *et al. BJU Int*. 2008; 101 : 232-237; Kiviniemi *et al. Apmis*. 2004; 112: 89-97; Zellweger *et al. Prostate*. 2003; 55:20-29). Em uma modalidade, o câncer de próstata é um adenocarcinoma, um câncer de célula de transição (ou urotelial), um câncer de células escamosas ou um câncer de próstata de células pequenas. As moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas podem ser usadas sozinhas ou em combinação com um segundo agente terapêutico, procedimento ou modalidade para tratar um câncer de próstata. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD138 é usada em combinação com uma cirurgia, radioterapia, crioterapia,

terapia hormonal (por exemplo, orquiectomia, um agonista de LHRH (por exemplo, leuprolide, goserelina, triptorelina ou histrelina), um antagonista da LHRH (por exemplo, degarelix), um inibidor de CYP17 (por exemplo, abiraterona), um anti-androgênio (por exemplo, flutamida, bicalutamida, nilutamida ou enzalutamida), estrogênio ou cetocozolol), quimioterapia (por exemplo, docetaxel, cabazitaxel), mitoxantrona ou estramustina), um tratamento de vacina (por exemplo, Sipuleucel-T) ou um tratamento direcionado aos ossos (por exemplo, um bisfosfonato (por exemplo, ácido zoledrônico), denosumabe, um corticosteroide (por exemplo, prednisona ou dexametasona), terapia de radiação externa, um radiofármaco (por exemplo, Estrôncio-89, Samário-153 ou Rádio-223) ou uma combinação dos mesmos.

[00384] Em uma modalidade, o câncer é um câncer de cabeça e pescoço. CD138 é expresso no câncer de cabeça e pescoço (Anttonen *et al. Br J Cancer*. 1999; 79: 558-564; Inki *et al. Br J Cancer*. 1994; 70: 319-323). Em uma modalidade, o câncer de cabeça e pescoço é um carcinoma de células escamosas. As moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas podem ser usadas sozinhas ou em combinação com um segundo agente terapêutico, procedimento ou modalidade para tratar um câncer de cabeça e pescoço. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD138 é usada em combinação com uma cirurgia, uma terapia de radiação, uma quimioterapia (por exemplo, metotrexate, bleomicina ou docetaxel), uma terapia direcionada (por exemplo, cetuximabe), uma imunoterapia (por exemplo, um inibidor de PD-1 (por exemplo, nivolumabe ou pembrolizumabe) ou uma combinação dos mesmos.

[00385] Em uma modalidade, o câncer é um câncer de tireoide. CD138 é expresso no câncer de tireoide (Oh & Park. *J Korean Med. Sci*. 2006; 21: 397-405). Em uma modalidade, o câncer de tireoide é um carcinoma papilar, um carcinoma folicular, um carcinoma de célu-

las de Hürthle, um carcinoma medular da tireoide ou um carcinoma anaplásico. As moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas podem ser usadas sozinhas ou em combinação com um segundo agente terapêutico, procedimento ou modalidade para tratar um câncer de tireoide. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD138 é usada em combinação com uma cirurgia, um tratamento com iodo radioativo, uma terapia com hormônios tireoidianos, uma radioterapia, uma quimioterapia, uma terapia direcionada (por exemplo, um inibidor de quinase (por exemplo, sorafenib ou lenvatinib) ou uma combinação dos mesmos.

[00386] Em uma modalidade, o câncer é uma leucemia linfocítica crônica (LLC). CD138 é expresso no câncer de leucemia linfocítica crônica (Jilani *et al.*, *Int J Lab Hematol.* 2009; 31:97-105). As moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas podem ser usadas sozinhas ou em combinação com um segundo agente terapêutico, procedimento ou modalidade para tratar um câncer de tireoide. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD138 é usada em combinação com uma quimioterapia (por exemplo, um análogo de purina (por exemplo, fludarabina, pentostatina ou cladribina), um agente alquilante (por exemplo, clorambucil, ciclofosfamida ou bendamustina), um corticosteroide (por exemplo, prednisona, metilprednisolona ou dexametasona), doxorubicina, metotrexate, oxaliplatina, vincristina, etoposídeo e citarabina), um anticorpo anti-CD20 (rituximabe, obinutuzumabe ou ofatumumabe), um anticorpo anti-CD52 (por exemplo, alemtuzumabe), uma terapia direcionada (por exemplo, ibrutinib, idelalisib ou venetoclax), um transplante de células-tronco (SCT) ou uma combinação dos mesmos.

[00387] Em uma modalidade, o câncer é um linfoma (por exemplo, um linfoma difuso de células B grandes (DLBCL)). CD138 é expresso em DLBCL (Oh & Park. *J Korean Med. Sci.* 2006; 21: 397-405; Bodoor

*et al. Asian Pac J Prev.* 2012; 13:3037-3046). As moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas podem ser usadas sozinhas ou em combinação com um segundo agente terapêutico, procedimento ou modalidade para tratar um DLBCL. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-CD138 é usada em combinação com uma quimioterapia (por exemplo, um agente alquilante (por exemplo, ciclofosfamida, clorambucil, bendamustina ou ifosfamida), um corticosteróide (por exemplo, prednisona ou dexametasona), um medicamento de platina (cisplatina, carboplatina ou oxaliplatina), um análogo de purina (por exemplo, fludarabina, pentostatina ou cladribina), um anti-metabolito (por exemplo, citarabina, gemcitabina, metotrexate ou pralatrexate), vincristina, doxorubicina, mitoxantrona, etoposídeo, ou bleomicina), uma imunoterapia (por exemplo, um anticorpo anti-CD20 (rituximabe, obinutuzumabe ou ofatumumabe), um anticorpo anti-CD52 (por exemplo, alemtuzumabe), um anticorpo anti-CD30 (por exemplo, brentuximabe vedotina), interferon, um medicamento imunomodulador (por exemplo, talidomida ou lenalidomida), uma terapia direcionada (por exemplo, um inibidor de proteassoma (por exemplo, bortezomib), um inibidor de histona desacetilase (HDAC) (por exemplo, romidepsina ou belinostat) ou um inibidor de quinase (por exemplo, ibrutinib ou idelalisib), uma terapia de radiação, uma transplante de células tronco (SCT) ou uma combinação dos mesmos.

[00388] Em uma modalidade, o câncer é um linfoma de Hodgkin. CD138 é expresso no linfoma de Hodgkin (Gharbaran *et al. J. Hematol Oncol.* 2013; 6:62; Vassilakopoulos *et al. Anticancer Res.* 2005; 25: 4743-4746). As moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas podem ser usadas sozinhas ou em combinação com um segundo agente terapêutico, procedimento ou modalidade para tratar um linfoma de Hodgkin. Em uma modalidade, a molécula de an-

ticorpo anti-CD138 é usada em combinação com uma quimioterapia (por exemplo, doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina, etoposídeo, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina, prednisona, mecloretamina, vincristina ou vinblastina), uma terapia de radiação, uma imunoterapia (por exemplo, um anticorpo anti-CD30 (por exemplo, brentuximabe vedotina)), um transplante de células-tronco ou uma combinação dos mesmos.

[00389] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é usada para tratar ou prevenir uma condição pré-cancerosa. Condição pré-cancerosa, também conhecida como condição pré-maligna, condição potencialmente pré-cancerosa ou condição potencialmente pré-maligna, se refere a um estado de morfologia desordenada das células que está associada a um risco aumentado de câncer. Se não tratada, condições pré-cancerosas podem levar ao câncer. Em uma modalidade, a lesão pré-maligna é um tecido morfológicamente atípico que parece anormal ao exame microscópico e no qual o câncer é mais provável de ocorrer do que em sua contraparte aparentemente normal. Em uma modalidade, a condição pré-cancerosa é mieloma latente ou mieloma assintomático. Em uma modalidade, a condição pré-cancerosa é gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS). Outros exemplos de condições pré-cancerosas incluem, entre outros, ceratose actínica, esôfago de Barrett, gastrite atrófica, carcinoma ductal in situ, disceratose congênita, disfagia sideropênica, líquen plano, fibrose submucosa oral, elastose solar, displasia cervical, leucoplasia e eritroplasia.

#### *Mieloma Múltiplo*

[00390] A molécula de anticorpo no presente documento descrita pode ser usada para tratar ou prevenir o mieloma múltiplo.

[00391] O mieloma múltiplo, também conhecido como mieloma de células plasmáticas, é um câncer de células plasmáticas, que são normalmente responsáveis pela produção de anticorpos (Raab *et al.*

*Lancet*. 2009; 374(9686): 324-39).

[00392] Os sinais ou sintomas de mieloma múltiplo incluem, por exemplo, dor óssea, anemia (por exemplo, anemia normocítica e/ou normocrômica), insuficiência renal (por exemplo, insuficiência renal aguda ou crônica), infecção (por exemplo, pneumonias ou pielonefrite), um sintoma neurológico (por exemplo, fraqueza, confusão, fadiga, dor de cabeça, alteração visual, retinopatia, dor radicular, perda do controle do intestino ou da bexiga, síndrome do túnel do carpo ou paraplegia).

[00393] Os fatores de risco para mieloma múltiplo incluem, por exemplo, mieloma latente (também conhecido como mieloma assintomático), gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), obesidade ou predisposição familiar. Em uma modalidade, as moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas podem ser usadas para reduzir (por exemplo, impedir) a progressão do mieloma latente ou MGUS para mieloma múltiplo.

[00394] Os critérios de diagnóstico para mieloma sintomático, mieloma assintomático e MGUS são descritos, por exemplo, em Kyle & Rajkumar *Leukemia*. 2009; 23(1): 3-9.

[00395] Os critérios de diagnóstico para mieloma sintomático (todos os três critérios devem ser atendidos) incluem, por exemplo, células plasmáticas clonais > 10% na biópsia da medula óssea ou (em qualquer quantidade) em uma biópsia de outros tecidos (plasmocitoma), uma proteína monoclonal (proteína do mieloma) no soro ou na urina (exceto nos casos de mieloma verdadeiro não secretório) e evidências de danos nos órgãos-alvo relacionados ao distúrbio das células plasmáticas (comprometimento de órgãos ou tecidos, geralmente referido pela sigla "CRAB"): hipercalcemia (cálcio corrigido > 2,75 mmol/l, > 11 mg/dL), insuficiência renal atribuível ao mieloma, anemia (hemoglobina <10 g/dl), lesões ósseas (lesões líticas ou osteoporose) com fraturas

por compressão). Os critérios de diagnóstico para o mieloma assintomático/ incluem, por exemplo, proteína M sérica > 30 g/l (3 g/dL) e/ou células plasmáticas clonais > 10% na biópsia da medula óssea e nenhum comprometimento a órgão ou tecido relacionado ao mieloma. Os critérios de diagnóstico para gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) incluem, por exemplo, paraproteína sérica <30 g/l (3 g/dL) e células plasmáticas clonais <10% na biópsia da medula óssea e ausência de comprometimento de órgãos ou tecidos relacionados ao mieloma ou distúrbio linfoproliferativo relacionado com as células B.

[00396] As condições relacionadas incluem, por exemplo, plasmocitoma solitário, discrasia das células plasmáticas (por exemplo, AL amiloidose) e neuropatia periférica, organomegalia, endocrinopatia, distúrbio monoclonal das células plasmáticas e alterações da pele.

[00397] O International Staging System (ISS) para mieloma é descrito, por exemplo, em Greipp *et al. J Clin Oncol.* 2005; 23(15): 3412-20. Por exemplo, ISS inclui o seguinte: Estágio I:  $\beta 2$  microglobulina ( $\beta 2M$ ) <3,5 mg/L, albumina  $\geq$  3,5 g/dL; Estágio II:  $\beta 2M$  <3,5 mg/L e albumina < 3,5 g/dL; ou  $\beta 2M$  3,5-5,5 mg/L, independentemente da albumina sérica; Estágio III:  $\beta 2M$  > 5,5 mg / L.

[00398] O ISS pode ser usado junto com o Sistema de Estadiamento de Durie-Salmon. O Sistema de Estadiamento de Durie-Salmon é descrito, por exemplo, em Durie & Salmon *Cancer.* 1975; 36(3):842-54. Por exemplo, o Sistema de Estadiamento de Durie-Salmon inclui o seguinte: Estágio I (todos esses parâmetros Hb > 10 g/dL, cálcio normal, avaliação esquelético: normal ou plasmocitoma único ou osteoporose, nível sérico de paraproteína < 5 g/dL se IgG, < 3 g/dL se IgA, excreção urinária de cadeia leve < 4 g/24h); Estágio II (não preenche os critérios nem de I nem de III); Estágio III (um ou mais de Hb < 8,5g/dL, cálcio elevado > 12 mg/dL, pesquisa esquelética: três ou mais lesões

ósseas líticas, paraproteína sérica > 7g/dL se IgG, > 5 g/dL se IgA, excreção urinária da cadeia leve > 12g/24h). As etapas I, II e III do Sistema de Estadiamento de Durie-Salmon podem ser divididas em A ou B, dependendo da creatinina sérica: A: creatinina sérica < 2 mg/dL (177 µmol/L); B: creatinina sérica > 2 mg/dL (> 177 µmol/L).

[00399] Outros tratamentos para o mieloma múltiplo que podem ser usados em combinação com uma molécula de anticorpo anti-CD138 no presente documento descrita incluem, por exemplo, um inibidor de protease (por exemplo, bortezomib (VELCADE®), carfilzomib (KYPROLIS®) ou ixazomib (NINLARO®)), um agente imunomodulador (por exemplo, talidomida (THALOMID®), lenalidomida (REVLIMID®) ou pomalidomida (POMALYST®)), quimioterapia (por exemplo, melfalan, vincristina (ONCOVIN®), ciclofosfamida, etoposídeo, doxorubicina (ADRIAMYCIN®), doxorubicina lipossômica (DOXIL®) ou bendamustina (TREANDA®)), um corticosteróide (por exemplo, prednisona ou dexametasona), um inibidor da histona desacetilase (HDAC) (por exemplo, panobinostat (FARYDAK®), um anticorpo anti-CD38 (por exemplo, daratumumabe (DARZALEX®)), um anticorpo anti-SLAMF7 (por exemplo, elotuzumabe (EMPLICITI®)), um interferon ou um transplante de medula óssea (por exemplo, transplante autólogo de células-tronco (ASCT) ou transplante alogênico de células-tronco), um bisfosfonato (pamidronato (AREDIA®) e ácido zoledrônico (ZOMETA®), radioterapia, cirurgia, imunoglobulina intravenosa (IVIG), tratamento para baixa contagem de células sanguíneas (por exemplo, eritropoietina (PROCRIT®) ou darbepoietina (ARANESP®)), plasmaferese ou uma combinação dos mesmos.

[00400] As terapias de combinação exemplificadoras que podem ser usadas em combinação com uma molécula de anticorpo anti-CD138 no presente documento descrita para o tratamento de mieloma múltiplo incluem, mas não estão limitadas a melfalan e prednisona

(MP), com ou sem talidomida ou bortezomib; vincristina, doxorubicina (ADRIAMYCIN®) e dexametasona (DAV); talidomida (ou lenalidomida) e dexametasona; bortezomib, doxorubicina e dexametasona; bortezomib, dexametasona e talidomida (ou lenalidomida); doxorubicina lipossômica, vincristina e dexametasona; carfilzomib, lenalidomida e dexametasona; dexametasona, ciclofosfamida, etoposídeo e cisplatina (DCEP); dexametasona, talidomida, cisplatina, doxorubicina, ciclofosfamida e etoposídeo (DT-PACE), com ou sem bortezomib; panobinostat, bortezomib e dexametasona; ixazomib, lenalidomida; e dexametasona e elotuzumabe, lenalidomida e dexametasona.

### **Terapias de Combinação**

[00401] As moléculas de anticorpo no presente documento descritas podem ser usadas em combinação com outras terapias. Por exemplo, a terapia de combinação pode incluir uma molécula de anticorpo formulada em conjunto com e/ou co-administrada com um ou mais agentes terapêuticos adicionais, por exemplo, um ou mais agentes terapêuticos adicionais no presente documento descritos. Em outras modalidades, as moléculas de anticorpo são administradas em combinação com outras modalidades de tratamento terapêutico, por exemplo, outras modalidades de tratamento terapêutico no presente documento descritas. Tais terapias de combinação podem usar vantajosamente dosagens mais baixas dos agentes terapêuticos administrados, evitando possíveis toxicidades ou complicações associadas com as várias monoterapias.

[00402] Administrado "em combinação", como usado no presente documento, significa que dois (ou mais) tratamentos diferentes são administrados ao indivíduo antes ou durante o curso da aflição do indivíduo com um distúrbio. Em uma modalidade, dois ou mais tratamentos são administrados profilaticamente, por exemplo, antes que o indivíduo tenha o distúrbio ou seja diagnosticado com o distúrbio. Em ou-

tra modalidade, os dois ou mais tratamentos são administrados após o indivíduo ter desenvolvido ou ter sido diagnosticado com o distúrbio. Em algumas modalidades, a administração de um tratamento ainda está ocorrendo quando a administração do segundo começa, tal que haja superposição. Às vezes, isso é referido no presente documento como “administração simultânea” ou “concomitante”. Em outras modalidades, a administração de um tratamento termina antes do início da administração do outro tratamento. Em algumas modalidades de ambos os casos, o tratamento é mais eficaz devido à administração combinada. Por exemplo, o segundo tratamento é mais eficaz, por exemplo, um efeito equivalente é observado com menos do segundo tratamento, ou o segundo tratamento reduz os sintomas em maior extensão do que seria visto se o segundo tratamento fosse administrado na ausência do primeiro tratamento ou a situação análoga é vista com o primeiro tratamento. Em algumas modalidades, a administração é tal que a redução em um sintoma ou outro parâmetro relacionado ao distúrbio é maior do que o que seria observado com um tratamento administrado na ausência do outro. O efeito dos dois tratamentos pode ser parcialmente aditivo, totalmente aditivo ou superior ao aditivo. A administração pode ser tal que um efeito do primeiro tratamento administrado ainda seja detectável quando o segundo for administrado.

[00403] Em certas modalidades, o agente adicional é uma segunda molécula de anticorpo, por exemplo, uma molécula de anticorpo diferente de uma primeira molécula de anticorpo. Moléculas de anticorpo exemplificadoras que podem ser usadas em combinação incluem, mas não estão limitadas a qualquer combinação das moléculas de anticorpo listadas na **Tabela 1**.

[00404] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com uma segunda terapia para tratar ou prevenir um mieloma, por exemplo, mieloma múltiplo.

[00405] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com um inibidor de protease. Inibidores de protease exemplificadores incluem, por exemplo, bortezomib (VELCADE®), carfilzomib (KYPROLIS®) e ixazomib (NINLARO®).

[00406] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com um agente imunomodulador. Agentes imunomoduladores exemplificadores incluem, por exemplo, talidomida (THALOMID®), lenalidomida (REVLIMID®) e pomalidomida (POMALYST®).

[00407] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com um agente quimioterapêutico. Agentes quimioterapêuticos exemplificadores incluem, por exemplo, melfalan, vincristina (ONCOVIN®), ciclofosfamida, etoposídeo, doxorrubicina (ADRIAMYCIN®), doxorrubicina lipossômica (DOXIL®) e bendamustina (TREANDA®).

[00408] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com um corticosteroide, por exemplo, prednisona e dexametasona.

[00409] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com um inibidor de histona desacetilase (HDAC), por exemplo, panobinostat (FARYDAK®).

[00410] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com um anticorpo anti-CD38, por exemplo, daratumumabe (DARZALEX®).

[00411] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com um anticorpo anti-SLAMF7, por exemplo, elotuzumabe (EMPLICITI®).

[00412] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com um interferon.

[00413] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com o transplante de medula óssea (por exemplo,

transplante autólogo de células-tronco (ASCT) ou transplante alogênico de células-tronco).

[00414] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com um bisfosfonato, por exemplo, pamidronato (AREDIA®) ou ácido zoledrônico (ZOMETA®).

[00415] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com uma terapia de radiação.

[00416] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com uma cirurgia.

[00417] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com uma imunoglobulina intravenosa (IVIG).

[00418] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com um tratamento para baixa contagem de células sanguíneas, por exemplo, eritropoietina (PROCRIT®) ou darbepoietina (ARANESP®).

[00419] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com plasmaferese.

[00420] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com melfalan e prednisona (MP), com ou sem talidomida ou bortezomib.

[00421] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com vincristina, doxorrubicina (ADRIAMYCIN®) e dexametasona (VAD).

[00422] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com talidomida (ou lenalidomida) e dexametasona.

[00423] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com bortezomib, doxorrubicina e dexametasona.

[00424] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com bortezomib, dexametasona e talidomida (ou lenalidomida).

[00425] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com doxorubicina lipossômica, vincristina e dexametasona.

[00426] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com carfilzomib, lenalidomida e dexametasona.

[00427] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com dexametasona, ciclofosfamida, etoposídeo e cisplatina (DCEP).

[00428] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com dexametasona, talidomida, cisplatina, doxorubicina, ciclofosfamida e etoposídeo (DT-PACE), com ou sem bortezomib.

[00429] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com panobinostat, bortezomib e dexametasona. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com ixazomib, lenalidomida e dexametasona.

[00430] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com elotuzumabe, lenalidomida e dexametasona.

[00431] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com um segundo agente que tem como alvo a via de CD138. Exemplos de agentes que têm como alvo a via de CD138 incluem, por exemplo, um agente que tem como alvo o domínio extracelular de CD138 (por exemplo, sinstatina, BT-062-DM4 (indatuximabe ravtansina), B-B4 conjugado com <sup>131</sup>I, OC-46F2 ou GLVGLIFAV (SEQ ID NO: 448)), um agente que tem como alvo CD138 (por exemplo, NSC 405020, BB-94, PI-88, PG545, M402, SST00001 ou Pentraxin-3) e um agente que tem como alvo a expressão genética de CD138 (por exemplo, um ácido retinóico all-trans, nimesulida, ácido zoledrônico ou imatinib). Outros agentes que têm como alvo a via de CD138 são descritos, por exemplo, Akl *et al. Oncotarget*. 2015; 6 (30): 28693- 28715,

cujo conteúdo foi incorporado por referência na sua totalidade.

[00432] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com lenalidomida e/ou dexametasona, por exemplo, para tratar um mieloma múltiplo (por exemplo, um mieloma múltiplo recidivado).

[00433] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com um antagonista de FGFR2 (por exemplo, um anticorpo anti-FGFR2, por exemplo, FPA144) para tratar um tumor sólido (por exemplo, um tumor sólido avançado).

[00434] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com um inibidor de  $\alpha_v\beta_3$  (por exemplo, um ADC contra a integrina  $\alpha_v\beta_3$ , por exemplo, brentuximabe vedotina), por exemplo, para tratar o linfoma de Hodgkin (por exemplo, linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário).

[00435] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com uma heparina ou inibidor de heparanase (por exemplo, roneparstat (SST0001)), por exemplo, para tratar um mieloma múltiplo (por exemplo, um mieloma múltiplo avançado).

[00436] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com um inibidor de VEGFR (por exemplo, bevacizumabe ou cediranibe), por exemplo, para tratar um câncer (por exemplo, um câncer avançado).

[00437] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com um inibidor da via de sinalização de Wnt (por exemplo, ipafricept (OMP-54F28)), por exemplo, para tratar um tumor sólido.

[00438] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com um inibidor de FAK (por exemplo, defactinib (VS-6063) ou GSK2256098), por exemplo, para tratar um tumor sólido, por exemplo, um câncer de pulmão (por exemplo, um câncer de pul-

mão de células não pequenas, por exemplo, com uma mutação KRAS).

[00439] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com um inibidor de glicoaminoglicano ou heparanase (por exemplo, necuparanib (M402)), opcionalmente, ainda em combinação com um agente quimioterapêutico (por exemplo, nab-paclitaxel ou gencitabina), por exemplo, para tratar um câncer de pâncreas (por exemplo, um câncer metastático do pâncreas).

[00440] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com um oligossacarídeo de manose ou um inibidor de FGF, heparanase e/ou VEGF (por exemplo, muparfostat (PI-88)), por exemplo, para tratar um câncer (por exemplo, um melanoma).

[00441] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com um inibidor de sulfato de heparina/heparanase quimicamente modificado (por exemplo, PG545), por exemplo, para tratar um tumor sólido (por exemplo, um tumor sólido avançado).

[00442] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com um aminoácido ou inibidor de metaloprotease de matriz (por exemplo, batimastat intrapleural (BB-94)), por exemplo, para tratar um derrame pleural maligno.

[00443] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com células T modificadas pelo receptor de antígeno anti-CD138 quimérico, por exemplo, para tratar um mieloma múltiplo (por exemplo, um mieloma múltiplo recidivante e/ou refratário). Terapias exemplificadoras que podem ser usadas em combinação com uma molécula ou composição de anticorpo no presente documento descrita para tratar ou prevenir outros distúrbios também são descritas na seção "Métodos de Tratamento ou Prevenção de Distúrbios" deste.

### **Métodos de Diagnóstico**

[00444] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece um mé-

todo de diagnóstico para detectar a presença de CD138 *in vitro* (por exemplo, em uma amostra biológica, tal como uma biópsia ou amostra de sangue) ou *in vivo* (por exemplo, imagens *in vivo* em um indivíduo). O método inclui: (i) contatar a amostra com uma molécula de anticorpo anti-CD138 no presente documento descrita ou administrar ao indivíduo a molécula de anticorpo; (opcionalmente) (ii) contatar uma amostra de referência, por exemplo, uma amostra de controle (por exemplo, uma amostra biológica de controle, tal como uma biópsia ou amostra de sangue) ou um indivíduo de controle com uma molécula de anticorpo no presente documento descrita; e (iii) detectar a formação de um complexo entre a molécula de anticorpo e CD138 na amostra ou indivíduo, ou a amostra ou indivíduo controle, em que uma mudança, por exemplo, uma mudança estatisticamente significativa, na formação do complexo na amostra ou indivíduo em relação à amostra ou indivíduo de controle é indicativo da presença de CD138 na amostra. A molécula de anticorpo pode ser marcada direta ou indiretamente com uma substância detectável para facilitar a detecção da molécula de anticorpo ligada ou não ligada. Substâncias detectáveis adequadas incluem várias enzimas, grupos protéticos, materiais fluorescentes, materiais luminescentes e materiais radioativos, como descritos acima e descritos com mais detalhes abaixo.

[00445] A expressão "amostra", como se refere às amostras usadas para detectar um polipeptídeo (por exemplo, CD138) ou um ácido nucleico que codifica o polipeptídeo, inclui, mas não está limitado a células, lisados celulares, proteínas ou extratos de células, fluidos corporais como sangue ou amostras de tecido, tal como biópsias.

[00446] A formação complexa entre a molécula de anticorpo e o CD138 pode ser detectada medindo ou visualizando a molécula de anticorpo ligada a CD138 ou a molécula de anticorpo não ligada. Podem ser usados quaisquer ensaios de detecção adequados e os en-

saos de detecção convencionais incluem ensaios imunossorbentes ligados a enzimas (ELISA), um radioimunoensaio (RIA) ou imuno-histoquímica de tecidos. Alternativa à marcação da molécula de anticorpo, a presença de CD138 pode ser ensaiada em uma amostra por um imunoensaio de competição usando padrões marcados com uma substância detectável e uma molécula de anticorpo não marcada. Neste ensaio, a amostra biológica, os padrões marcados e a molécula de anticorpo são combinados e a quantidade de padrão marcado ligada à molécula de ligação não marcada é determinada. A quantidade de CD138 na amostra é inversamente proporcional à quantidade de padrão marcado ligado à molécula de anticorpo.

[00447] As moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas podem ser usadas para diagnosticar distúrbios que podem ser tratados ou prevenidos pelas moléculas de anticorpo anti-CD138 no presente documento descritas. Os métodos de detecção ou diagnóstico no presente documento descritos podem ser usados em combinação com outros métodos no presente documento descritos para tratar ou prevenir um distúrbio no presente documento descrito.

[00448] A presente descrição também inclui qualquer um dos seguintes parágrafos numerados:

1. Molécula de anticorpo anti-CD138, que:
  - (i) se liga ou se liga substancialmente a CD138 em uma região extracelular próxima ao domínio transmembrana de CD138; e
  - (ii) causa uma atividade de citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) em uma célula que expressa CD138.
2. A molécula de anticorpo do parágrafo 1, em que a terminação C da região extracelular proximal ao domínio transmembrana está dentro de 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 ou 5 aminoácidos da terminação N do domínio transmembrana.
3. A molécula de anticorpo do parágrafo 1 ou 2, em que a

terminação N da região extracelular proximal ao domínio transmembrana está dentro de 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 ou 5 aminoácidos da terminação N do domínio transmembrana.

4. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-3, que se liga a um epítopo sobre CD138 que compreende cinco ou mais (por exemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 ou mais) resíduos de aminoácidos consecutivos na região extracelular.

5. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-4, em que a região extracelular proximal ao domínio transmembrana compreende ou consiste nos aminoácidos 210-250 ou 220-245 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

6. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-5, que se liga a um receptor Fc (FcR) (por exemplo, um ou mais de FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIc, FcγRIIIa ou FcγRIIIb) na superfície de uma célula imune (por exemplo, uma célula natural killer (NK), um macrófago, um monócito ou um eosinófilo).

7. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-5, em que a célula que expressa CD138 é uma célula de câncer ou célula pré-cancerosa.

8. A molécula de anticorpo do parágrafo 7, em que o câncer ou a célula pré-cancerosa é uma célula de mieloma.

9. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-8, que não se liga, ou se liga com baixa afinidade, a uma região extracelular de CD138 distante do domínio transmembrana.

10. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-9, que não se liga a um epítopo sobre CD138 que compreende cinco ou mais (por exemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35 ou mais) resíduos de aminoácidos consecutivos em uma região extracelular distante do domínio transmembrana.

11. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-8, que se liga, ou se liga substancialmente, a um epítopo sobre CD138 que compreende cinco ou mais (por exemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35 ou mais) resíduos de aminoácidos consecutivos em uma região extracelular distante do domínio transmembrana.

12. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 9-11, em que a terminação C da região extracelular distante do domínio transmembrana é de pelo menos 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, ou 200 aminoácidos afastados da terminação N do domínio transmembrana.

13. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 9-12, em que a região extracelular distante do domínio transmembrana compreende os aminoácidos 23-50, 51-95, 88-121 ou 111-150 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1- 3 ou 450.

14. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-13, que não se liga ou se liga com baixa afinidade, ao domínio de ligação à integrina (IBD) de CD138, uma região N-terminal ao IBD de CD138, ou ambos.

15. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-13, que se liga ao IBD do CD138, uma região N-terminal ao IBD do CD138, ou ambos.

16. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-15, que se liga ao CD138 com uma constante de dissociação ( $K_D$ ) menor do que cerca de 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 ou 0,001 nM, ou cerca de 10-0,001, 10-0,01, 5-0,01, 3-0,05 ou 1-0,1 nM

17. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-16, em que a afinidade de ligação da molécula de anticorpo a um CD138 ligado à membrana é pelo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20,

50, 100, 200 ou 500 vezes maior que a afinidade de ligação a um CD138 solúvel.

18. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-17, que se liga a um CD138 ligado à membrana com uma  $K_D$  menor que cerca de 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 ou 0,001 nM, ou cerca de 10-0,001, 10-0,01, 5-0,01, 3-0,05 ou 1-0,1 nM.

19. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-18, que se liga a um CD138 solúvel com uma  $K_D$  menor do que cerca de 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 ou 0,001 nM, ou cerca de 10-0,001, 10-0,01, 5-0,01, 3-0,05 ou 1-0,1 nM, ou com uma  $K_D$  de mais que cerca de 100, 200, 300, 400 ou 500 nM.

20. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-19, que se liga a um CD138 ligado à membrana, preferivelmente sobre um CD138 solúvel, por exemplo, a afinidade de ligação a um CD138 ligado à membrana é pelo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 vezes maior que a afinidade de ligação a um CD138 solúvel; ou se liga com afinidade semelhante a um CD138 ligado à membrana e a um CD138 solúvel, por exemplo, a afinidade de ligação a um CD138 ligado à membrana é pelo menos cerca de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ou 100% maior que a afinidade de ligação a um CD138 solúvel.

21. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-20, que se liga à C1q e causa uma atividade de citotoxicidade dependente de complemento (CDC) em uma célula que expressa CD138.

22. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-21, que reduz (por exemplo, inibe, bloqueia ou neutraliza) uma ou mais atividades biológicas de uma célula que expressa CD138 *in vitro*,

*ex vivo* ou *in vivo*.

23. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-22, que medeia a adesão homotípica de uma ou mais células que expressam CD138.

24. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-23, que inibe a ação de uma protease em um CD138 ligado à membrana, por exemplo, para reduzir a eliminação de CD138.

25. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-24, que reduz (por exemplo, inibe) a proliferação de um câncer ou célula pré-cancerosa que expressa CD138.

26. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-25, que compreende uma ou mais (por exemplo, duas ou três) CDRs de cadeia pesada e/ou uma ou mais (por exemplo, duas ou três) CDRs de cadeia leve de um anticorpo monoclonal anti-CD138 no presente documento descrito.

27. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-26, que compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) e/ou região variável de cadeia leve (VL) de um anticorpo monoclonal anti-CD138 no presente documento descrito.

28. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-27, que compreende uma região Fc.

29. Uma molécula de anticorpo anti-CD138, que se liga ou se liga substancialmente, a um epítipo sobre CD138 que compreende quatro ou mais (por exemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 ou mais) resíduos de aminoácidos consecutivos em uma região extracelular proximal ao domínio transmembrana de CD138.

30. A molécula de anticorpo do parágrafo 29, em que a terminação C da região extracelular proximal ao domínio transmembrana está dentro de 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10

ou 5 aminoácidos da terminação N do domínio transmembrana.

31. A molécula de anticorpo do parágrafo 29 ou 30, em que a terminação N da região extracelular proximal ao domínio transmembrana está dentro de 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 ou 5 aminoácidos da terminação N do domínio transmembrana.

32. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 29-31, em que a região extracelular próxima ao domínio transmembrana compreende ou consiste nos aminoácidos 176-250 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

33. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 29-32, que não se liga ou se liga com baixa afinidade, a uma região extracelular de CD138 distante do domínio transmembrana.

34. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 29-33, em que o epítipo não compreende cinco ou mais (por exemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, ou mais) resíduos de aminoácidos consecutivos em uma região extracelular distante do domínio transmembrana.

35. A molécula de anticorpo do parágrafo 33 ou 34, em que a terminação C da região extracelular distante do domínio transmembrana está a pelo menos 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, ou 200 aminoácidos afastada da terminação N do domínio transmembrana.

36. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 33-35, em que a região extracelular distante do domínio transmembrana compreende os aminoácidos 23-50, 51-95, 88-121 ou 111-150 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

37. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 33-36, que não se liga ou se liga com baixa afinidade, ao domínio de ligação à integrina (IBD) de CD138, uma região N-terminal ao IBD de CD138, ou ambos.

38. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 33-36, que se liga ao IBD de CD138, uma região N-terminal ao IBD de CD138, ou ambos.

39. Uma molécula de anticorpo anti-CD138, que se liga ou se liga substancialmente a um epítopo sobre CD138 que compreende quatro ou mais (por exemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, ou mais) resíduos de aminoácidos consecutivos em uma região extracelular distante do domínio transmembrana de CD138, em que o epítopo não consiste nos resíduos de aminoácidos 107-111 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

40. A molécula de anticorpo do parágrafo 39, em que o epítopo não compreende os aminoácidos 107-111 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

41. A molécula de anticorpo do parágrafo 39 ou 40, em que a terminação C da região extracelular distante do domínio transmembrana está pelo menos a 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, ou 200 aminoácidos afastada da terminação N do domínio transmembrana.

42. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 39-41, em que a região extracelular distante do domínio transmembrana compreende, ou consiste nos aminoácidos 88-121 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

43. Molécula de anticorpo anti-CD138, que se liga ou se liga substancialmente, a um epítopo sobre CD138 que compreende quatro ou mais (por exemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 ou mais) resíduos de aminoácidos consecutivos em uma região extracelular próxima ao domínio transmembrana de CD138; e quatro ou mais (por exemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75

ou mais) resíduos de aminoácidos consecutivos em uma região extracelular distante do domínio transmembrana de CD138.

44. A molécula de anticorpo do parágrafo 43, em que a terminação C da região extracelular proximal ao domínio transmembrana está dentro de 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 ou 5 aminoácidos da terminação N do domínio transmembrana.

45. A molécula de anticorpo do parágrafo 43 ou 44, em que a terminação N da região extracelular proximal ao domínio transmembrana está dentro de 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 ou 5 aminoácidos da terminação N do domínio transmembrana.

46. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 43-45, em que a região extracelular proximal ao domínio transmembrana compreende ou consiste nos aminoácidos 176-250 ou aminoácidos 210-250 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

47. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 43-46, em que a terminação C da região extracelular distante do domínio transmembrana está pelo menos a 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 ou 200 aminoácidos afastada da terminação N do domínio transmembrana.

48. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 43-47, em que a região extracelular distante do domínio transmembrana compreende ou consiste nos aminoácidos 23-50, 51-95, 88-121 ou 111-150 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

49. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 43-48, em que a região extracelular distante do domínio transmembrana compreende ou consiste nos aminoácidos 88-121 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

50. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 43-49, que não se liga ou se liga com baixa afinidade, ao domínio de ligação à integrina (IBD) de CD138.

51. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 43-50, que não se liga ou se liga com baixa afinidade, a uma região N-terminal ao IBD de CD138.

52. A molécula de anticorpo do parágrafo 51, em que o epítopo não compreende os aminoácidos 107-111 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

53. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 43-49, que se liga ao IBD do CD138.

54. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 43-50, que se liga a uma região N-terminal na IBD de CD138.

55. A molécula de anticorpo do parágrafo 54, em que o epítopo compreende os aminoácidos 107-111 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

56. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 29-55, que se liga a um receptor Fc (FcR) (por exemplo, um ou mais de FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIc, FcγRIIIa ou FcγRIIIb) na superfície de uma célula imune (por exemplo, uma célula natural killer (NK), um macrófago, um monócito ou um eosinófilo).

57. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 29-56, que é capaz de causar uma atividade ADCC em uma célula que expressa CD138.

58. A molécula de anticorpo do parágrafo 57, em que a célula que expressa CD138 é uma célula de câncer ou célula pré-cancerosa.

59. A molécula de anticorpo do parágrafo 58, em que o câncer ou a célula pré-cancerosa é uma célula de mieloma.

60. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 29-59, que se liga ao CD138 com uma constante de dissociação ( $K_D$ ) inferior a cerca de 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 ou 0,001 nM, ou cerca de 10<sup>-0,001</sup>,

10-0,01, 5-0,01, 3-0,05 ou 1-0,1 nM.

61. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 29-60, em que a afinidade de ligação da molécula de anticorpo a um CD138 ligado à membrana é pelo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 50, 100, 200 ou 500 vezes maior que a afinidade de ligação a um CD138 solúvel; ou se liga com afinidade semelhante a um CD138 ligado à membrana e a um CD138 solúvel, por exemplo, a afinidade de ligação a um CD138 ligado à membrana é inferior a cerca de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60 %, 70%, 80%, 90% ou 100% maior que a afinidade de ligação a um CD138 solúvel.

62. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 29-61, que se liga a um CD138 ligado à membrana com uma  $K_D$  menor do que cerca de 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 ou 0,001 nM, ou cerca de 10-0,001, 10-0,01, 5-0,01, 3-0,05 ou 1-0,1 nM.

63. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 29-62, que se liga a um CD138 solúvel com uma  $K_D$  menor do que cerca de 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 ou 0,001 nM, ou cerca de 10-0,001, 10-0,01, 5-0,01, 3-0,05 ou 1-0,1 nM, ou maior do que cerca de 100, 200, 300, 400 ou 500 nM.

64. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 29-63, que se liga a um CD138 ligado à membrana, preferivelmente sobre um CD138 solúvel, por exemplo, a afinidade de ligação a um CD138 ligado à membrana é pelo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 vezes maior que a afinidade de ligação a um CD138 solúvel.

65. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 29-63, que se liga ao C1q e causa uma atividade de citotoxicidade dependente de complemento (CDC) em uma célula que expressa CD138.

66. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 29-65, que reduz (por exemplo, inibe, bloqueia ou neutraliza) uma ou mais atividades biológicas de uma célula que expressa CD138 *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*.

67. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 29-66, que medeia a adesão homotípica de uma ou mais células que expressam CD138.

68. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 29-67, que inibe a ação de uma protease em um CD138 ligado à membrana, por exemplo, para reduzir a eliminação de CD138.

69. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 29-68, que reduz (por exemplo, inibe) a proliferação de um câncer ou célula pré-cancerosa que expressa CD138.

70. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 29-69, que compreende uma ou mais (por exemplo, duas ou três) CDRs da cadeia pesada e/ou uma ou mais (por exemplo, duas ou três) CDRs da cadeia leve de um anticorpo monoclonal anti-CD138 descrito no presente documento.

71. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 29-70, que compreende uma região variável de cadeia pesada (VH) e/ou região variável de cadeia leve (VL) de um anticorpo monoclonal anti-CD138 no presente documento descrito.

72. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 29-71, que compreende uma região Fc.

73. Molécula de anticorpo anti-CD138 que compreende uma ou ambas de:

(a) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a VH compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes:

(i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos de HCDR1 de um anticorpo monoclonal anti-CD138 descrito no presente documento (por exemplo, qualquer um dos anticorpos CD001, CD002, CD003, CD004, CD005, CD006, 602, 603, 604, 607, 613, 614, 617, 624, 632, 616, 619, 623, 1610, 2510, 2610, 2710, 2810, 2910 ou 1409);

(ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo anti-CD138; ou

(iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo anti-CD138; ou

(b) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a VL compreende uma, duas ou todas as seguintes:

(i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo anti-CD138;

(ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos do LCDR2 do anticorpo anti-CD138; ou

(iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos

de, ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo anti-CD138.

74. A molécula de anticorpo do parágrafo 73, em que a VH compreende:

(i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere em mais de 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos ou que tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo anti-CD138;

(ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos do HCDR2 do anticorpo anti-CD138; e

(iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos do HCDR3 do anticorpo anti-CD138.

75. A molécula de anticorpo do parágrafo 73 ou 74, em que a VH compreende: (i) uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo anti-CD138; (ii) uma HCDR2 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo anti-CD138; e (iii) uma HCDR3 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo anti-CD138.

76. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 73-75, em que a VL compreende:

(i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo anti-CD138;

(ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos

ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo anti-CD138; e

(iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos do LCDR3 do anticorpo anti-CD138.

77. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 73-76, em que a VL compreende: (i) uma LCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo anti-CD138; (ii) uma LCDR2 que compreende a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo anti-CD138; e (iii) uma LCDR3 que compreende a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo anti-CD138.

78. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 73-77, caracterizada pelo fato de compreender:

(a) um VH que compreende:

(i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo anti-CD138;

(ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo anti-CD138; e

(iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo anti-CD138 e

(b) uma VL que compreende:

(i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere em mais de 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos

de, ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo anti-CD138;

(ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo anti-CD138; e

(iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo anti-CD138.

79. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 73-78, caracterizada pelo fato de compreender:

(a) um VH que compreende: (i) uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo anti-CD138; (ii) uma HCDR2 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo anti-CD138; e (iii) uma HCDR3 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo anti-CD138, e

(b) uma VL que compreende: (i) uma LCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo anti-CD138; (ii) uma LCDR2 que compreende a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo anti-CD138; e (iii) uma LCDR3 que compreende a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo anti-CD138.

80. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 73-79, em que a VH compreende uma sequência de aminoácidos que não difere em mais do que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos da, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo anti-CD138.

81. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos

73-80, em que a VH compreende a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo anti-CD138.

82. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 73-81, em que a VL compreende uma sequência de aminoácidos que não difere em mais do que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos da, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo anti-CD138.

83. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 73-82, em que a VL compreende a sequência de aminoácidos do VL do anticorpo anti-CD138.

84. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 73-83, em que:

(a) a VH compreende uma sequência de aminoácidos que não difere em mais de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de ou que possui pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo anti-CD138; e

(b) a VL compreende uma sequência de aminoácidos que não difere em mais de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de ou que possui pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo anti-CD138.

85. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 73-84, em que a VH compreende a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo anti-CD138 e o VL compreende a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo anti-CD138.

86. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 73-85, que compreende uma região Fc.

87. Uma molécula de anticorpo anti-CD138 compreende:

(I) (a) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a VH compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende três regiões determinantes da complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de GYN/S/T-F-S-S-Y (SEQ ID NO: 438); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de H-P-S-D-S-T (SEQ ID NO: 351); ou (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de F-V-Y; e (b) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a VL compreende uma, duas ou todas: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de R-S-S-K-S-L-L-Y-K-D-G-K-T-Y-L-N (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de V-V-S-T-R-A-S (SEQ ID NO: 353); ou (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de Q-Q-L-V-E-Y-P-Y-T (SEQ ID NO: 354); ou

(II) (a) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a VH compreende três regiões determinantes da complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende três regiões determinantes da complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de S-Y-Y-M-H (SEQ ID NO: 380); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de T-I-H-P-S-D-S-T-T-N-C/Y-N-Q-K-F-K-G (SEQ ID NO: 439); ou (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de F-V-Y; e (b) uma região variável da cadeia leve (VL), em que o VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a VL

compreende uma, duas ou todas: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de R-S-S-K-S-L-L-Y-K-D-G-K-T-Y-L-N (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de V-V-S-T-R-A-S (SEQ ID NO: 353); ou (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de Q-Q-L-V-E-Y-P-Y-T (SEQ ID NO: 354).

88. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-87, que compreende duas VHs e duas VLs.

89. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-88, que é uma molécula de anticorpo sintético ou uma molécula de anticorpo isolada.

90. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-89, que é uma molécula de anticorpo monovalente, uma molécula de anticorpo multivalente (por exemplo, bivalente, trivalente ou tetravalente), uma molécula monoespecífica ou multiespecífica (por exemplo, biespecífica, triespecífica ou tetraespecífica) molécula de anticorpo.

91. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-90, que é uma molécula de anticorpo humanizado.

92. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-91, que compreende uma ou mais regiões estruturais derivadas da sequência da linha germinativa da região estrutural humana.

93. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-92, que é um anticorpo IgG.

94. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-93, que compreende uma região constante da cadeia pesada de IgG escolhida entre IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4.

95. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-94, que compreende uma região constante da cadeia leve da cadeia leve kappa ou lambda.

96. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos

1-95, que compreende uma região Fc que compreende uma ou mais mutações para aumentar a afinidade de ligação ao receptor neonatal FcRn e/ou a meia-vida da molécula de anticorpo.

97. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-96, que compreende uma região Fc que compreende uma ou mais mutações no presente documento descritas, por exemplo, para aumentar um ou mais de meia-vida, ADCC, CDC ou ADCP.

98. Molécula de anticorpo, que compete pela ligação a CD138 com uma molécula de anticorpo anti-CD138 no presente documento descrita, por exemplo, um anticorpo monoclonal anti-CD138 no presente documento descrito (por exemplo, qualquer um dos anticorpos CD001, CD002, CD003, CD004, CD005, CD006, 602, 603, 604, 607, 613, 614, 617, 624, 632, 616, 619, 623, 1610, 2510, 2610, 2710, 2810, 2910 ou 1409).

99. Uma molécula de anticorpo, que se liga, ou se liga substancialmente, a um epítipo que se superpõe completamente ou parcialmente ao epítipo de uma molécula de anticorpo anti-CD138 no presente documento descrita, por exemplo, um anticorpo monoclonal anti-CD138 descrito no presente documento (por exemplo, qualquer um dos anticorpos CD001, CD002, CD003, CD004, CD005, CD006, 602, 603, 604, 607, 613, 614, 617, 624, 632, 616, 619, 623, 1610, 2510, 2610, 2710, 2710, 2810, 2910 ou 1409).

100. Um conjugado de molécula de anticorpo-fármaco (ADC) que compreende uma molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-99, opcionalmente que compreendendo um agente citotóxico, que compreende ainda opcionalmente um ligante.

101. Uma composição que compreende uma molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-99, ou um ADC do parágrafo 100, opcionalmente, em que a composição é uma composição farmacêutica.

102. A composição do parágrafo 101, que compreende ainda um veículo farmaceuticamente aceitável.

103. Molécula de ácido nucleico que codifica uma região variável da cadeia pesada (VH), uma região variável da cadeia leve (VL), ou ambas, de uma molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-99.

104. Um vetor que compreende uma molécula de ácido nucleico do parágrafo 103.

105. Uma célula que compreende uma molécula de ácido nucleico do parágrafo 103 ou um vetor do parágrafo 104, opcionalmente, em que a célula é uma célula isolada.

106. Um kit que compreende uma molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-99, um ADC do parágrafo 100 ou uma composição dos parágrafos 101 ou 102 e instruções para usar a molécula ou composição de anticorpo.

107. Um recipiente que compreende uma molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-99, um ADC do parágrafo 100 ou uma composição dos parágrafos 101 ou 102.

108. Método para produzir uma molécula de anticorpo anti-CD138, o método compreendendo cultivar uma célula do parágrafo 105 sob condições que permitem a produção de uma molécula de anticorpo, produzindo assim a molécula de anticorpo.

109. O método do parágrafo 108, que compreende ainda o isolamento ou a purificação da molécula de anticorpo.

110. Uma molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-99, um ADC do parágrafo 100 ou uma composição dos parágrafos 101 ou 102, para uso em um método de tratamento de um câncer em um indivíduo.

111. A molécula de anticorpo, ADC ou composição para uso do parágrafo 110, em que o câncer é um câncer hematológico.

112. A molécula de anticorpo, ADC ou composição para uso dos parágrafos 110 ou 111, em que o câncer é um mieloma múltiplo.

113. A molécula de anticorpo, ADC ou composição para uso do parágrafo 110, em que o câncer é um tumor sólido, por exemplo, um tumor sólido no presente documento descrito.

114. A molécula de anticorpo, ADC ou composição para uso de qualquer um dos parágrafos 110-113, em que a molécula de anticorpo, ADC ou composição é administrada ao indivíduo por via intravenosa.

115. A molécula de anticorpo, ADC ou composição para uso de qualquer um dos parágrafos 110-114, em que a molécula de anticorpo, ADC ou composição é administrada ao indivíduo a uma dose entre 0,1 mg/kg e 50 mg / kg, entre 0,2 mg/kg e 25 mg / kg, entre 0,5 mg/kg e 10 mg/kg, entre 0,5 mg/kg e 5 mg/kg, entre 0,5 mg/kg e 3 mg/kg, entre 0,5 mg/kg e 2,5 mg/kg, entre 0,5 mg/kg e 2 mg/kg, entre 0,5 mg/kg e 1,5 mg/kg, entre 0,5 mg/kg e 1 mg/kg, entre 1 mg/kg e 1,5 mg/kg, entre 1 mg/kg e 2 mg/kg, entre 1 mg/kg e 2,5 mg/kg, entre 1 mg/kg e 3 mg/kg, entre 1 mg/kg e 2,5 mg/kg, ou entre 1 mg/kg e 5 mg/kg.

116. A molécula de anticorpo, ADC ou composição para uso de qualquer um dos parágrafos 110-115, em que a molécula de anticorpo, ADC ou composição é administrada ao indivíduo em uma dose fixa entre 10 mg e 1000 mg, entre 10 mg e 500 mg, entre 10 mg e 250 mg, entre 10 mg e 150 mg, entre 10 mg e 100 mg, entre 10 mg e 50 mg, entre 10 mg e 500 mg, entre 250 mg e 500 mg, entre 150 mg e 500 mg, entre 100 mg e 500 mg, entre 50 mg e 500 mg, entre 25 mg e 250 mg, entre 50 mg e 150 mg, entre 50 mg e 100 mg, entre 100 mg e 150 mg, entre 100 mg e 200 mg ou entre 150 mg e 250 mg.

117. A molécula de anticorpo, ADC ou composição para

uso de qualquer um dos parágrafos 110-116, em que a molécula de anticorpo, ADC ou composição é administrada uma vez por semana, duas vezes por semana, uma vez a cada duas semanas, uma vez a cada três semanas ou uma vez a cada quatro semanas.

118. A molécula de anticorpo, ADC ou composição para uso de qualquer um dos parágrafos 110-117, que compreende ainda determinar o nível de CD138 em uma amostra do indivíduo.

119. A molécula de anticorpo, ADC ou composição para uso de qualquer um dos parágrafos 110-118, que compreende ainda administrar ao indivíduo uma segunda terapia para câncer.

120. Uma molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-99, um ADC do parágrafo 100 ou uma composição dos parágrafos 101 ou 102, para uso em um método de tratamento de uma condição pré-cancerosa ou prevenção de um câncer.

121. A molécula de anticorpo, ADC ou composição para uso do parágrafo 120, em que a condição pré-cancerígena é mieloma latente ou gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS).

122. A molécula de anticorpo, ADC ou composição para uso do parágrafo 120, em que o câncer é mieloma múltiplo.

123. Método para causar uma atividade ADCC, o método que compreende o contato de uma célula ou indivíduo a uma molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-99, um ADC do parágrafo 100 ou uma composição dos parágrafos 101 ou 102, causando a atividade ADCC.

124. Método para tratamento de um câncer, caracterizado pelo fato de compreender a administração a um indivíduo em necessidade de uma quantidade eficaz de uma molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-99, um ADC do parágrafo 100, ou uma composição dos parágrafos 101 ou 102, tratando desse modo o cân-

cer.

125. Método para tratar uma condição pré-cancerosa ou prevenir um câncer, o método que compreende a administração a um indivíduo em necessidade dela de uma quantidade eficaz de uma molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-99, um ADC do parágrafo 100 ou uma composição do parágrafo 101 ou 102, tratando desse modo a condição pré-cancerosa ou prevenindo o câncer.

126. Método para detectar uma molécula anti-CD138, que compreende o método de contatar uma célula ou um indivíduo com uma molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-99, detectando assim a molécula CD138.

127. O método do parágrafo 126, em que a molécula de anticorpo é acoplada a um marcador detectável.

128. O método dos parágrafos 126 ou 127, em que a molécula CD138 é detectada *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*.

## **EXEMPLOS**

### **Exemplo 1: Imunizações de Camundongo**

[00449] Camundongos CD-1 IGS (animais de raça pura) (Charles River Laboratories), fêmeas (20-25 g de peso), com 5-6 semanas de idade foram imunizados por via intravenosa (i.v.) com 50 µg de vetor de plasmídeo que codifica CD138 humano (pCDNA3.1-hCD138) nos dias 0, 14 e 28. Um segundo grupo de camundongos foi imunizado por via intraperitoneal com rCD138 (Sino Biological, Inc.) + Adjuvante Sigma (1:1) ou Peptídeo 6 + adjuvante Sigma (1:1) no dia 0 e reforçado com o mesmo no dia 14 e no dia 30. Após 3 rodadas de imunização com DNA ou proteína/peptídeo, os títulos séricos de anticorpos anti-CD138 foram detectados por ELISA indireto usando CD138 recombinante (R&D Systems). O título de anticorpo que se liga ao peptídeo-6 também foi avaliado por ELISA usando o Peptídeo-6. Em resumo, 200 ng de rCD138 ou Peptídeo-6 em PBS foram revestidos em placas de

fundo plano Maxisorp de 96 poços (NUNC # 439454), durante a noite a 4°C. As placas revestidas foram bloqueadas em 1x tampão de bloqueio contendo BLOTTO™ 5% em PBS e Tween-20 0,05% (PBST) por 1 hora em temperatura ambiente. Todas as etapas de incubação subsequentes foram seguidas com uma etapa de lavagem interveniente 3X em PBST. Os títulos de anticorpos anti-CD138 (ou anti-peptídeo-6) foram determinados a partir de várias diluições do soro de camundongo (em PBS), começando inicialmente em 1:50 e seguido pela incubação de um anticorpo secundário IgG de cabra anti-camundongo conjugado com HRP 1:500 a 1:10.000 (Jackson ImmunoResearch Laboratories) por 1 hora em temperatura ambiente. A reatividade da imunoglobulina anti-CD138 (ou anti-Peptídeo-6) foi visualizada usando 100 µl/poço de substrato TMB preparado recentemente (KPL). O desenvolvimento colorimétrico foi realizado por até 10 minutos em temperatura ambiente antes de extinguir a reação enzimática pela adição de 100 µl de ácido sulfúrico 1N e quantificação por absorbância a 450 nm. Os camundongos com fortes títulos soropositivos contra o imunógeno primário (CD138 humano) foram reforçados com 5-10 µg de rCD138 ou Peptídeo-6 por injeção na veia da cauda três dias antes do sacrifício, remoção do baço e isolamento das fusões de esplenócitos. Os camundongos selecionados receberam duas imunizações intraperitoneais adicionais (i.p.) com peptídeo-6 misturado com adjuvante Sigma antes do reforço com Peptídeo-6 na veia da cauda. Camundongos com reatividade cruzada de espécies preferível a partir do perfil sérico foram observados.

### **Exemplo 2: Desenvolvimento do Híbridoma**

[00450] Os plasmocitomas P3X63Ag8.653 (ATCC # CRL-1580), no presente documento referidos como células P3X, foram usados como fonte de mielomas de parceiros de fusão. Os clones de células B derivadas do baço foram imortalizados usando métodos publicados com

modificação. Em resumo, as células P3X foram cultivadas pelo menos 1 semana antes do uso e mantidas em fase logarítmica para atingir uma densidade celular alvo entre  $6 \times 10^5$  e  $1,2 \times 10^6$  células/mL e viabilidade de 95% no dia anterior à realização subsequente da fusão esplênica. As células do baço foram isoladas de 2 a 3 camundongos por braço de imunização após a eutanásia e punção cardíaca e coletadas em DMEM + 1% de antibiótico (penicilina / estreptomicina), seguido de lavagem cuidadosa por centrifugação (2X) para peletizar os restos de tecido e clarificar os esplenócitos em suspensão. Os esplenócitos foram então peletizados por centrifugação por 10min a 400xg a 4°C e as células sanguíneas vermelhas lisadas em temperatura ambiente por 5 minutos após a re-suspensão cuidadosa do sedimento celular em 1X tampão de lise de células sanguíneas vermelhas. Os esplenócitos foram coletados por centrifugação (2X) após diluição com DMEM gelado. As células P3X também foram lavadas 3X em DMEM antes da fusão.

[00451] Os esplenócitos de camundongo foram fundidos com células P3X em meio de fusão (PEG 1450 50%, Sigma Aldrich) na proporção de 3:1, de acordo com os métodos estabelecidos. Em resumo, PEG pré-aquecido foi adicionado gradualmente à mistura peletizada de esplenócitos e células P3X (37°C, com re-suspensão cuidadosa) seguida por adição gradual de DMEM pré-aquecido. As células fundidas foram coletadas por centrifugação em baixa velocidade e re-suspensas em meio seletivo de hibridoma (hipoxantina-aminopterina-timidina, Sigma Aldrich), seguido de incubação a 37°C por 30 minutos. As células fundidas são plaqueadas em uma placa de 96 poços a uma densidade de aproximadamente  $2,0 \times 10^6$  células do baço por placa (20.000 células por poço). Os sobrenadantes do hibridoma foram rastreados quanto à ligação a CD138 por ELISA no dia 10-14 após a fusão, como descrito. Em resumo, os sobrenadantes dos meios condi-

onados foram quantificados quanto a IgG total por bioinferometria usando o kit de quantificação anti-IgG de camundongo AMC (Pall Biosciences). Os sobrenadantes do meio condicionado por hibridoma foram normalizados para 10 µg/mL quando possível e analisados quanto à ligação a CD138 ou Peptídeo 6 por ELISA. Hibridomas positivos foram selecionados para expansão da cultura, purificação de anticorpos e caracterização adicional, como descrito.

[00452] Os hibridomas positivos para CD138 e Peptídeo-6 foram rastreados quanto à atividade de bloqueio de receptor por ELISA. Em resumo, CD138 recombinante (10 µg/ml) ou Peptídeo-6 (20 µg/ml) em 1 x PBS (pH 7,4) foram revestidos em placas de fundo plano Maxisorp de 96 poços durante a noite a 4°C. As placas foram lavadas com PBS + Tween20 0,05% (PBST) e bloqueadas com BLOTTO™ 5%. Os soros de camundongo ou anticorpos anti-CD138 foram diluídos em PBST e incubados por 2 horas em temperatura ambiente. O anticorpo/soro não ligado foi lavado após a incubação pela lavagem 3 x com PBST. A detecção do anticorpo CD138 ou Peptídeo-6 foi quantificada usando anticorpo secundário de cabra anti-camundongo conjugado com HRP (Sigma Aldrich) usado na diluição de 1:5000 seguido de desenvolvimento colorimétrico usando 100 µl/poço de substrato TMB preparado recentemente (KPL) realizado por até 30 minutos em temperatura ambiente antes de extinguir a reação enzimática pela adição de ácido sulfúrico 1N. O sinal de ELISA foi quantificado pela absorbância a 450 nm. Os dados de ELISA foram analisados por regressão não linear. Os valores de IC<sub>50</sub> foram calculados com base em um ajuste de 4 parâmetros das curvas de titulação de anticorpos.

### **Exemplo 3: Determinação e Clonagem Molecular de Sequências de Imunoglobulina Anti-CD138**

[00453] As sequências dos genes de VH e VL de anticorpos de camundongos derivados do rastreamento do hibridoma foram inicialmen-

te determinadas por PCR com transcriptase reversa de RNA de célula B usando um pool de conjuntos pré-definidos de iniciadores específicos para sequência de Ig de camundongo de degenerescência variável. O desenho do iniciador 5' para sequenciação de VH foi baseado em uma análise abrangente do banco de dados de imunoglobulina de camundongo com o alinhamento correspondente às sequências líderes variáveis. A partir desta análise, as sequências líderes de VH foram agrupadas (ou agrupadas com base no relacionamento e na representação de sequências de "famílias" da linha germinativa); um conjunto único de iniciadores, cada um previsto para anelar mais especificamente a essas famílias de sequências de VH agrupadas foi projetado e usado como um coquetel na reação de RT-PCR. Os iniciadores 3' foram projetados para anelar na região constante da cadeia pesada e correspondiam a sequências únicas em CH1 que definem as quatro regiões constantes de IgG conhecidas de camundongo (IgG1, IgG2a, IgG2b e IgG3). As sequências de VH relacionadas com IgM foram amplificadas como acima, mas com a substituição de um isotipo de iniciador 3' de IgM. Do mesmo modo, foi usada uma abordagem de RT-PCR "com iniciador agrupado" para amplificar as sequências de VL correspondentes a partir do RNA do hibridoma de camundongo. Também foi realizada uma consulta sistemática de todas as sequências líderes de VL de camundongo conhecidas. Como as cadeias leves kappa e lambda não compartilham nem as sequências da região constante nem de regiões variáveis, foram projetados conjuntos de iniciadores separados (específicos para kappa vs. lambda). Os iniciadores 3' foram projetados com base na sequência da região constante da cadeia leve específica do isotipo (kappa vs. lambda) de uma maneira análoga à descrita acima para sequências da cadeia pesada.

[00454] A amplificação por RT-PCR de sequências do gene de hibridoma a partir do RNA da célula B foi concluída usando métodos esta-

belecidos de outra maneira. Em resumo, o RNA foi extraído de  $0,5-2 \times 10^6$  células usando o kit RNeasy (Life Technologies) conforme as instruções do fabricante. A lise celular foi facilitada usando QIAshredder ou um método relacionado para extração inicial de ácido nucleico. O RNA purificado foi quantificado pela absorbância de UV. A síntese de cDNA e a subsequente amplificação por PCR (usando a polimerase Platinum Taq e as misturas de iniciadores descritas acima) foram concluídas em conjunto usando o kit de RT-PCR One Step Superscript III (Life Technologies). Os amplicons de PCR foram purificados usando o kit de limpeza QIAquick PCR Purification Kit (Life Technologies) e quantificados pela absorbância de UV a 260 e 280 nm usando um espectrofotômetro Nanodrop. Os produtos de PCR também foram analisados por eletroforese em gel de agarose para confirmar o tamanho previsto e purificados em gel conforme necessário. As sequências dos genes VH e VL foram determinadas por sequenciação direta de produtos de PCR usando iniciadores aninhados. Os dados da sequência ambígua foram seguidos por re-amplificação do RNA celular por RT-PCR como descrito acima, mas com modificação no protocolo e usando um subconjunto menor de conjuntos de iniciadores agrupados; se necessário, os produtos de PCR eram clonados por clonagem TA em um vetor intermediário) e transformados em TOP10 (Life Technologies) quimicamente competente ou DH5a (New England Biolabs) de acordo com os protocolos dos fabricantes.

[00455] Os dados da sequência de DNA foram analisados usando bancos de dados disponíveis publicamente (por exemplo, sistema International Immunogenetics Information (IMGT), VBase ou NCBI Ig-Blast) para avaliar o uso da linha germinativa, identificar sequências de CDR e atribuir o isotipo putativo quando possível. Os gBlocs baseados nas sequências de VH e VL identificadas foram ordenados (IDT DNA) e subclonados em vetores pcDNA3.1 contendo a sequência líder

da osteonectina e regiões constantes da cadeia pesada ou da cadeia leve de IgG1k humana.

#### **Exemplo 4: Purificação de Anticorpos Anti-CD138**

[00456] Os clones de hibridoma de CD138 positivos foram cultivados em escala sequencialmente mais alta em placas de 96 poços para placas de 24 poços e subsequentemente para frascos T150 (volume de cultura de 20 mL). Antes da purificação, as células foram transferidas do meio seletivo HAT para o meio pré-definido com baixa Ig. Os sobrenadantes foram coletados 3-5 dias após a transferência do meio e clarificados por centrifugação, seguido de filtração estéril através de membranas PES de 0,22 µm (Corning). Os títulos de IgG foram confirmados por Bioinferometria como descrito. Os sobrenadantes foram diluídos 1:1 com 2 x tampão de ligação à Proteína G (glicina 1M, NaCl 2M, pH 9,0). Os anticorpos foram purificados por cromatografia de afinidade com Proteína G usando colunas de Proteína G HiTrap 1 mL (GE Health Care) em uma taxa de fluxo de 1 ml/min e de acordo com as recomendações do fabricante. A IgG foi eluída da coluna de proteína G através da redução do pH usando tampão de glicina 0,1 M, pH 2,8 seguido por neutralização imediata usando TRIS 2M, pH 8,5. Os anticorpos purificados foram reformulados por diálise em 1 x PBS, pH 7,4 seguido de concentração por ultrafiltração usando uma unidade de filtração Ultra-30 AMICON 30kD MWCO. A concentração final de anticorpo foi determinada por espectrofotometria por NanoDrop usando um coeficiente de extinção generalizado para anticorpos de murinos (IgG1). A pureza e integridade do anticorpo foram confirmadas por SDS-PAGE sob condições redutoras e não redutoras.

#### **Exemplo 5: Expressão Recombinante e Purificação de Anticorpos**

[00457] A co-expressão dos vetores das cadeias pesada e leve foi realizada por transfecção transitória em células Expi293 usando o kit de transfecção Expi293 (Thermo Fisher catálogo # A14524) seguindo

o protocolo do fabricante. Os vetores das cadeias pesada e leve foram co-transfectados na proporção de 1:2. O sobrenadante foi coletado 5 a 7 dias após a transfecção para purificação por Proteína A. O título de anticorpo foi quantificado por bioinferometria usando biosensores imobilizados com Proteína A (Pall Biosensors). Os anticorpos recombinantes foram purificados a partir do sobrenadante da cultura após clarificação por centrifugação em baixa velocidade e filtração estéril através de membranas PES de 0,22  $\mu$ m. Os anticorpos foram purificados a partir do sobrenadante da cultura de células usando colunas de 1 mL embaladas com a resina mAb select sure protein A (catálogo GE #17543801) usando o sistema purificador AKTA 10 FPLC. Resumidamente, o sobrenadante da cultura de células esterilizado por filtração foi carregado nas colunas em uma taxa de fluxo de 2 mL/minuto. As colunas foram lavadas com 10 volumes de coluna de PBSN (1 x PBS com azida de sódio 0,05%). Os anticorpos foram eluídos com 10 volumes de coluna de tampão de eluição (glicina 100 mM, pH 2,5) e neutralizados pela adição de tampão de neutralização 17,5% v/v (Tris 1M, NaCl 1M, pH 8,0) e reunidos em frações de 1 mL. O cromatograma de absorbância a 280 nm foi usado para identificar as frações de eluição que contêm o anticorpo. Todos os anticorpos foram então dialisados em 1 x PBS usando um cassete de corte de peso molecular de 10.000 daltons (Thermo Fisher, catálogo # 66380).

#### **Exemplo 6. Caracterização de Anticorpos Anti-CD138**

[00458] A ligação de anticorpos anti-CD138 a CD138 foi testada por ensaio de ligação por citometria de fluxo. As linhagens celulares de mieloma múltiplo RPMI 8226 (ATCC) e U266 (ATCC) foram cultivadas em RPMI1640 com FBS 10%. No dia do experimento,  $0,25 \times 10^6$  células foram lavadas com tampão FACS (PBS + 0,5% BSA) e incubadas com uma série de diluições de anticorpos anti-CD138 (iniciando com 10  $\mu$ g/ ml) ou sobrenadantes de hibridoma (começando com sobrena-

dante não diluído) por 30 min a 4°C, seguido de incubação com anticorpos APC conjugado com anticorpo de cabra anti-humano/camundongo (BioLegend) por 30 min a 4°C. A fluorescência foi detectada usando citômetro de fluxo.

[00459] Os ensaios de citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) foram realizados usando o ADCC Reporter Bioassay da Promega (catálogo # G7014) de acordo com o protocolo do fabricante. Os anticorpos anti-CD138 purificados ou sobrenadantes de hibridoma foram avaliados quanto à sua atividade de ADCC em células de mieloma U266 em meio de crescimento com pouca IgG. Resumidamente, em uma placa de fundo branco de 96 poços, os anticorpos anti-CD138 foram misturados com células U266 em diferentes concentrações, em seguidas células T Jurkat foram adicionadas em uma proporção de 10:1 de efector para a proporção alvo e incubadas a 37°C por 16 horas. A célula T Jurkat usadas nos ensaios expressam CD16 human/ camundongo (células efectoras Promega). Bio Glo (Luciferin da Promega) foi adicionada a todos os poços e a luminescência foi analisada por espectrofotômetro. Os valores da concentração de anticorpos (eixo x) e indução de dobras do gene repórter luminescente (eixo y) foram ajustados para uma curva de regressão logística de 4 parâmetros (4PL). O ajuste da curva foi então usado para determinar a EC50 (o ponto médio de 4PL) e a indução máxima para cada variante Fc.

[00460] Os anticorpos anti-CD138 foram testados quanto às propriedades de inibição do crescimento usando o ensaio WST. As células U266 e RPMI8226 foram semeadas em placas de cultura de tecidos de 96 poços em uma densidade de 5000 células/poço. Os anticorpos anti-CD138 purificados foram diluídos em meio pobre em soro em diferentes concentrações e incubados a 37°C. Após 3-5 dias, o reagente de proliferação celular WST-1 foi adicionado no volume final de 1:10 e incubado por até 4 h a 37°C. A absorbância foi lida a 440 nm usando

um espectrofotômetro.

**Exemplo 7: Identificação de Anticorpos Anti-CD138 que se ligam aos epítomos desejados**

[00461] Foram identificados múltiplos anticorpos que se ligam ao epítomo desejado. Os peptídeos usados para identificar os anticorpos estão descritos na **FIG. 2**. Exemplos representativos são mostrados na **Tabela 6** abaixo

**Tabela 6.** Anticorpos Anti-CD138 Exemplificadores e Sua Ligação a CD138

mAb ID	rCD138 (ELISA O.D.)	RPMI 8226 (% c)	U266 (% células Positivas)	Pep1/Pep2 (ELISA O.D.)	Pep3 (ELISA O.D.)	Pep4 (ELISA O.D.)	Pep5 (ELISA O.D.)	Pep6 (ELISA O.D.)
#101	3,032	11,8	7,6	0,162	0,138	0,176	2,817	0,108
#102	2,878	12,9	6,8	0,109	0,087	0,129	2,581	0,078
#106	2,861	89,3	91,3	0,121	0,095	0,120	2,834	0,292
#110	2,780	33,1	58,7	0,123	0,094	0,125	0,359	0,083
#128	2,815	65,0	19,2	0,128	0,138	2,926	0,084	0,073
#135	2,861	96,8	98,6	0,120	0,090	0,115	2,810	0,111
#149	2,879	95,7	98,4	0,097	0,089	0,106	2,792	0,075
#150	2,884	9,8	12,0	0,104	0,080	0,154	2,806	0,086
602	0,574	87,9	96,8	0,150	0,058	0,056	0,059	1,002
603	0,585	81,4	95,8	0,075	0,047	0,051	0,053	0,863
604	0,610	82,5	96,0	0,062	0,058	0,058	0,067	0,939
607	0,453	7,6	69,1	0,062	0,062	0,074	0,076	0,746
613	0,486	77,4	94,8	0,062	0,056	0,058	0,053	0,642
614	0,682	85,3	96,3	0,147	0,066	0,069	0,082	0,925
617	0,581	43,3	89,4	0,102	0,084	0,091	0,066	0,809
624	1,525	89,3	96,7	0,680	0,069	0,069	0,066	1,682
632	1,503	43,1	80,9	0,477	0,062	0,063	0,068	1,642
616	1,178	18,3	6,1	0,069	0,063	0,065	0,061	1,618
619	0,882	85,0	3,7	0,064	0,067	0,066	0,066	1,367
623	0,803	63,8	7,0	0,098	0,086	0,082	0,080	1,674

### **Exemplo 8: Efeito do Acoplamento do Epítipo sobre as Funções Efetoras**

[00462] B-B4 é um anticorpo anti-CD138 que se liga ao domínio de ligação à integrina (IBD) de CD138. A capacidade de B-B4 para induzir citotoxicidade dependente de complemento (CDC) foi examinada. Como mostrado na **FIG. 3**, B-B4-IgG1 e B-B4-IgG1 afucosilado não induziram CDC em células RPMI 8226 de mieloma humano. O rituximabe, um anticorpo que tem como alvo o antígeno CD20 de linfócito B, não induziu CDC em células RPMI 8226. O Rituximab induziu CDC nas células Raji, que são células linfoblastóides com características de células B derivadas de um linfoma de Burkitt.

[00463] A capacidade de B-B4 para induzir citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) foi examinada. Como mostrado na **FIG. 4**, B-B4-IgG1 e B-B4-IgG1 afucosilado não induziram ADCC em células RPMI 8226. O rituximabe não induziu ADCC nas células RPMI 8226. Rituximabe induziu CDC nas células WIL2, que são linfócitos B humanos.

[00464] A capacidade do anticorpo policlonal de coelho anti-CD138 em induzir ADCC foi examinada. Como mostrado na **FIG. 5**, o anticorpo policlonal de coelho anti-CD138 induziu ADCC em células U266 de mieloma múltiplo humano. Comparado com B-B4 IgG1, a indução de ADCC foi aumentada em até 5 vezes.

### **Exemplo 9: Papel da Distância do Epítipo na Atividade de ADCC**

[00465] O epítipo de B-B4 foi mapeado até um peptídeo linear em direção a terminação N de CD138 (**FIG. 1**). Como mostrado nas **FIGS. 6A-6C**, os construtos de CD138 foram projetados nos quais o epítipo de B-B4 nativo foi mutado e o epítipo de B-B4 foi introduzido no meio do caminho através do ectodomínio ou proximal à membrana.

[00466] Nos clones 1, 2 e 3, um peptídeo de 20 aminoácidos (resíduos 101-120) ao redor do epítipo de B-B4 inferido (resíduos 107-

110) é inserido em posições predeterminadas do ectodomínio de CD138 enquanto o sítio de ligação de B-B4 é removido pela mutação em seus resíduos hot spot Leu107, Pro108 e Glu109 para Ala. Nos clones 1, 2 e 3, o peptídeo de ligação B-B4 de 20 aminoácidos é inserido entre os resíduos 172 e 173, resíduos 236 e 237 e resíduos 203 e 204, respectivamente.

[00467] Diferentemente da inserção do peptídeo de ligação de B-B4 de 20 aminoácidos como nos clones 1, 2 e 3, nos clones 4 e 5, apenas o epítipo de ligação de B-B4 de cinco aminoácidos é criado pela mutação dos resíduos de CD138 original e, em adição a essas mutações, os resíduos hot spot de B-B4 original Leu107, Pro108 e Glu109 são mutados para Ala. No clone 4, as mutações são E226L, D228E, R229V e R230E, enquanto no clone 5, as mutações são S233L, V235E, D236V e Q237E.

[00468] CD138 do tipo selvagem e variantes com o epítipo B-B4 introduzido em diferentes locais de CD138 foram expressos de forma recombinante na superfície das células Expi293. A expressão foi confirmada pela coloração com B-B4 e o anticorpo policlonal anti-CD138. A atividade do ADCC foi avaliada usando o ensaio de ADCC repórter como descrito acima. Como mostrado nas **FIGS. 7A-7B**, anticorpos semelhantes a B-B4 que têm como alvo epítopos sub-ótimos, incluindo IBD imunodominante, não desencadeiam ADCC, e B-B4 é capaz de induzir a atividade de ADCC quando o epítipo é movido na direção proximal à membrana celular. Como mostrado na **FIG. 7C**, a manipulação de Fc intensifica ainda mais a ADCC.

#### **Exemplo 10: Ligação de Anticorpos Monoclonais anti-CD138 Adicionais ao Domínio Extracelular de CD138 Solúvel Humano**

[00469] Anticorpos monoclonais anti-CD138 1610 e 1409 adicionais foram identificados a partir da triagem de camundongos imunizados. Resumidamente, o RNA total dos esplenócitos de camundongos imu-

nizados com CD138/peptídeo 6 foi extraído e o cDNA foi sintetizado usando Superscript™ IV First-Strand Synthesis System. Regiões variáveis, ou seja, VH e VL foram amplificadas usando iniciadores específicos para VH e VL de camundongo. Após uma série de reações de PCR, o DNA de VH e VL com sequências pendentes apropriadas foi amplificado e as sequências de VH e VL foram clonadas no vetor de expressão de levedura pYDv6 por recombinação homóloga e como variável de Fragmento de cadeia única (scFv) para apresentação na superfície de levedura. O DNA de VH e VL juntamente com o vetor pYDv6 linearizado foram transformados em células de levedura EBY100 por eletroporação para expressão de scFv na superfície. A levedura transformada foi cultivada em meio SDCAA a 30°C, induzida em meio SGCAA a 20°C e enriquecida para captura de esferas magnéticas de ligantes de rCD138 usando CD138 biotinilado e esferas magnéticas anti-biotina da Miltenyi Biotec. As leveduras foram então enriquecidas para ligação ao CD138 recombinante (domínio extracelular) por classificação celular ativada por fluorescência (FACS) por pelo menos 2-3 rodadas para atingir > 95 % de ligantes positivos para CD138. A levedura foi analisada simultaneamente quanto à expressão de scFv de superfície usando anticorpo anti-MYC e ligação a rCD138. As bibliotecas de apresentação em leveduras derivadas de ligantes positivos para CD138 também foram analisadas ainda quanto à ligação a peptídeos derivados de CD138, igualmente biotinilados para detecção por citometria de fluxo. Após 3 rodadas de enriquecimento por FACS, os ligantes de CD138 foram plaquedados em placas SDCAA e as sequências genéticas de VH e VL de clones individuais foram analisadas geneticamente por sequenciamento direto de DNA pelo método de Sanger. As sequências de anticorpos foram posteriormente analisadas usando IMG/TV-quest. Com base nessas análises combinadas de fenótipo e genótipo, sequências selecionadas de VH e VL foram subse-

quentemente clonadas e transitoriamente expressas em células HEK 293 como anticorpos monoclonais quiméricos com regiões variáveis de murino (Fab) e isotipo de IgG1 de IgG1 humano. Os anticorpos recombinantes foram purificados por cromatografia de captura por afinidade usando a proteína A e caracterizados pela ligação a CD138, peptídeos de CD138 e linhagens celulares de mieloma pelos métodos no presente documento descritos. As variantes afucosiladas de Fc desses anticorpos também foram produzidas em uma linhagem de células CHO M manipulada na qual o gene da fucosiltransferase 8 (FUT8) foi deletado usando as tecnologias de edição de genes baseadas em Crisper-Cas, comumente descritas na literatura.

[00470] Estes anticorpos foram avaliados quanto à sua capacidade de ligação ao domínio extracelular solúvel de CD138 em um ensaio ELISA, ao lado dos anticorpos CD002 e 624 descritos acima. O anticorpo B-B4 foi incluído como referência. Resumidamente, os anticorpos monoclonais foram testados quanto à ligação ao domínio extracelular de CD138 recombinante que consiste nos aminoácidos 23-254 de CD138 humano, em diluições em série quádruplas a partir de 1 µg/mL. O anticorpo IgG-Fc anti-humano conjugado com HRP (diluição 1:5000) foi usado para detecção. Como mostrado na **FIG. 8**, ambos os anticorpos 1610 e 1409 foram capazes de se ligar ao domínio extracelular do CD138. O anticorpo 1610 exibiu uma ligação comparável ao anticorpo CD002 e ao anticorpo de referência B-B4.

[00471] Os anticorpos monoclonais anti-CD138 1610, 1409, CD002 e 624 foram então testados quanto à sua capacidade de se ligar a diferentes regiões de CD138 usando ELISA de ligação ao peptídeo. Como acima, os anticorpos monoclonais foram testados quanto à ligação a uma série de peptídeos de CD138 em diluições quádruplas em série a partir de 1 µg / mL. Um conjunto de três peptídeos CD138 foi testado: Peptídeo 2a (aminoácidos 88-121 do CD138 humano), Peptídeo 5

(aminoácidos 176-214 de CD138 humano) e Peptídeo 6 (aminoácidos 210-250 de CD138 humano) (**FIG. 9D**). O anticorpo anti-IgG-Fc anti-humano conjugado com HRP (diluição 1: 5000) foi usado para detecção. O anticorpo B-B4 também foi testado como referência. Como mostrado nas **FIGS. 9A-9C**, os anticorpos 1610 e 1409 se ligaram aos Peptídeos 2a e Peptídeo 6, enquanto que o anticorpo 1409 também se ligou em menor grau ao Peptídeo 5. O anticorpo CD002 ligou-se seletivamente ao peptídeo 5 e o anticorpo 624 ligou-se seletivamente ao peptídeo 6. O anticorpo de referência B-B4 se liga apenas ao Peptídeo 2a.

[00472] Os anticorpos monoclonais 1610 e 624 foram ainda avaliados quanto à ligação preferencial ao Peptídeo 2a ou Peptídeo 6, usando o método ELISA de ligação ao peptídeo descrito acima. Como mostrado na **FIG. 10**, o anticorpo 1610 se ligou ao Peptídeo 2a e ao Peptídeo 6 e mostrou maior afinidade pelo Peptídeo 2a do que pelo Peptídeo 6. O anticorpo 624 se ligou preferencialmente ao Peptídeo 6 proximal à membrana. O anticorpo de referência B-B4 se ligou preferencialmente ao Peptídeo 2a.

[00473] Além disso, o anticorpo monoclonal 1610 foi testado quanto à ligação a formas solúveis e de superfície celular de CD138, usando o método ELISA descrito acima e o ensaio de ligação celular descrito no Exemplo 6. Como mostrado na **FIG. 11A-11C**, o anticorpo 1610 foi capaz de se ligar a CD138 na superfície das células U266 de maneira dependente da dose, com uma EC50 de ligação de 1,9 ng/mL. O anticorpo 1610 também foi capaz de se ligar a CD138 solúvel de maneira dependente da dose, com uma EC50 de ligação de 394 ng/mL.

#### **Exemplo 11: Comparação da Ligação de CD138 entre o Anticorpo 1610 e o Anticorpo de Referência B-B4**

[00474] A cinética de ligação do anticorpo 1610 a CD138 foi testada e comparada com aquela do anticorpo de referência B-B4. Resumida-

mente, a ligação ao domínio extracelular de CD138 recombinante foi avaliada por interferometria de bio-camada (Octeto). CD138 biotinilado (150 nM) foi imobilizado em biosensores de estreptavidina e, em seguida, os anticorpos monoclonais 1610 e B-B4 foram testados quanto à ligação em 0-300 nM. Como mostrado na **FIG. 12**, foi verificado que o anticorpo 1610 se liga a CD138 com uma associação de ligação substancialmente maior em comparação com o anticorpo de referência B-B4. Foi observada uma taxa de dissociação mais rápida para o anticorpo 1610, o que pode ser devido a um segundo sítio de ligação de menor afinidade. Esses dados sugerem uma estequiometria de ligação potencialmente de 2:1 do anticorpo 1610 para CD138.

[00475] A cinética de ligação do anticorpo 1610 para vários peptídeos CD138, que representa duas regiões distintas de CD138, também foi testada por interferometria de bio-camada de acordo com a metodologia descrita acima, mas com o uso de peptídeos modificados com biotina em suas respectivas terminações amino. Como mostrado na **FIG. 13**, os peptídeos testados tinham as seguintes sequências de aminoácidos:

Peptídeo 2A: ASTSTLPAGEGPKEGEAVVPEPEPGLTAREQEA (SEQ ID NO: 10)

Peptídeo 2C: GEAVVLPEVEPGLTAREQEA (SEQ ID NO: 449)

Peptídeo 6B: ENTAVVAVEPDRRNQSPVDQGATGASQGLLDRKEVLG (SEQ ID NO: 440)

Peptídeo 6E: RNQSPVDQGATGASQGLLDRKEVLG (SEQ ID NO: 444)

[00476] **FIG. 13** mostra que o anticorpo 1610 se ligou aos Peptídeos 2A e 2C com associação de ligação semelhante, mas das variantes do Peptídeo 6, se ligou apenas ao Peptídeo 6B e não ao Peptídeo 6E. A cinética de ligação comparativa para os anticorpos 1610 e B-B4 para fragmentos de peptídeo de CD138 também foi medida por interfe-

rometria de bio-camada. Como mostrado na **FIG. 14A**, o anticorpo 1610 foi capaz de se ligar aos Peptídeos 2A e 6B. Em contraste, o anticorpo B-B4 se ligou apenas ao Peptídeo 2A, não ao Peptídeo 6B (**FIG. 14B**).

#### **Exemplo 12: Competição pela Ligação à CD138 da Superfície Celular**

[00477] A ligação de anticorpos competitivos a CD138 da membrana expressa na linhagem celular U266 de mieloma humano foi avaliada em uma abordagem que é comumente referida como "rastreamento de epítomos". Neste exemplo, a competição de anticorpos pela ligação ao antígeno de superfície celular (CD138 no presente documento) foi estabelecida entre um anticorpo de teste biotinilado em uma concentração fixa e concentrações variáveis de anticorpo não marcado e competidor. Os anticorpos 1610, B-B4 e 624 foram biotinilados quimicamente usando o kit de biotinilação EZ-Link™ Sulfo-NHS-LC- (Thermal Fisher Scientific, número de catálogo 21435) de acordo com as instruções do fabricante. Em resumo, os anticorpos monoclonais recombinantes (100 microgramas) foram incubados durante a noite a 4°C na presença de excesso molar de 5 vezes do reagente de biotina. O excesso de biotina não conjugada foi removido por troca de tampão em tampão PBS, pH 7,4 usando filtros centrífugos Amicon Ultra (30 kDa MWCO). Para a análise de competição, os anticorpos de competição não marcados diluídos em série foram pré-misturados com um nível fixo do anticorpo de teste biotinilado. Cada uma das misturas continha 0,5 µg/mL do anticorpo biotinilado e uma quantidade variável (0 a 40 µg/mL) do anticorpo de competição. Células U266 foram colocadas em placas de microtitulação de 96 poços em 2 a 5E+4 células/poço, lavadas uma vez com 1X PBS e depois ressuspensas em 100 µl das pré-misturas de anticorpos. A competição entre as versões não marcada e as biotiniladas do mesmo anticorpo foi usada como um controle

de ensaio positivo ("auto-competição"). As células foram incubadas na presença do anticorpo por 30 minutos a 4°C, lavadas e expostas à estreptavidina marcada com Alexa fluor 488 por 30 minutos adicionais a 4°C. As células foram lavadas novamente antes de serem avaliadas quanto à ligação de biotina-anticorpo por citometria de fluxo, como descrito no **Exemplo 6**. O mAb 1610 mostrou inibição parcial (~50%) por B-B4, sem inibição por 624 e foi completamente bloqueado pelo próprio 1610 (**FIG. 15A**). O mAb 624 não mostrou inibição por B-B4 e foi completamente bloqueado por 1610 (**FIG. 15B**). O mAb B-B4 não mostrou inibição por 624, mas foi completamente bloqueado pelo 1610 ou pelo próprio B-B4 (**FIG. 15C**).

**Exemplo 13: O anticorpo 1610 demonstra uma atividade de ADCC potente em um ensaio celular baseado em repórter**

[00478] A capacidade do anticorpo 1610 para induzir ADCC na sua forma afucosilada foi testada e comparada com a do anticorpo 624 e o anticorpo de referência B-B4. Resumidamente, cada um dos anticorpos anti-CD138 foi produzido em uma linhagem de células Fut8-/- baseada em CHO para reduzir a fucosilação de Fc. A atividade de ADCC induzida por cada anticorpo foi medida usando o ADCC Reporter Bioassay Kit (Promega), que usa, como células efectoras, células Jurkat T manipuladas para expressar de maneira estável a variante humana de alta afinidade FcγRIIIa (V/V 158) e um elemento de resposta NFAT que direciona a expressão da luciferase do vaga-lume. Uma linhagem celular de mieloma múltiplo CD138-positiva (U266) como células alvo. Como mostrado na **FIG. 16**, a afucosilação do anticorpo 1610 resultou em atividade de ADCC potente, que não foi observada para o anticorpo 624, que se ligava preferencialmente a uma região proximal da membrana ou para o anticorpo de referência B-B4, que se ligava a uma região distal da região proximal da membrana. Estes dados mostram que o anticorpo 1610 se liga diferencialmente ao CD138 de uma

maneira que confere atividade potente de ADCC quando afucosilado.

#### **Exemplo 14: Geração e Caracterização de Variantes do Anticorpo 1610**

[00479] O anticorpo monoclonal 1610 foi modificado para produzir uma série de variantes (**FIG. 17**). Em um exemplo, um sítio de glicosilação ligado a N na HCDR1 da região variável da cadeia pesada do anticorpo 1610 foi removido pela mutação de N28 para S ou T para produzir os anticorpos 2610 e 2710, respectivamente. Os anticorpos 2610 e 2710 mantiveram as atividades de ligação a CD138 e de indução de ADCC do anticorpo parental 1610, como mostrado abaixo, embora a mutação tenha resultado em níveis de expressão mais baixos nas células HEK293 transfectadas transitoriamente. Uma outra mutação nos anticorpos 2610 e 2710, na qual C60 foi mutado para Y (anticorpos 2810 e 2910, respectivamente), restaurou a expressão para níveis comparáveis aos do anticorpo 1610. Sem desejar ser limitado pela teoria, é contemplado que a mutação C60Y também pode melhorar o pareamento de cadeias pesadas e leves.

[00480] As propriedades de ligação das variantes do anticorpo 1610 para CD138 foram testadas usando ensaios como descrito acima. Em particular, os anticorpos 2510, 2610 e 2810 mostraram uma ligação dependente da dose semelhante ao domínio extracelular de CD138 (**FIG. 18A**), Peptídeo 2a de CD138 (**FIG. 18B**) e Peptídeo 6 de CD138 (**FIG. 18C**), conforme mostrado na Tabela 3, quando testados em ensaios ELISA. Os valores de EC50 calculados para cada variante de anticorpo para o domínio extracelular de CD138, Peptídeo 2a e Peptídeo 6 são mostrados na **FIG. 18D**.

[00481] As versões afucosiladas das variantes do anticorpo 1610 2510, 2610, 2710, 2810 e 2910 foram geradas como descrito acima e depois testadas quanto à ligação a células U266 que expressam CD138 em suas superfícies celulares. Como mostrado na **FIG. 19A**, o

anticorpo 1610 e suas variantes exibiram uma ligação mais forte a CD138 da superfície celular do que o anticorpo de referência B-B4. Gráficos de citometria de fluxo representativos para cada anticorpo afucosilado em concentrações variáveis de anticorpos são mostrados na **FIG. 19B**. As variantes de anticorpo afucosiladas foram então testadas quanto à capacidade de induzir ADCC, como descrito acima. Como mostrado na **FIG. 20**, o anticorpo 1610 e todas as suas variantes foram capazes de induzir ADCC em células U266 CD138+ de maneira dependente da dose, enquanto o anticorpo B-B4 não induziu substancialmente o ADCC nessas células.

[00482] A capacidade de uma variante do anticorpo 1610, anticorpo 2810, de se ligar a fragmentos de peptídeo de CD138 também foi determinada usando ELISA. Resumidamente, os anticorpos 2810 ou B-B4 foram capturados em uma placa ELISA e a ligação dos peptídeos de CD138 foi medida em concentrações variadas. Como mostrado na **FIG. 21**, o anticorpo 2810 exibiu uma ligação mais forte ao Peptídeo 6B do que o anticorpo B-B4, enquanto o anticorpo B-B4 se ligou ao Peptídeo 2A mais fortemente do que o anticorpo 2810 (embora o anticorpo 2810 tenha mostrado ligação ao Peptídeo 2A). A cinética de ligação da variante 2810 do anticorpo 1610 foi comparada à do anticorpo de referência B-B4. Resumidamente, peptídeos biotinilados (Peptídeos 2A, 2D, 6B e 6F; sequências mostradas na **FIG. 22C**) foram usados a 50 nM e capturados em biosensores de captura de estreptavidina. Os anticorpos foram então corridos sobre os peptídeos capturados em concentrações de 25 nM a 6,25 nM. As **FIGs. 22A-22B** mostram ligação para os anticorpos 2810 e B-B4, respectivamente, em 12,5 nM. Estes dados confirmam que o anticorpo 2810, como o anticorpo parental 1610, se ligou a duas regiões diferentes de CD138, como representado pelos Peptídeos 2A e 2D (região média) e pelos Peptídeos 6B e 6F (região proximal da membrana), respectivamente. Como mostrado

anteriormente, o anticorpo B-B4 não se ligou à região proximal da membrana.

### **INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA**

[00483] Todas as publicações, patentes e números de acesso no presente documento mencionados são incorporados por referência em sua totalidade, como se cada publicação ou patente individual fosse específica e individualmente indicada como incorporada por referência.

### **EQUIVALENTES**

[00484] Embora modalidades específicas da presente invenção tenham sido discutidas, a especificação acima é ilustrativa e não restritiva. Muitas variações da invenção ficarão evidentes para aqueles versados na técnica após revisão desta especificação e das reivindicações abaixo. O escopo completo da invenção deve ser determinado por referência às reivindicações, juntamente com seu escopo completo de equivalentes e a especificação, juntamente com essas variações.

## REIVINDICAÇÕES

1. Molécula de anticorpo anti-CD138, caracterizada pelo fato de

(i) se ligar ou se ligar substancialmente, a CD138 em uma região extracelular proximal ao domínio transmembrana de CD138; e

(ii) causa uma atividade de citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) em uma célula que expressa CD138.

2. Molécula de anticorpo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que a terminação C da região extracelular proximal ao domínio transmembrana está dentro de 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 ou 5 aminoácidos da terminação N do domínio transmembrana.

3. Molécula de anticorpo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que a terminação N da região extracelular proximal ao domínio transmembrana está dentro de 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 ou 5 aminoácidos da terminação N do domínio transmembrana.

4. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de se ligar a um epítopo sobre CD138 que compreende cinco ou mais (por exemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 ou mais) resíduos de aminoácidos consecutivos na região extracelular.

5. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que a região extracelular proximal ao domínio transmembrana compreende ou consiste nos aminoácidos 210-250 ou 220-245 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

6. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de se ligar a um receptor Fc (FcR) (por exemplo, um ou mais de FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb,

FcyRIIc, FcyRIIIa ou FcyRIIIb) na superfície de uma célula imune (por exemplo, uma célula natural killer (NK), um macrófago, um monócito ou um eosinófilo).

7. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que a célula que expressa CD138 é uma célula de câncer ou célula pré-cancerosa.

8. Molécula de anticorpo de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o câncer ou a célula pré-cancerosa é uma célula de mieloma.

9. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de não se ligar ou se ligar com baixa afinidade, a uma região extracelular de CD138 distante do domínio transmembrana.

10. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de não se ligar a um epítipo sobre CD138 que compreende cinco ou mais (por exemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35 ou mais) resíduos de aminoácidos consecutivos em uma região extracelular distante do domínio transmembrana.

11. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de se ligar ou se ligar substancialmente a um epítipo sobre CD138 que compreende cinco ou mais (por exemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35 ou mais) resíduos de aminoácidos consecutivos em uma região extracelular distante do domínio transmembrana.

12. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 11, caracterizada pelo fato de que a terminação C da região extracelular distante do domínio transmembrana está pelo menos a 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, ou 200 aminoácidos afastada da terminação N do domínio transmembrana.

13. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 12, caracterizada pelo fato de que a região extracelular distante do domínio transmembrana compreende os aminoácidos 23-50, 51-95, 88-121 ou 111-150 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1- 3 ou 450.

14. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de não se ligar ou se ligar com baixa afinidade, ao domínio de ligação à integrina (IBD) de CD138, uma região N-terminal ao IBD de CD138, ou ambos.

15. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de se ligar ao IBD de CD138, uma região N-terminal ao IBD de CD138 ou ambos.

16. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 55, caracterizada pelo fato de se ligar ao CD138 com uma constante de dissociação ( $K_D$ ) menor do que cerca de 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 ou 0,001 nM, ou cerca de 10-0,001, 10-0,01, 5-0,01, 3-0,05 ou 1-0,1 nM

17. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizada pelo fato de que a afinidade de ligação da molécula de anticorpo a um CD138 ligado à membrana é pelo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 50, 100, 200 ou 500 vezes maior que a afinidade de ligação a um CD138 solúvel.

18. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizada pelo fato de se ligar a um CD138 ligado à membrana com uma  $K_D$  menor que cerca de 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 ou 0,001 nM, ou cerca de 10-0,001, 10-0,01, 5-0,01, 3-0,05 ou 1-0,1 nM.

19. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizada pelo fato de se ligar a um CD138

solúvel com uma  $K_D$  menor do que cerca de 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 ou 0,001 nM, ou cerca de 10-0,001, 10-0,01, 5-0,01, 3-0,05 ou 1-0,1 nM, ou com uma  $K_D$  de mais que cerca de 100, 200, 300, 400 ou 500 nM.

20. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizada pelo fato de se ligar a um CD138 ligado à membrana, preferivelmente sobre um CD138 solúvel, por exemplo, a afinidade de ligação a um CD138 ligado à membrana é pelo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 vezes maior que a afinidade de ligação a um CD138 solúvel; ou se ligar com afinidade semelhante a um CD138 ligado à membrana e a um CD138 solúvel, por exemplo, a afinidade de ligação a um CD138 ligado à membrana é pelo menos cerca de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ou 100% maior que a afinidade de ligação a um CD138 solúvel.

21. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizada pelo fato de se ligar a C1q e causar uma atividade de citotoxicidade dependente de complemento (CDC) em uma célula que expresse CD138.

22. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizada pelo fato de reduzir (por exemplo, inibir, bloquear ou neutralizar) uma ou mais atividades biológicas de uma célula que expressa CD138 *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*.

23. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, caracterizada pelo fato de mediar a adesão homotípica de uma ou mais células que expressam CD138.

24. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, caracterizada pelo fato de inibir a ação de uma protease em um CD138 ligado à membrana, por exemplo, para reduzir a eliminação de CD138.

25. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 24, caracterizada pelo fato de reduzir (por exemplo, inibir) a proliferação de um câncer ou célula pré-cancerosa que expresse CD138.

26. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, caracterizada pelo fato de compreender uma ou mais (por exemplo, duas ou três) CDRs de cadeia pesada e/ou uma ou mais (por exemplo, duas ou três) CDRs de cadeia leve de um anticorpo monoclonal anti-CD138 no presente documento descrito.

27. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, caracterizada pelo fato de compreender uma região variável de cadeia pesada (VH) e/ou região variável de cadeia leve (VL) de um anticorpo monoclonal anti-CD138 no presente documento descrito.

28. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizada pelo fato de compreender uma região Fc.

29. Molécula de anticorpo anti-CD138, caracterizada pelo fato de se ligar ou se ligar substancialmente, a um epítopo sobre CD138 que compreende quatro ou mais (por exemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 ou mais) resíduos de aminoácidos consecutivos em uma região extracelular proximal ao domínio transmembrana de CD138.

30. Molécula de anticorpo de acordo com a reivindicação 29, caracterizada pelo fato de que a terminação C da região extracelular proximal ao domínio transmembrana está dentro de 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 ou 5 aminoácidos da terminação N do domínio transmembrana.

31. Molécula de anticorpo de acordo com a reivindicação 29 ou 30, caracterizada pelo fato de que a terminação N da região extracelular proximal ao domínio transmembrana está dentro de 75, 70, 65,

60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 ou 5 aminoácidos da terminação N do domínio transmembrana.

32. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 31, caracterizada pelo fato de que a região extracelular próxima ao domínio transmembrana compreende ou consiste nos aminoácidos 176-250 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

33. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 32, caracterizada pelo fato de não se ligar ou se ligar com baixa afinidade, a uma região extracelular de CD138 distante do domínio transmembrana.

34. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 33, caracterizada pelo fato de que o epítipo não compreende cinco ou mais (por exemplo, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, ou mais) resíduos de aminoácidos consecutivos em uma região extracelular distante do domínio transmembrana.

35. Molécula de anticorpo de acordo com a reivindicação 33 ou 34, caracterizada pelo fato de que a terminação C da região extracelular distante do domínio transmembrana está a pelo menos 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, ou 200 aminoácidos afastada da terminação N do domínio transmembrana.

36. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 35, caracterizada pelo fato de que a região extracelular distante do domínio transmembrana compreende os aminoácidos 23-50, 51-95, 88-121 ou 111-150 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

37. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 36, caracterizada pelo fato de não se ligar ou se ligar com baixa afinidade, ao domínio de ligação à integrina (IBD) de CD138, uma região N-terminal ao IBD de CD138, ou ambos.

38. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 36, caracterizada pelo fato de se ligar ao IBD de CD138, uma região N-terminal ao IBD de CD138, ou ambos.

39. Molécula de anticorpo anti-CD138, caracterizada pelo fato de se ligar ou se ligar substancialmente a um epítopo sobre CD138 que compreende quatro ou mais (por exemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, ou mais) resíduos de aminoácidos consecutivos em uma região extracelular distante do domínio transmembrana de CD138, em que o epítopo não consiste nos resíduos de aminoácidos 107-111 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

40. Molécula de anticorpo de acordo com a reivindicação 39, caracterizada pelo fato de que o epítopo não compreende os aminoácidos 107-111 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

41. Molécula de anticorpo de acordo com a reivindicação 39 ou 40, caracterizada pelo fato de que a terminação C da região extracelular distante do domínio transmembrana está pelo menos a 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, ou 200 aminoácidos afastada da terminação N do domínio transmembrana.

42. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 41, caracterizada pelo fato de que a região extracelular distante do domínio transmembrana compreende, ou consiste nos aminoácidos 88-121 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

43. Molécula de anticorpo anti-CD138, caracterizada pelo fato de se ligar ou se ligar substancialmente, a um epítopo sobre CD138 que compreende quatro ou mais (por exemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 ou mais) resíduos de aminoácidos consecutivos em uma região extracelular próxima ao domínio transmembrana de CD138; e quatro ou mais

(por exemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 ou mais) resíduos de aminoácidos consecutivos em uma região extracelular distante do domínio transmembrana de CD138.

44. Molécula de anticorpo de acordo com a reivindicação 43, caracterizada pelo fato de que a terminação C da região extracelular proximal ao domínio transmembrana está dentro de 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 ou 5 aminoácidos da terminação N do domínio transmembrana.

45. Molécula de anticorpo de acordo com a reivindicação 43 ou 44, caracterizada pelo fato de que a terminação N da região extracelular proximal ao domínio transmembrana está dentro de 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 ou 5 aminoácidos da terminação N do domínio transmembrana.

46. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 43 a 45, caracterizada pelo fato de que a região extracelular proximal ao domínio transmembrana compreende ou consiste nos aminoácidos 176-250 ou aminoácidos 210-250 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

47. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 41, caracterizada pelo fato de que a terminação C da região extracelular distante do domínio transmembrana está pelo menos a 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 ou 200 aminoácidos afastada da terminação N do domínio transmembrana.

48. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 43 a 47, caracterizada pelo fato de que a região extracelular distante do domínio transmembrana compreende ou consiste nos aminoácidos 23-50, 51-95, 88-121 ou 111-150 de qualquer uma das SEQ ID NOS:1-3 ou 450.

49. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das

reivindicações 43 a 48, caracterizada pelo fato de que a região extracelular distante do domínio transmembrana compreende ou consiste nos aminoácidos 88-121 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

50. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 43 a 49, caracterizada pelo fato de não se ligar ou se ligar com baixa afinidade, ao domínio de ligação à integrina (IBD) de CD138.

51. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 43 a 50, caracterizada pelo fato de não se ligar ou se ligar com baixa afinidade, a uma região N-terminal ao IBD de CD138.

52. Molécula de anticorpo de acordo com a reivindicação 51, caracterizada pelo fato de que o epítipo não compreende os aminoácidos 107-111 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

53. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 43 a 49, caracterizada pelo fato de se ligar ao IBD do CD138.

54. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 43 a 50, caracterizada pelo fato de se ligar a uma região N-terminal na IBD de CD138.

55. Molécula de anticorpo de acordo com a reivindicação 54, caracterizada pelo fato de que o epítipo compreende os aminoácidos 107-111 de qualquer uma das SEQ ID NOS: 1-3 ou 450.

56. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 55, caracterizada pelo fato de se ligar a um receptor Fc (FcR) (por exemplo, um ou mais de FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIc, FcγRIIIa ou FcγRIIIb) na superfície de uma célula imune (por exemplo, uma célula natural killer (NK), um macrófago, um monócito ou um eosinófilo).

57. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das

reivindicações 29 a 56, caracterizada pelo fato de ser capaz de causar uma atividade ADCC em uma célula que expressa CD138.

58. Molécula de anticorpo de acordo com a reivindicação 57, caracterizada pelo fato de que a célula que expressa CD138 é uma célula de câncer ou célula pré-cancerosa.

59. Molécula de anticorpo de acordo com a reivindicação 58, caracterizada pelo fato de que o câncer ou a célula pré-cancerosa é uma célula de mieloma.

60. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 59, caracterizada pelo fato de se ligar ao CD138 com uma constante de dissociação ( $K_D$ ) inferior a cerca de 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 ou 0,001 nM, ou cerca de 10-0,001, 10-0,01, 5-0,01, 3-0,05 ou 1-0,1 nM.

61. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 60, caracterizada pelo fato de que a afinidade de ligação da molécula de anticorpo a um CD138 ligado à membrana é pelo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 50, 100, 200 ou 500 vezes maior que a afinidade de ligação a um CD138 solúvel; ou se liga com afinidade semelhante a um CD138 ligado à membrana e a um CD138 solúvel, por exemplo, a afinidade de ligação a um CD138 ligado à membrana é inferior a cerca de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60 %, 70%, 80%, 90% ou 100% maior que a afinidade de ligação a um CD138 solúvel.

62. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 61, caracterizada pelo fato de se ligar a um CD138 ligado à membrana com uma  $K_D$  menor do que cerca de 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 ou 0,001 nM, ou cerca de 10-0,001, 10-0,01, 5-0,01, 3-0,05 ou 1-0,1 nM.

63. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 62, caracterizada pelo fato de se ligar a um CD138 solúvel com uma  $K_D$  menor do que cerca de 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 ou 0,001 nM, ou cerca de 10-0,001, 10-0,01, 5-0,01, 3-0,05 ou 1-0,1 nM, ou maior do que cerca de 100, 200, 300, 400 ou 500 nM.

64. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 63, caracterizada pelo fato de se ligar a um CD138 ligado à membrana, preferivelmente sobre um CD138 solúvel, por exemplo, a afinidade de ligação a um CD138 ligado à membrana é pelo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 vezes maior que a afinidade de ligação a um CD138 solúvel.

65. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 63, caracterizada pelo fato de se ligar ao C1q e causar uma atividade de citotoxicidade dependente de complemento (CDC) em uma célula que expressa CD138.

66. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 65, caracterizada pelo fato de reduzir (por exemplo, inibir, bloquear ou neutralizar) uma ou mais atividades biológicas de uma célula que expressa CD138 *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*.

67. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 66, caracterizada pelo fato de mediar a adesão homotípica de uma ou mais células que expressam CD138.

68. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 67, caracterizada pelo fato de inibir a ação de uma protease em um CD138 ligado à membrana, por exemplo, para reduzir a eliminação de CD138.

69. A Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 68, caracterizada pelo fato de reduzir (por exemplo, inibir) a proliferação de um câncer ou célula pré-cancerosa

que expressa CD138.

70. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 69, caracterizada pelo fato de compreender uma ou mais (por exemplo, duas ou três) CDRs da cadeia pesada e/ou uma ou mais (por exemplo, duas ou três) CDRs da cadeia leve de um anticorpo monoclonal anti-CD138 descrito no presente documento.

71. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 70, caracterizada pelo fato de compreender uma região variável de cadeia pesada (VH) e/ou região variável de cadeia leve (VL) de um anticorpo monoclonal anti-CD138 no presente documento descrito.

72. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 71, caracterizada pelo fato de compreender uma região Fc.

73. Molécula de anticorpo anti-CD138 caracterizada pelo fato de compreender uma ou ambas de:

(a) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a VH compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes:

(i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos de HCDR1 de um anticorpo monoclonal anti-CD138 descrito no presente documento (por exemplo, qualquer um dos anticorpos CD001, CD002, CD003, CD004, CD005, CD006, 602, 603, 604, 607, 613, 614, 617, 624, 632, 616, 619, 623, 1610, 2510, 2610, 2710, 2810, 2910 ou 1409);

(ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos

de, ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo anti-CD138; ou

(iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo anti-CD138; ou

(b) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a VL compreende uma, duas ou todas as seguintes:

(i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo anti-CD138;

(ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos do LCDR2 do anticorpo anti-CD138; ou

(iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo anti-CD138.

74. Molécula de anticorpo de acordo com a reivindicação 73, caracterizada pelo fato de que a VH compreende:

(i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere em mais de 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos ou que tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo anti-CD138;

(ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos

de, ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos do HCDR2 do anticorpo anti-CD138; e

(iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos do HCDR3 do anticorpo anti-CD138.

75. Molécula de anticorpo de acordo com a reivindicação 73 ou 74, caracterizada pelo fato de que a VH compreende: (i) uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo anti-CD138; (ii) uma HCDR2 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo anti-CD138; e (iii) uma HCDR3 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo anti-CD138.

76. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 73 a 75, caracterizada pelo fato de que a VL compreende:

(i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo anti-CD138;

(ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo anti-CD138; e

(iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos do LCDR3 do anticorpo anti-CD138.

77. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 73 a 76, caracterizada pelo fato de que a VL compreende:

de: (i) uma LCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo anti-CD138; (ii) uma LCDR2 que compreende a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo anti-CD138; e (iii) uma LCDR3 que compreende a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo anti-CD138.

78. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 73 a 77, caracterizada pelo fato de compreender:

(a) uma VH que compreende:

(i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo anti-CD138;

(ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo anti-CD138; e

(iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo anti-CD138 e

(b) uma VL que compreende:

(i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere em mais de 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo anti-CD138;

(ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos que não difere mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo anti-CD138; e

(iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de ami-

noácidos que não difere mais do que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tenha pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo anti-CD138.

79. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 73 a 78, caracterizada pelo fato de compreender:

(a) um VH que compreende: (i) uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo anti-CD138; (ii) uma HCDR2 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo anti-CD138; e (iii) uma HCDR3 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo anti-CD138, e

(b) uma VL que compreende: (i) uma LCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo anti-CD138; (ii) uma LCDR2 que compreende a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo anti-CD138; e (iii) uma LCDR3 que compreende a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo anti-CD138.

80. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 73 a 79, caracterizada pelo fato de que a VH compreende uma sequência de aminoácidos que não difere em mais do que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos da, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo anti-CD138.

81. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 73 a 80, caracterizada pelo fato de que a VH compreende a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo anti-CD138.

82. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 73 a 81, caracterizada pelo fato de que a VL compreende uma sequência de aminoácidos que não difere em mais do que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos da, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia

com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo anti-CD138.

83. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 73 a 82, caracterizada pelo fato de que a VL compreende a sequência de aminoácidos do VL do anticorpo anti-CD138.

84. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 73 a 83, caracterizada pelo fato de que:

(a) a VH compreende uma sequência de aminoácidos que não difere em mais de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de ou que possui pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo anti-CD138; e

(b) a VL compreende uma sequência de aminoácidos que não difere em mais de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de ou que possui pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo anti-CD138.

85. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 73 a 84, caracterizada pelo fato de que a VH compreende a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo anti-CD138 e a VL compreende a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo anti-CD138.

86. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 73 a 85, caracterizada pelo fato de compreender uma região Fc.

87. Molécula de anticorpo anti-CD138, caracterizada pelo fato de compreender:

(I) (a) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a VH compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende três regiões determinantes da complementaridade da cadeia pesa-

da (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de GYN/S/T-F-S-S-Y (SEQ ID NO: 438); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de H-P-S-D-S-T (SEQ ID NO: 351); ou (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de F-V-Y; e (b) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a VL compreende uma, duas ou todas: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de R-S-S-K-S-L-L-Y-K-D-G-K-T-Y-L-N (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de V-V-S-T-R-A-S (SEQ ID NO: 353); ou (iii) uma LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de Q-Q-L-V-E-Y-P-Y-T (SEQ ID NO: 354); ou

(II) (a) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a VH compreende três regiões determinantes da complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende três regiões determinantes da complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende: (i) uma HCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de S-Y-Y-M-H (SEQ ID NO: 380); (ii) uma HCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de T-I-H-P-S-D-S-T-T-N-C/Y-N-Q-K-F-K-G (SEQ ID NO: 439); ou (iii) uma HCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de F-V-Y; e (b) uma região variável da cadeia leve (VL), em que o VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a VL compreende uma, duas ou todas: (i) uma LCDR1 que compreende uma sequência de aminoácidos de R-S-S-K-S-L-L-Y-K-D-G-K-T-Y-L-N (SEQ ID NO: 352); (ii) uma LCDR2 que compreende uma sequência de aminoácidos de V-V-S-T-R-A-S (SEQ ID NO: 353); ou (iii) uma

LCDR3 que compreende uma sequência de aminoácidos de Q-Q-L-V-E-Y-P-Y-T (SEQ ID NO: 354).

88. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 87, caracterizada pelo fato de compreender duas VHs e duas VLs.

89. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 88, caracterizada pelo fato de ser uma molécula de anticorpo sintético ou uma molécula de anticorpo isolada.

90. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 89, caracterizada pelo fato de ser uma molécula de anticorpo monovalente, uma molécula de anticorpo multivalente (por exemplo, bivalente, trivalente ou tetravalente), uma molécula monoespecífica ou multiespecífica (por exemplo, biespecífica, triespecífica ou tetraespecífica) molécula de anticorpo.

91. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 90, caracterizada pelo fato de ser uma molécula de anticorpo humanizado.

92. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 91, caracterizada pelo fato de compreender uma ou mais regiões estruturais derivadas da sequência da linha germinativa da região estrutural humana.

93. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 92, caracterizada pelo fato de ser um anticorpo IgG.

94. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 93, caracterizada pelo fato de compreender uma região constante da cadeia pesada de IgG escolhida entre IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4.

95. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 94, caracterizada pelo fato de compreender uma região constante da cadeia leve da cadeia leve kappa ou lambda.

96. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 95, caracterizada pelo fato de compreender uma região Fc que compreende uma ou mais mutações para aumentar a afinidade de ligação ao receptor neonatal FcRn e/ou a meia-vida da molécula de anticorpo.

97. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 96, caracterizada pelo fato de compreender uma região Fc que compreende uma ou mais mutações no presente documento descritas, por exemplo, para aumentar um ou mais de meia-vida, ADCC, CDC ou ADCP.

98. Molécula de anticorpo, caracterizada pelo fato de competir pela ligação a CD138 com uma molécula de anticorpo anti-CD138 no presente documento descrita, por exemplo, um anticorpo monoclonal anti-CD138 no presente documento descrito (por exemplo, qualquer um dos anticorpos CD001, CD002, CD003, CD004, CD005, CD006, 602, 603, 604, 607, 613, 614, 617, 624, 632, 616, 619, 623, 1610, 2510, 2610, 2710, 2810, 2910 ou 1409).

99. Molécula de anticorpo, caracterizada pelo fato de se ligar ou se ligar substancialmente, a um epítipo que se superpõe completamente ou parcialmente ao epítipo de uma molécula de anticorpo anti-CD138 no presente documento descrita, por exemplo, um anticorpo monoclonal anti-CD138 descrito no presente documento (por exemplo, qualquer um dos anticorpos CD001, CD002, CD003, CD004, CD005, CD006, 602, 603, 604, 607, 613, 614, 617, 624, 632, 616, 619, 623, 1610, 2510, 2610, 2710, 2710, 2810, 2910 ou 1409).

100. Conjugado de molécula de anticorpo-fármaco (ADC) caracterizado pelo fato de compreender uma molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-99, opcionalmente que compreendendo um agente citotóxico, que compreende ainda opcionalmente um ligante.

101. Composição caracterizada pelo fato de compreender uma molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-99, ou um ADC de acordo com a reivindicação 100, opcionalmente em que a composição é uma composição farmacêutica.

102. Composição de acordo com a reivindicação 101, caracterizada pelo fato de compreender ainda um veículo farmacêuticamente aceitável.

103. Molécula de ácido nucleico, caracterizada pelo fato de codificar uma região variável da cadeia pesada (VH), uma região variável da cadeia leve (VL), ou ambas, de uma molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 99.

104. Vetor, caracterizada pelo fato de compreender uma molécula de ácido nucleico como definida na reivindicação 103.

105. Célula, caracterizada pelo fato de compreender uma molécula de ácido nucleico como definida na reivindicação 103 ou um vetor como definido na reivindicação 104, opcionalmente, em que a célula é uma célula isolada.

106. Kit, caracterizada pelo fato de compreender uma molécula de anticorpo como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 99, um ADC como definido na reivindicação 100 ou uma composição como definida na reivindicação 101 ou 102 e instruções para usar a molécula ou composição de anticorpo.

107. Recipiente, caracterizado pelo fato de compreender uma molécula de anticorpo como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 99, um ADC de acordo com a reivindicação 100 ou uma composição de acordo com as reivindicações 101 ou 102.

108. Método para produzir uma molécula de anticorpo anti-CD138, caracterizado pelo fato de compreender cultivar uma célula de acordo com a reivindicação 105 sob condições que permitem a produção de uma molécula de anticorpo, produzindo assim a molécula de

anticorpo.

109. Método de acordo com a reivindicação 108, caracterizado pelo fato de compreender ainda o isolamento ou a purificação da molécula de anticorpo.

110. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 99, um ADC como definido na reivindicação 100 ou uma composição como definida na 101 ou 102, caracterizada pelo fato de ser para uso em um método de tratamento de um câncer em um indivíduo.

111. Molécula de anticorpo, ADC ou composição para uso de acordo com a reivindicação 110, caracterizada pelo fato de que o câncer é um câncer hematológico.

112. Molécula de anticorpo, ADC ou composição para uso de acordo com a reivindicação 110 ou 111, caracterizada pelo fato de que o câncer é um mieloma múltiplo.

113. Molécula de anticorpo, ADC ou composição para uso de acordo com a reivindicação 110, caracterizada pelo fato de que o câncer é um tumor sólido, por exemplo, um tumor sólido no presente documento descrito.

114. Molécula de anticorpo, ADC ou composição para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 110 a 113, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo, ADC ou composição é administrada ao indivíduo por via intravenosa.

115. Molécula de anticorpo, ADC ou composição para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 110 a 114, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo, ADC ou composição é administrada ao indivíduo a uma dose entre 0,1 mg/kg e 50 mg / kg, entre 0,2 mg/kg e 25 mg / kg, entre 0,5 mg/kg e 10 mg/kg, entre 0,5 mg/kg e 5 mg/kg, entre 0,5 mg/kg e 3 mg/kg, entre 0,5 mg/kg e 2,5 mg/kg, entre 0,5 mg/kg e 2 mg/kg, entre 0,5 mg/kg e 1,5 mg/kg, entre

0,5 mg/kg e 1 mg/kg, entre 1 mg/kg e 1,5 mg/kg, entre 1 mg/kg e 2 mg/kg, entre 1 mg/kg e 2,5 mg/kg, entre 1 mg/kg e 3 mg/kg, entre 1 mg/kg e 2,5 mg/kg, ou entre 1 mg/kg e 5 mg/kg.

116. Molécula de anticorpo, ADC ou composição para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 110 a 115, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo, ADC ou composição é administrada ao indivíduo em uma dose fixa entre 10 mg e 1000 mg, entre 10 mg e 500 mg, entre 10 mg e 250 mg, entre 10 mg e 150 mg, entre 10 mg e 100 mg, entre 10 mg e 50 mg, entre 10 mg e 500 mg, entre 250 mg e 500 mg, entre 150 mg e 500 mg, entre 100 mg e 500 mg, entre 50 mg e 500 mg, entre 25 mg e 250 mg, entre 50 mg e 150 mg, entre 50 mg e 100 mg, entre 100 mg e 150 mg, entre 100 mg e 200 mg ou entre 150 mg e 250 mg.

117. Molécula de anticorpo, ADC ou composição para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 110 a 116, caracterizada pelo fato de que a molécula de anticorpo, ADC ou composição é administrada uma vez por semana, duas vezes por semana, uma vez a cada duas semanas, uma vez a cada três semanas ou uma vez a cada quatro semanas.

118. Molécula de anticorpo, ADC ou composição para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 110 a 117, caracterizada pelo fato de compreender ainda determinar o nível de CD138 em uma amostra do indivíduo.

119. Molécula de anticorpo, ADC ou composição para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 110 a 118, caracterizada pelo fato de compreender ainda administrar ao indivíduo uma segunda terapia para câncer.

120. Molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 99, um ADC de acordo com a reivindicação 100 ou uma composição de acordo com a reivindicação 101 ou 102, carac-

terizados pelo fato de serem para uso em um método de tratamento de uma condição pré-cancerosa ou prevenção de um câncer.

121. Molécula de anticorpo, ADC ou composição para uso de acordo com a reivindicação 120, caracterizados pelo fato de que a condição pré-cancerígena é mieloma latente ou gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS).

122. Molécula de anticorpo, ADC ou composição para uso de acordo com a reivindicação 120, caracterizados pelo fato de o câncer é mieloma múltiplo.

123. Método para causar uma atividade ADCC, caracterizado pelo fato de compreender o contato de uma célula ou indivíduo com uma molécula de anticorpo como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 99, um ADC como definido na reivindicação 100 ou uma composição como definida na reivindicação 101 ou 102, causando a atividade ADCC.

124. Método para tratamento de um câncer, caracterizado pelo fato de compreender a administração a um indivíduo em necessidade de uma quantidade eficaz de uma molécula de anticorpo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 99, um ADC como definido na reivindicação 100 ou uma composição como definida na reivindicação 101 ou 102, tratando desse modo o câncer.

125. Método para tratar uma condição pré-cancerosa ou prevenir um câncer, caracterizado pelo fato de compreender a administração a um indivíduo necessitado de uma quantidade eficaz de uma molécula de anticorpo como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 99, um ADC como definido na reivindicação 100 ou uma composição como definida na reivindicação 101 ou 102, tratando desse modo a condição pré-cancerosa ou prevenindo o câncer.

126. Método para detectar uma molécula anti-CD138, caracterizado pelo fato de compreender contatar uma célula ou um indi-

víduo com uma molécula de anticorpo como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 99, detectando assim a molécula CD138.

127. Método acordo com a reivindicação 126, caracterizado pelo fato de que a molécula de anticorpo é acoplada a um marcador detectável.

128. Método acordo com a reivindicação 126 ou 127, caracterizado pelo fato de que a molécula de CD138 é detectada *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*.

hCD138 humano: (UniProt ID: P18827)

```
10      20      30      40      50      60      70      80      90     100
MRRALWLV CALALSQPA LPQIVATNLP PEDQDGSDD SDNFSGSGAG ALQDITLSQQ TPSTWKDTQL LTAIPTSEP TGLEATAAST STLPAGEGPK
110     120     130     140     150     160     170     180     190     200
EGEAVVLPEV EPGLTAREQE ATPRPRETQ LPTHLASTT TATTAEQPAT SHPHRDMQPG HHETSTPAGP SQADLHTPHT EDGGPSATER AAEDGASSQL
210     220     230     240     250     260     270     280     290     300
PAAEGSGEQD FTFETSGENT AVVAVEPDRR NOSPVDOQAT GASQGLDRK EVLGGVIAGG LVGLIFAVCL VGFMLYRMKK KDEGSYSLEE PKQANGGAYQ
310
KPTKQEEFYA
```

FIG. 1

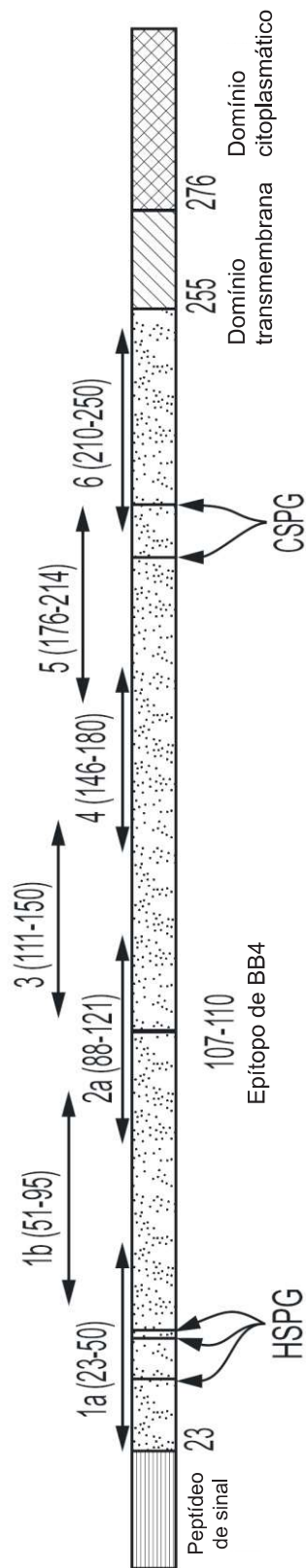


FIG. 2

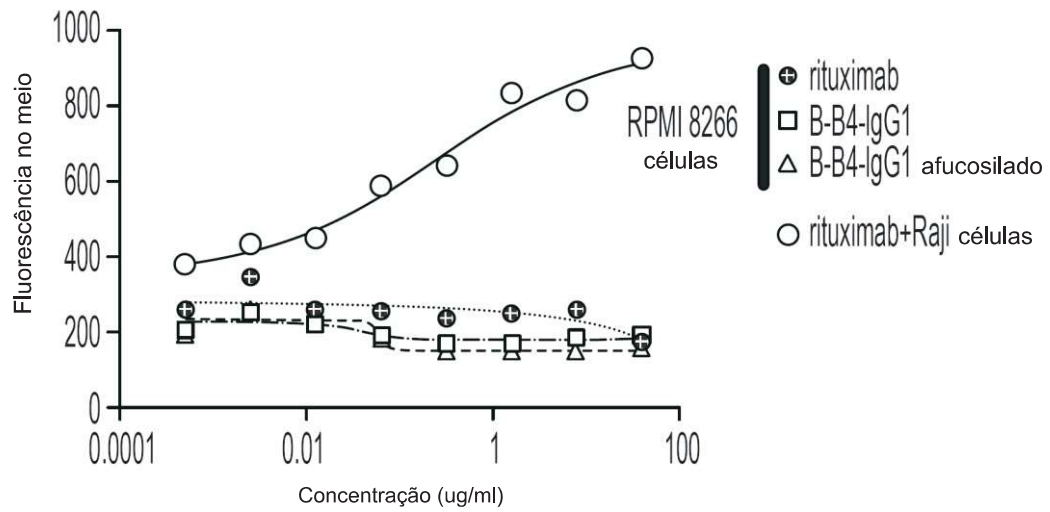


FIG. 3

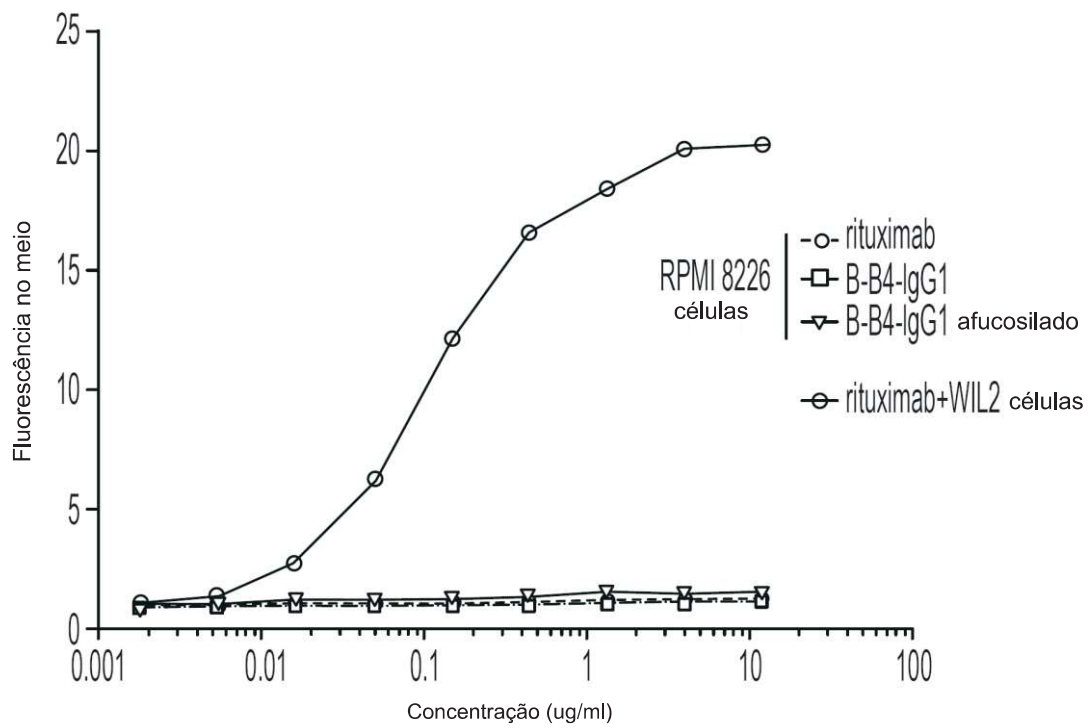


FIG. 4

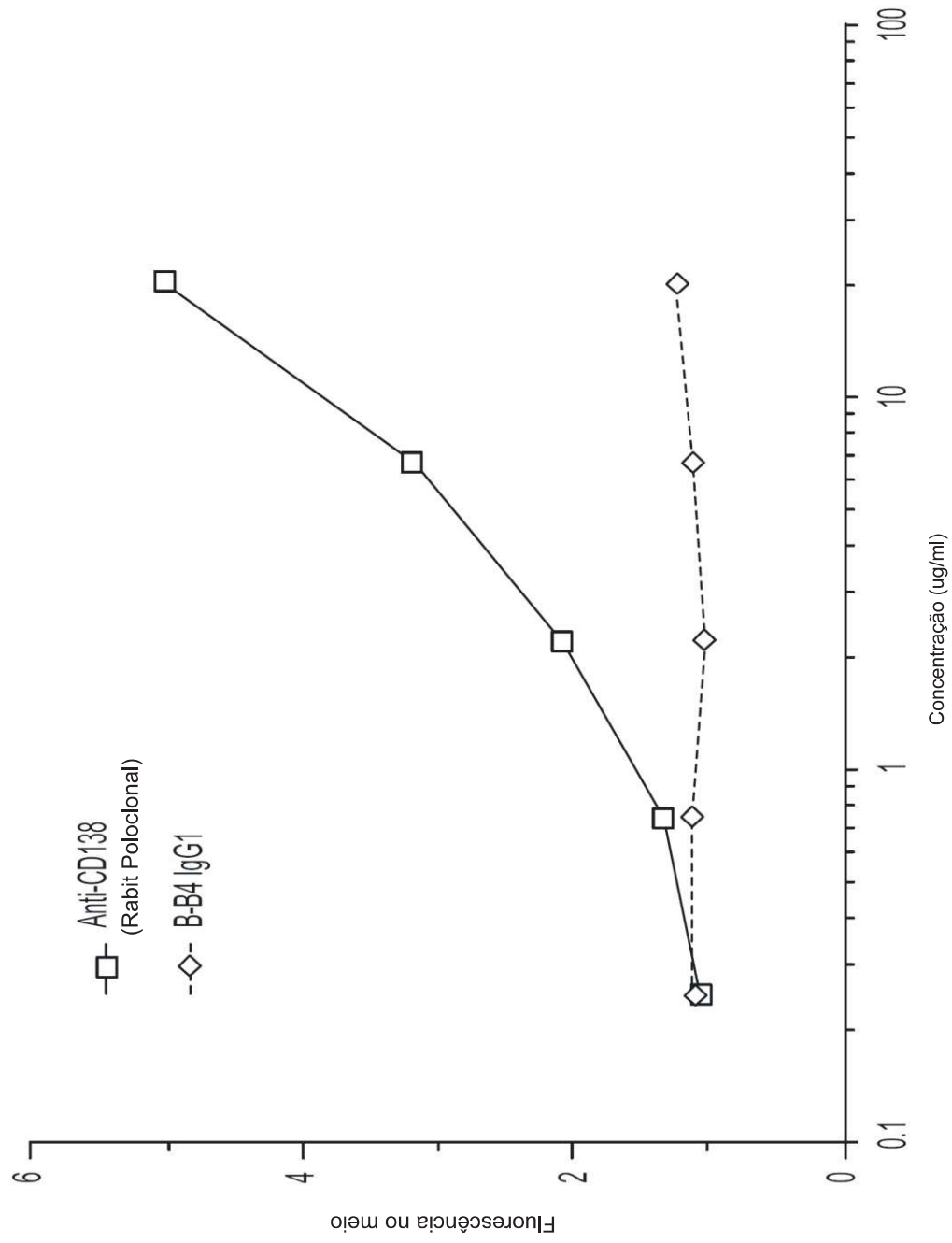


FIG. 5

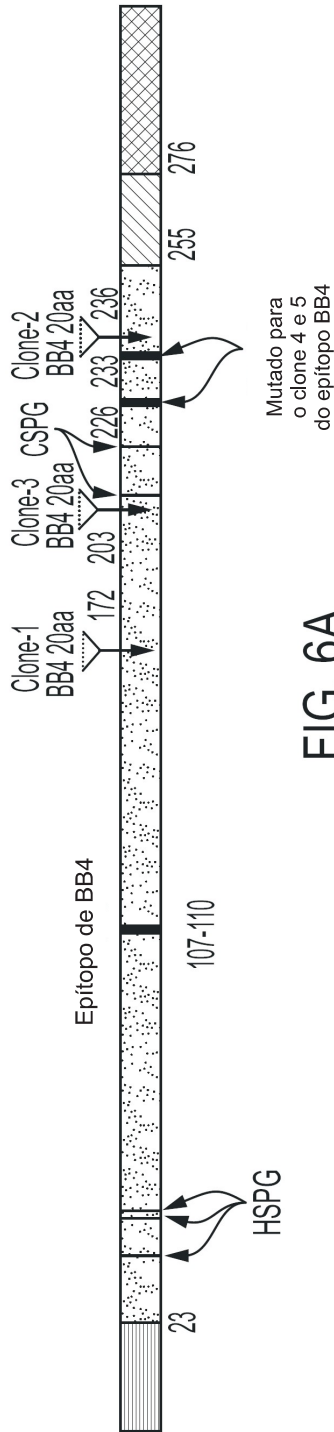


FIG. 6A

Clone 1: Epítipo de CD138:BB4 nativo entre GAGs  
MRRALW<sup>L</sup>W<sup>L</sup> CALALS<sup>L</sup>Q<sup>P</sup>A LPQIVATN<sup>L</sup>P PEDQDGS<sup>G</sup>DD SNFSGSGAG ALQDITLS<sup>Q</sup>Q TPSTWKD<sup>T</sup>Q<sup>L</sup> LTAIPTSP<sup>E</sup>P TGLEATAAST STL<sup>P</sup>AGEGPK  
EGEAVV<sup>AAAV</sup> EPGLTARE<sup>Q</sup>E ATPRPRE<sup>T</sup>TQ LP<sup>T</sup>THLAST<sup>T</sup> TATTAQEPAT SHPHRDMQ<sup>P</sup>G HHETSTPAGP SOEGEAVVLPEV EPGLTARE<sup>Q</sup>E ADLHTHT  
EDGGSATER AEDGASS<sup>L</sup>Q PAAEGSGE<sup>Q</sup>D FTFETSGENT AVVAVEPDRR NQSPVDQ<sup>G</sup>AT GASQGLLD<sup>R</sup>K  
EVLGGVIAGG LVGLIFAV<sup>L</sup>CL VGFM<sup>L</sup>YRMKK KDEGSYSLEE PKQANGGAY<sup>Q</sup> KPTKQEEFYA

Clone 2: Epítipo de CD138:BB4 nativo em JMD  
MRRALW<sup>L</sup>W<sup>L</sup> CALALS<sup>L</sup>Q<sup>P</sup>A LPQIVATN<sup>L</sup>P PEDQDGS<sup>G</sup>DD SNFSGSGAG ALQDITLS<sup>Q</sup>Q TPSTWKD<sup>T</sup>Q<sup>L</sup> LTAIPTSP<sup>E</sup>P TGLEATAAST STL<sup>P</sup>AGEGPK  
EGEAVV<sup>AAAV</sup> EPGLTARE<sup>Q</sup>E ATPRPRE<sup>T</sup>TQ LP<sup>T</sup>THLAST<sup>T</sup> TATTAQEPAT SHPHRDMQ<sup>P</sup>G HHETSTPAGP SQADLHTPHT EDGGSATER AEDGASS<sup>L</sup>Q  
PAAEGSGE<sup>Q</sup>D FTFETSGENT AVVAVEPDRR NQSPVDEGEAVVLPEV EPGLTARE<sup>Q</sup>EQ<sup>G</sup>AT GASQGLLD<sup>R</sup>K EVLGGVIAGG LVGLIFAV<sup>L</sup>CL VGFM<sup>L</sup>YRMKK  
KDEGSYSLEE PKQANGGAY<sup>Q</sup> KPTKQEEFYA

Clone 3: Epítipo de CD138:BB4 nativo acima e próximo à modificação CS  
MRRALW<sup>L</sup>W<sup>L</sup> CALALS<sup>L</sup>Q<sup>P</sup>A LPQIVATN<sup>L</sup>P PEDQDGS<sup>G</sup>DD SNFSGSGAG ALQDITLS<sup>Q</sup>Q TPSTWKD<sup>T</sup>Q<sup>L</sup> LTAIPTSP<sup>E</sup>P TGLEATAAST STL<sup>P</sup>AGEGPK  
EGEAVV<sup>AAAV</sup> EPGLTARE<sup>Q</sup>E ATPRPRE<sup>T</sup>TQ LP<sup>T</sup>THLAST<sup>T</sup> TATTAQEPAT SHPHRDMQ<sup>P</sup>G HHETSTPAGP SQADLHTPHT EDGGSATER AEDGASS<sup>L</sup>Q  
PAAEGEAVVLPEV EPGLTARE<sup>Q</sup>E EGSGE<sup>Q</sup>D FTFETSGENT AVVAVEPDRR NQSPVDQ<sup>G</sup>AT GASQGLLD<sup>R</sup>K EVLGGVIAGG LVGLIFAV<sup>L</sup>CL VGFM<sup>L</sup>YRMKK  
KDEGSYSLEE PKQANGGAY<sup>Q</sup> KPTKQEEFYA

FIG. 6B

Clone 4: Epítopo de CD138:BB4 nativo abaixo de CS

MRRAALWL CALALSQPA LPQIVATNLP PEDQDGSDD SDFSGSGAG ALQDITLSQQ TPSTWKDTQL LTAIPTSPEP TGLEATAAST STLPAGEGPK  
EGEAVVAAV EPGLTAREQE ATPRPRETQ LPTHLASTT TATTAEQEPAT SHPHRDMQPG HHETSTPAGP SQADLHTPHT EDGGSATER AAEDGASSQL  
PAAEGSGEQD FTFETSGENT AVVAVLEVE NQSPVDQGAT GASQGLLDRK EVLGGVIAGG LVGLIFAVCL VGFMLYRMKK KDEGSYSLEE PKQANGGAYQ  
KPTKQEEFYA

Clone 5: Epítopo de CD138:BB4 nativo abaixo de CS

MRRAALWL CALALSQPA LPQIVATNLP PEDQDGSDD SDFSGSGAG ALQDITLSQQ TPSTWKDTQL LTAIPTSPEP TGLEATAAST STLPAGEGPK  
EGEAVVAAV EPGLTAREQE ATPRPRETQ LPTHLASTT TATTAEQEPAT SHPHRDMQPG HHETSTPAGP SQADLHTPHT EDGGSATER AAEDGASSQL  
PAAEGSGEQD FTFETSGENT AVVAVEPDRR NQLPEVEGAT GASQGLLDRK EVLGGVIAGG LVGLIFAVCL VGFMLYRMKK KDEGSYSLEE PKQANGGAYQ  
KPTKQEEFYA

FIG. 6C

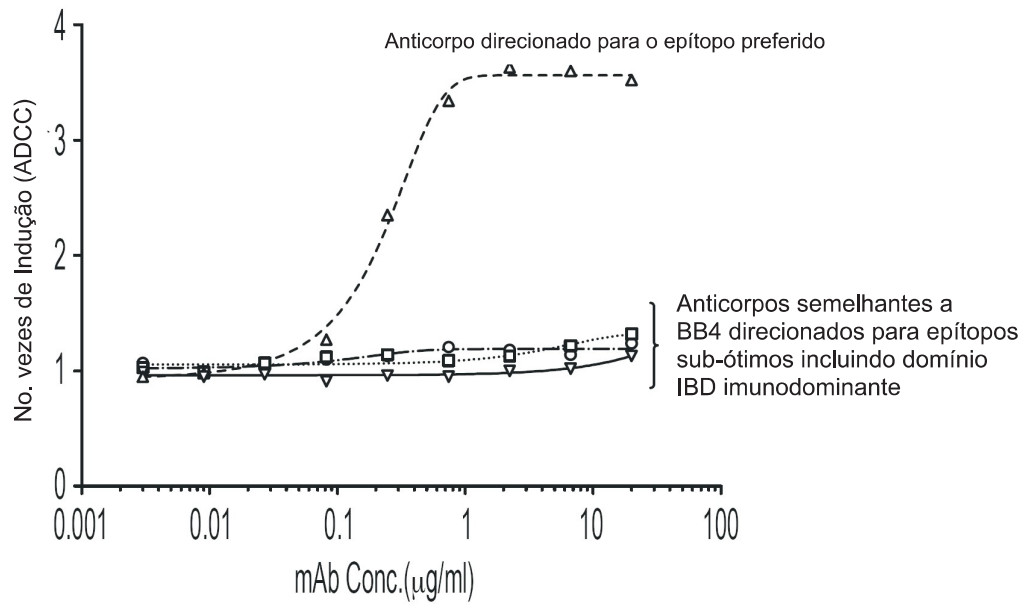


FIG. 7A

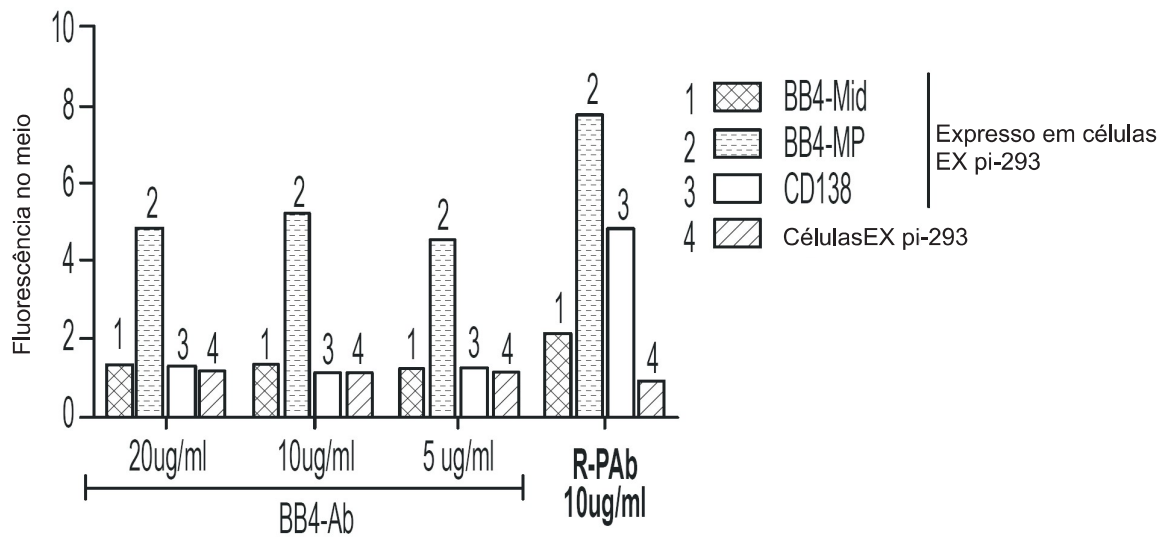


FIG. 7B

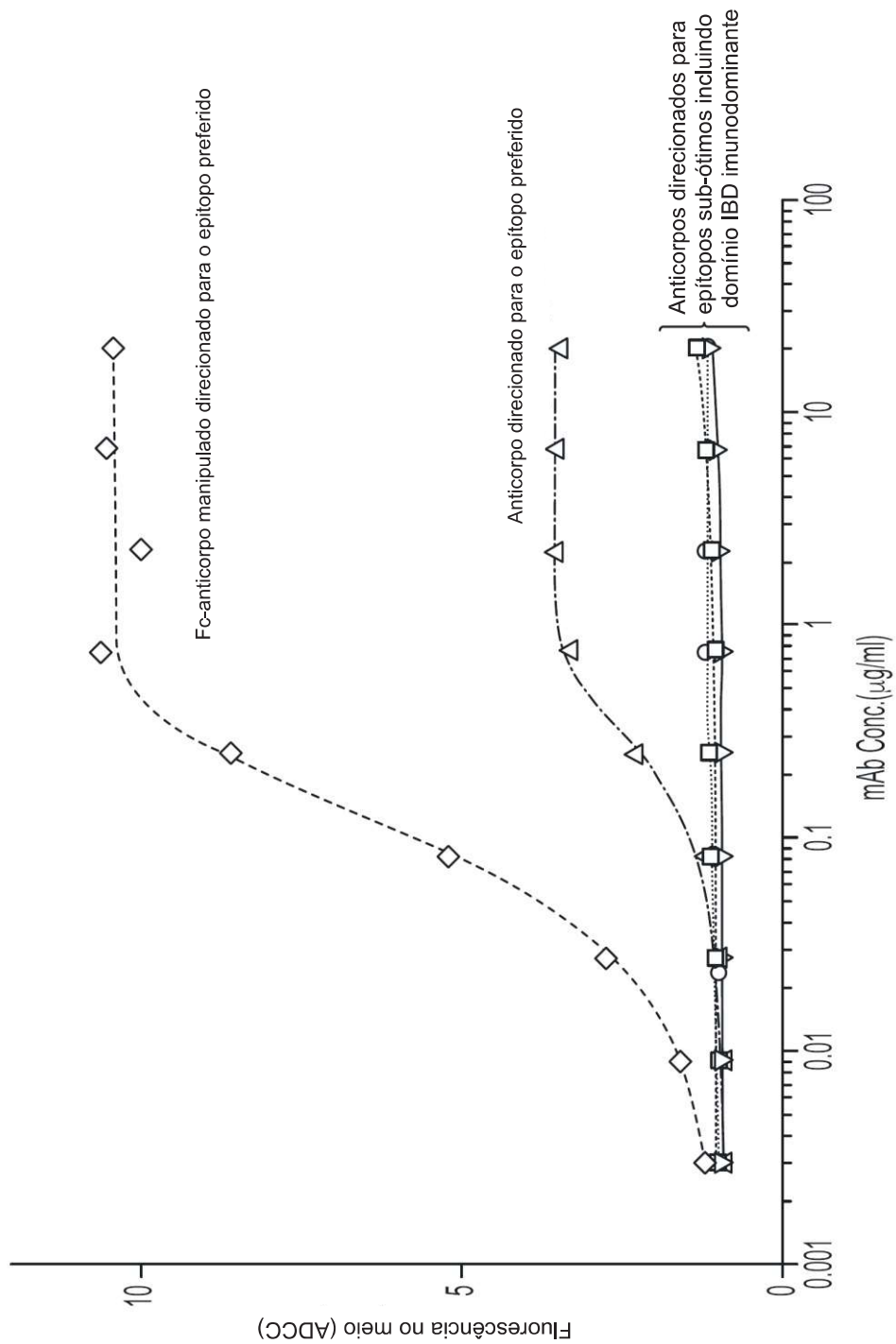


FIG. 7C

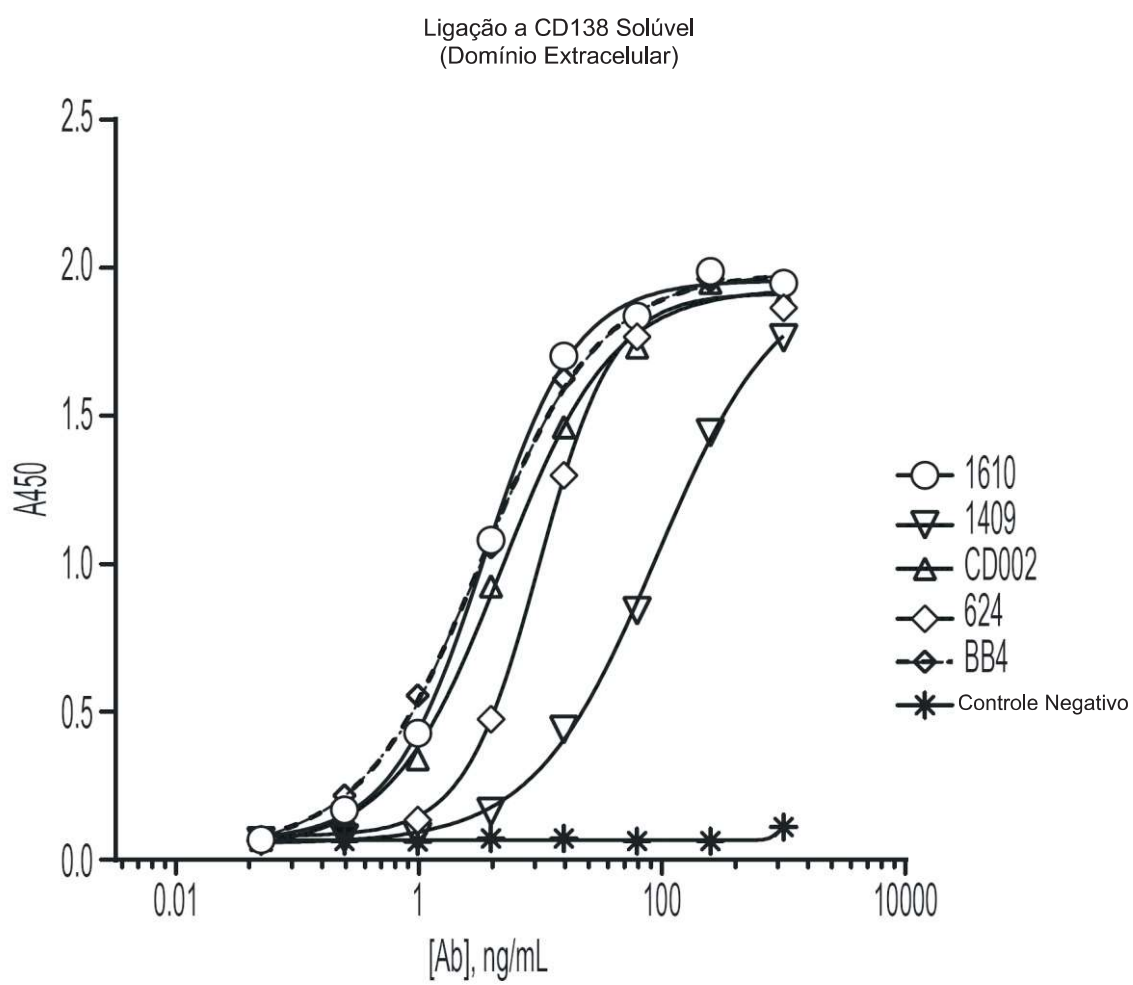


FIG. 8

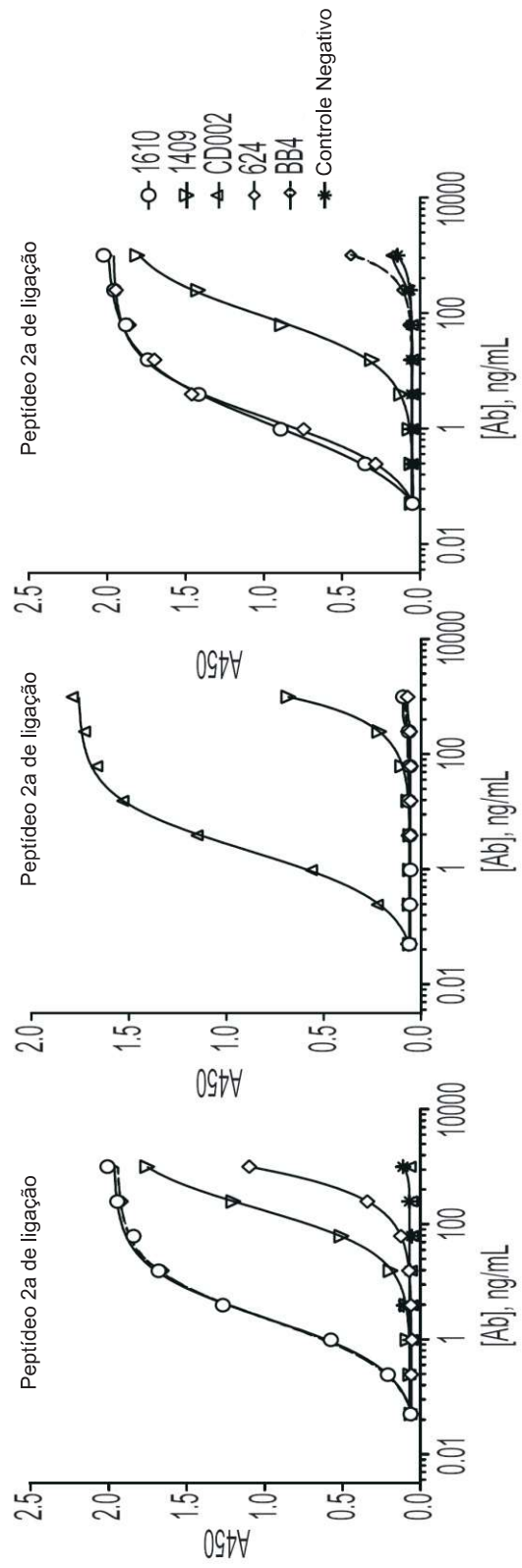


FIG. 9A

FIG. 9B

FIG. 9C

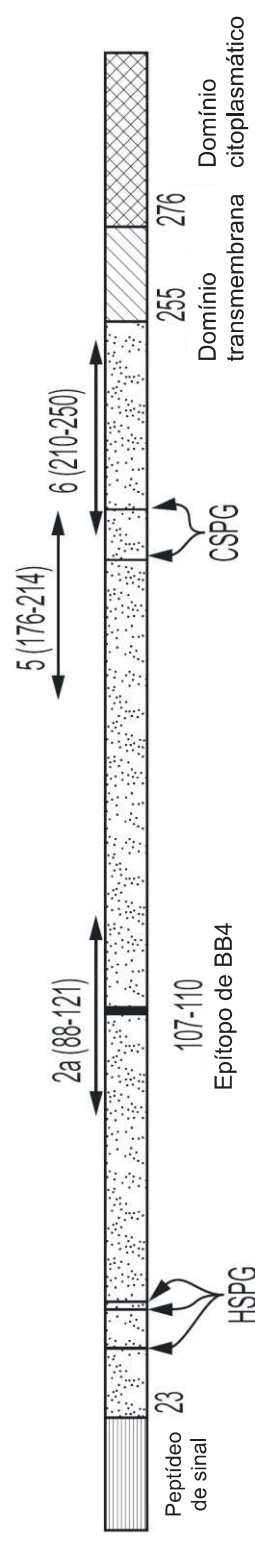


FIG. 9D

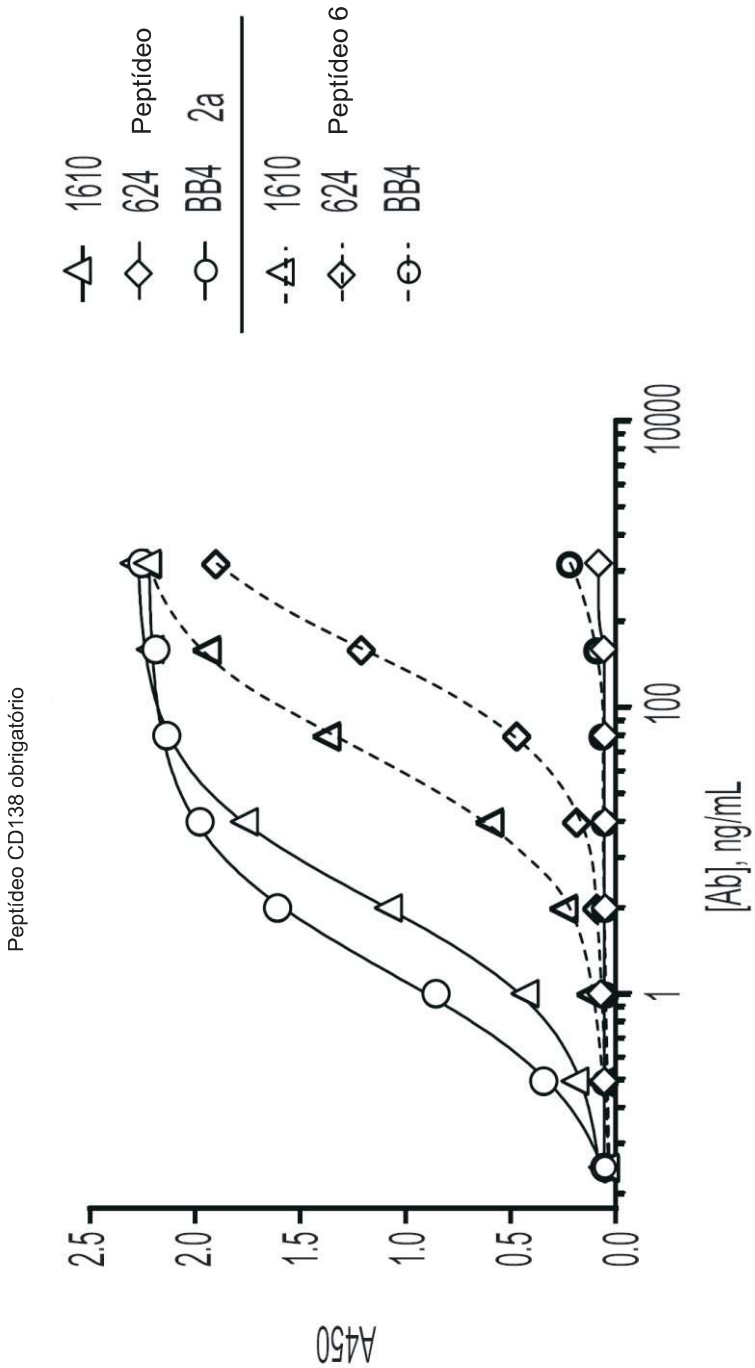


FIG. 10

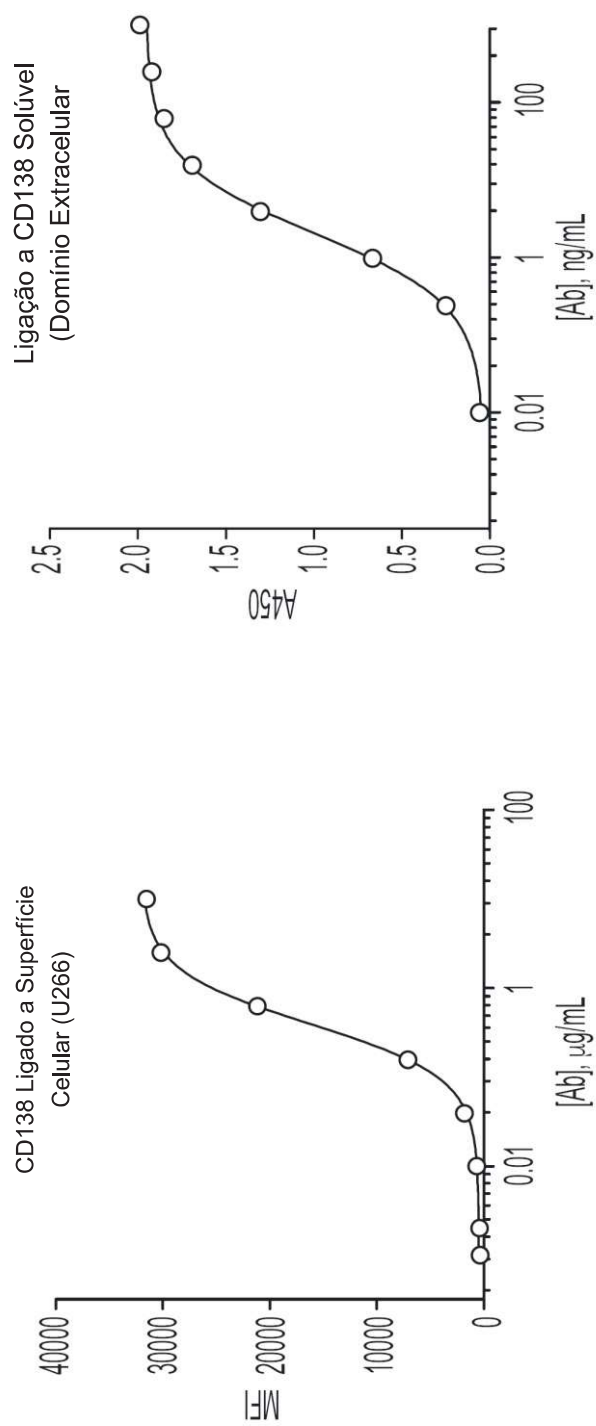


FIG. 11A

FIG. 11B

Ec <sub>50</sub> Ligação de CD138 Solúvel (ng/ml)	Ec <sub>50</sub> Ligação de CD138 na Membrana (ng/ml)
1.9	394

FIG. 11C

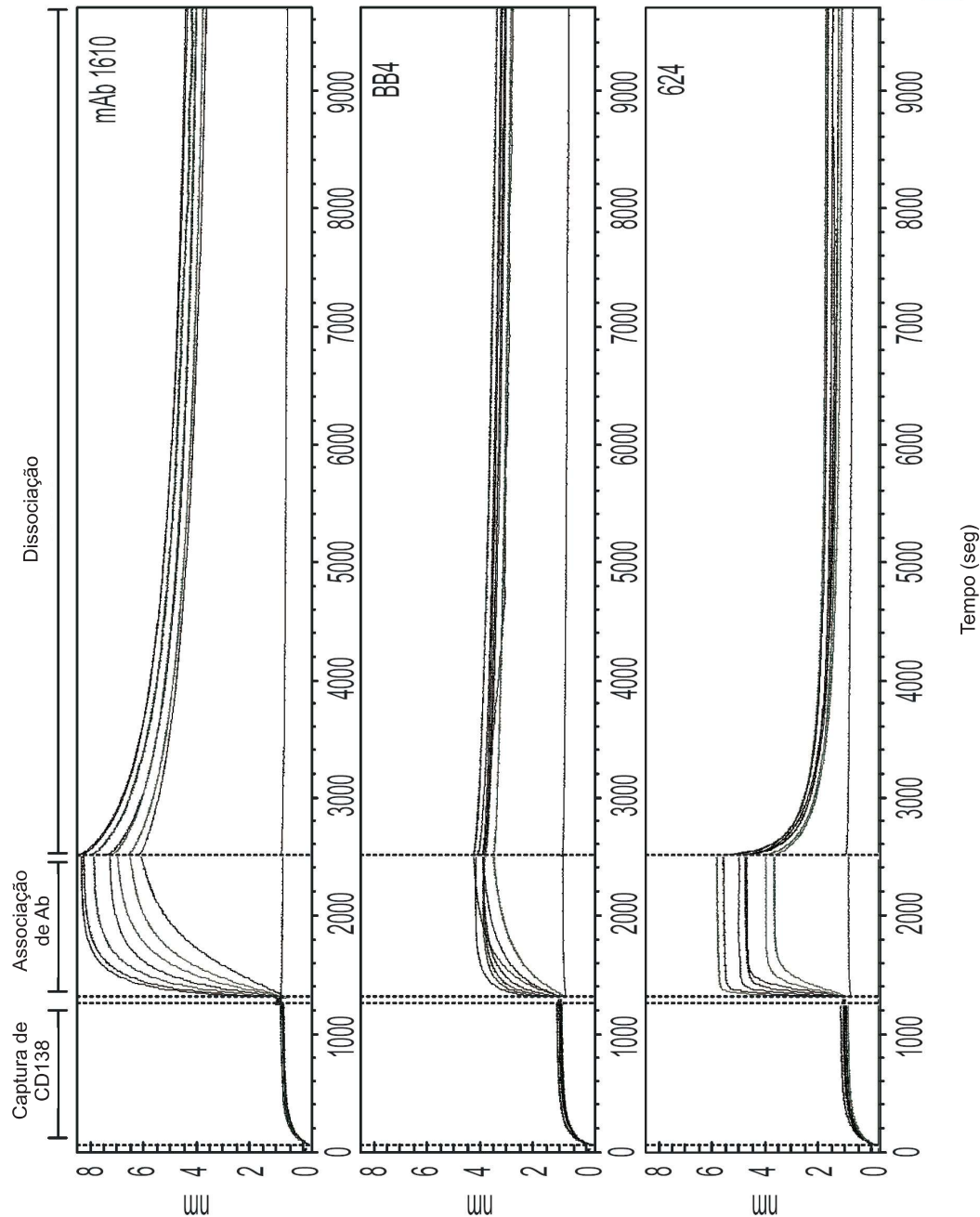


FIG. 12

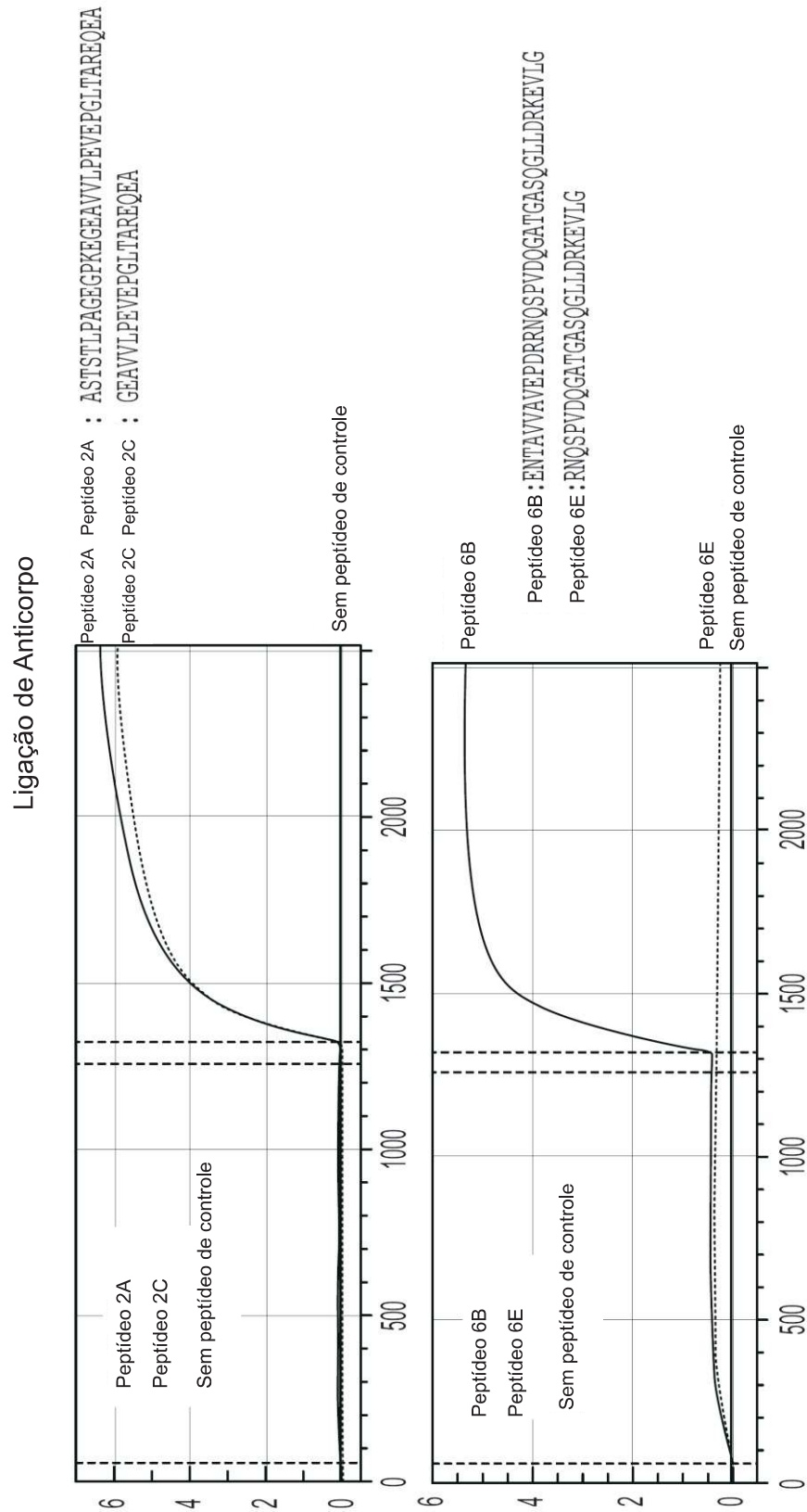


FIG. 13

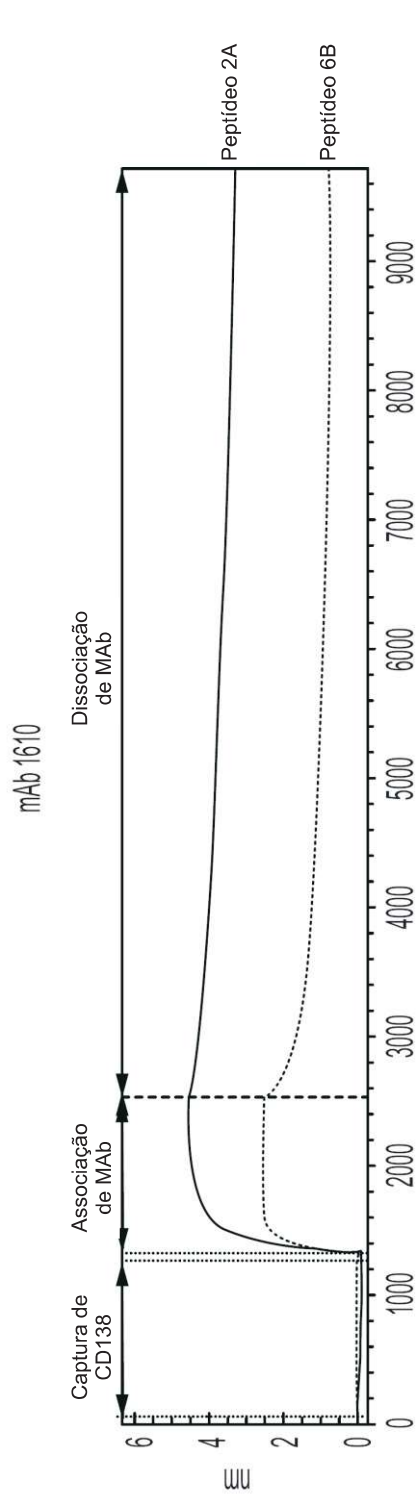


FIG. 14A

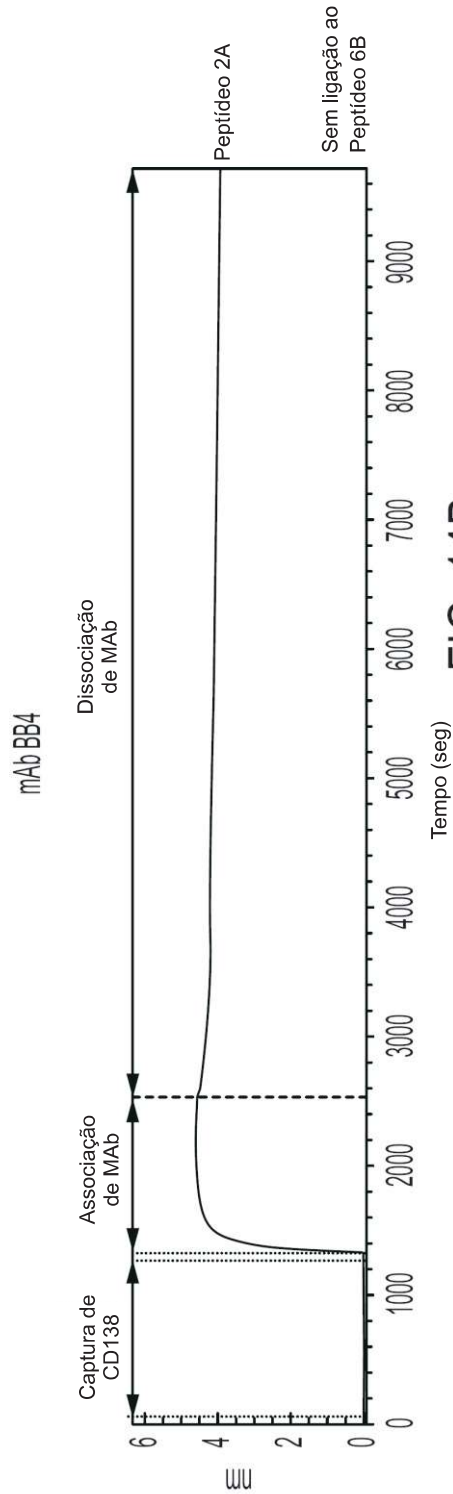
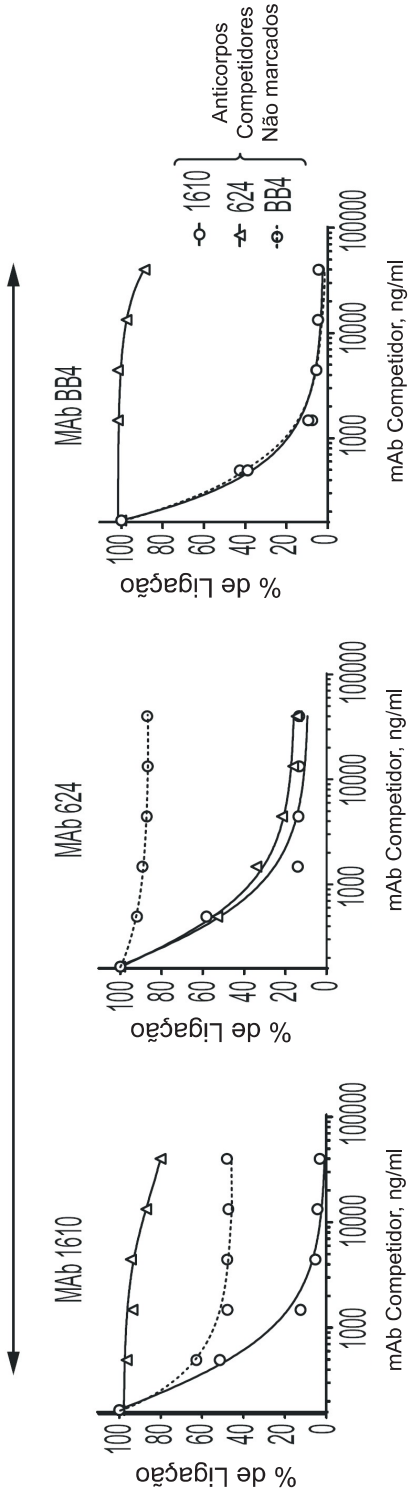


FIG. 14B

Anticorpo de Teste Biotinilado



- Inibição parcial (~50%) por BB4
- Sem inibição por 624
- Bloqueado completamente por 1610 (self)

- Sem inibição por BB4
- Bloqueado completamente pelo mAb 1610)

- Sem inibição por 624
- Bloqueado completamente por 1610
- Bloqueado completamente por BB4 (self)

FIG. 15A

FIG. 15B

FIG. 15C

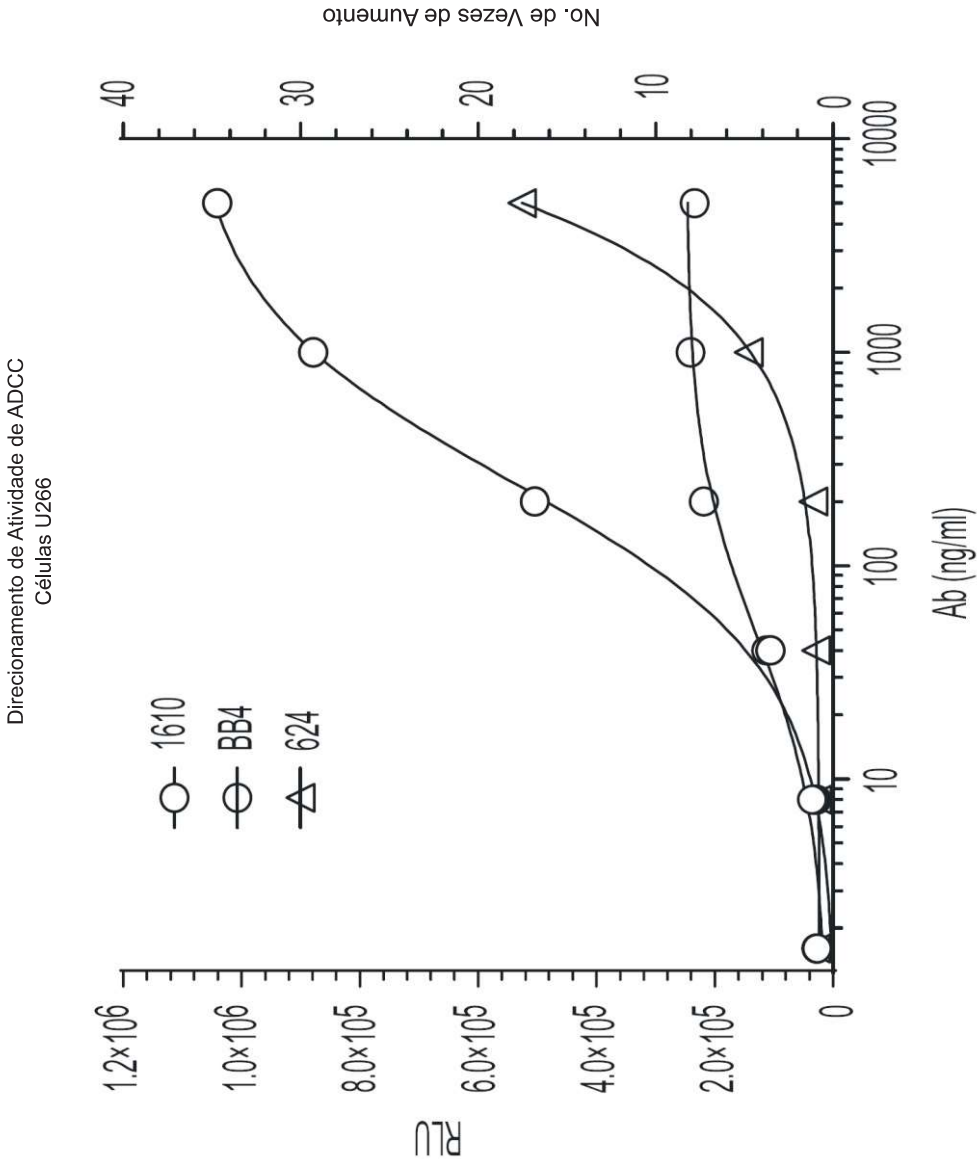
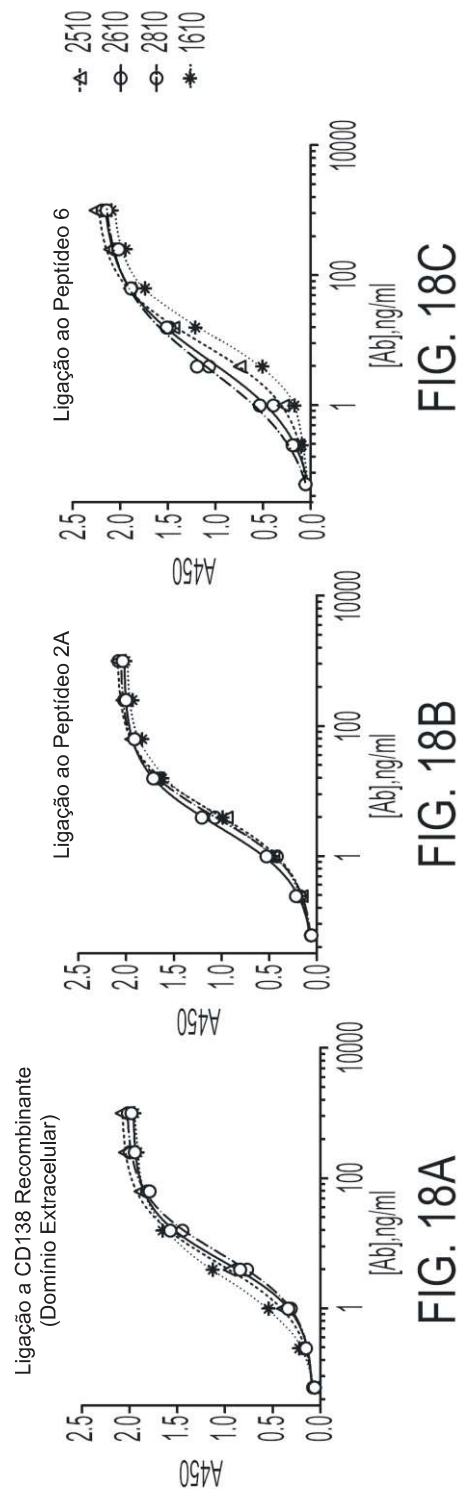


FIG. 16

ID Anticorpo	Variante de VH	Títulos de Proteína
1610	Tipo selvagem	63.1
2510	C60Y	103.4
2610	N28S	13.7
2710	N28T	9.6
2810	N28S_C60Y	70.0
2910	N28T_C60Y	58.7

FIG. 17



Métodos: Ligação medida por ELISA

Ab ID	Mutação	EC50 (ng/mL)	
		CD138	Peptídeo 2a
2510	C60Y	4.9	4.6
2610	N28S	7.0	3.8
2810	N28S/C60Y	5.3	2.8
1610	WT	2.7	3.9

EC50 (ng/mL)	
Peptídeo 6	8.9
	4.9
	3.2
	12.3

FIG. 18D

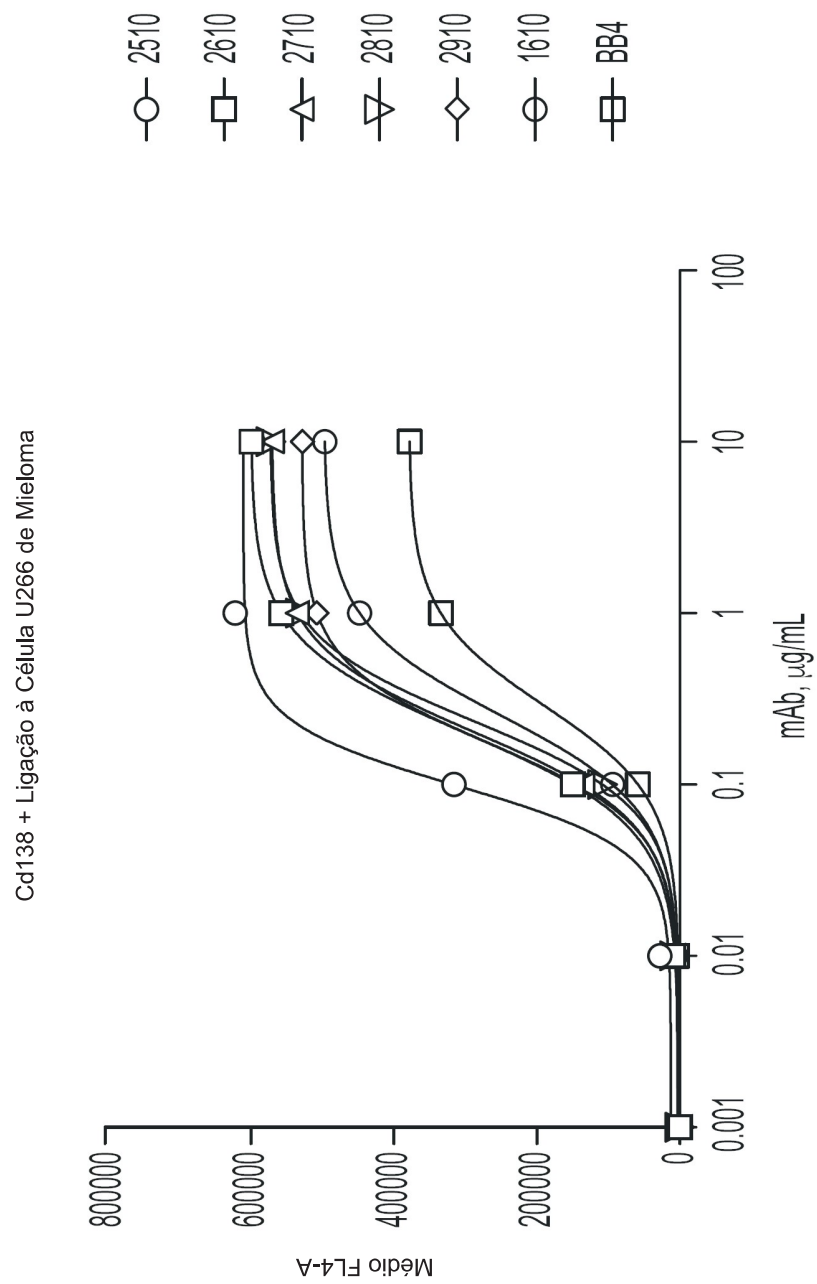


FIG. 19A

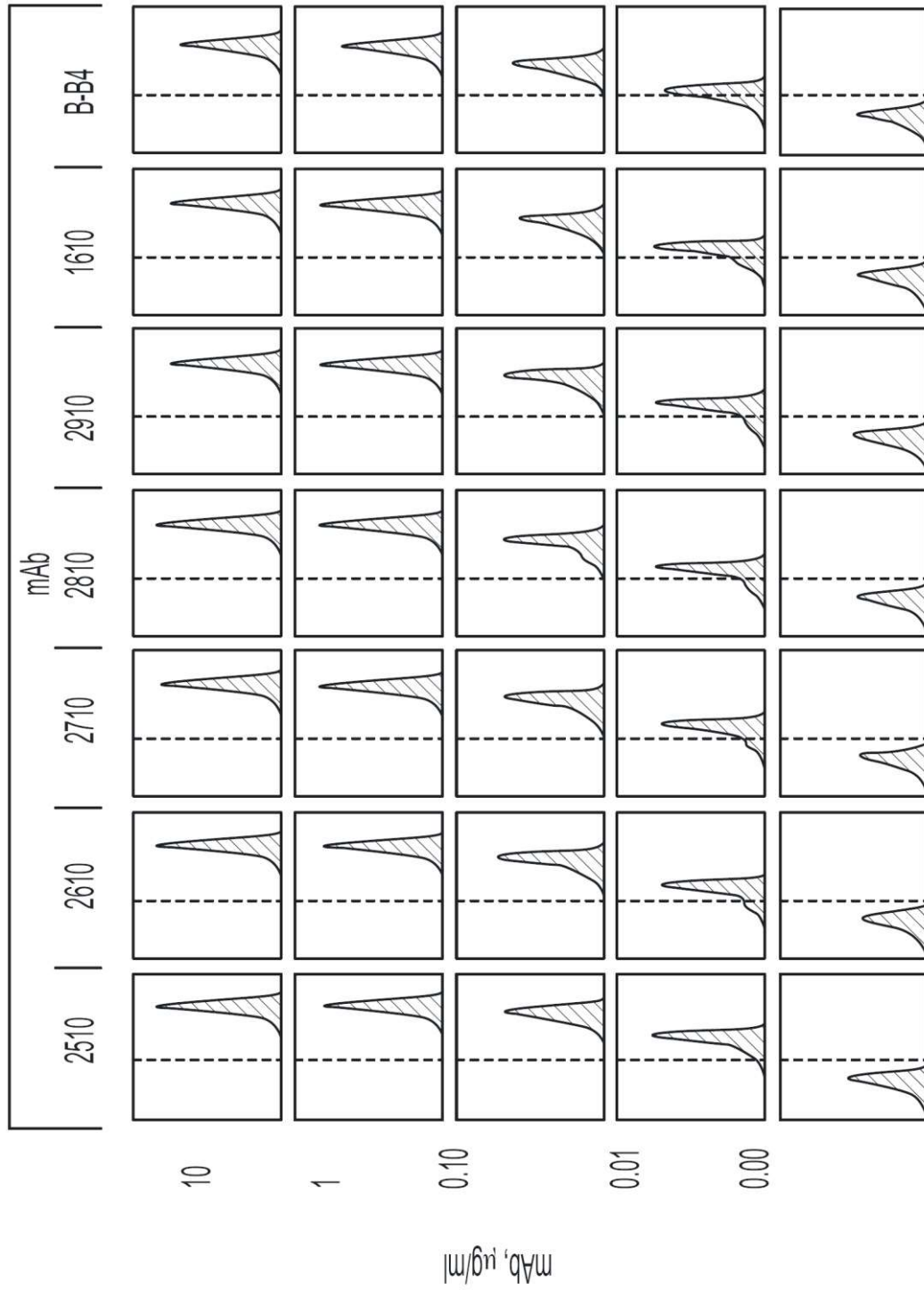


FIG. 19B

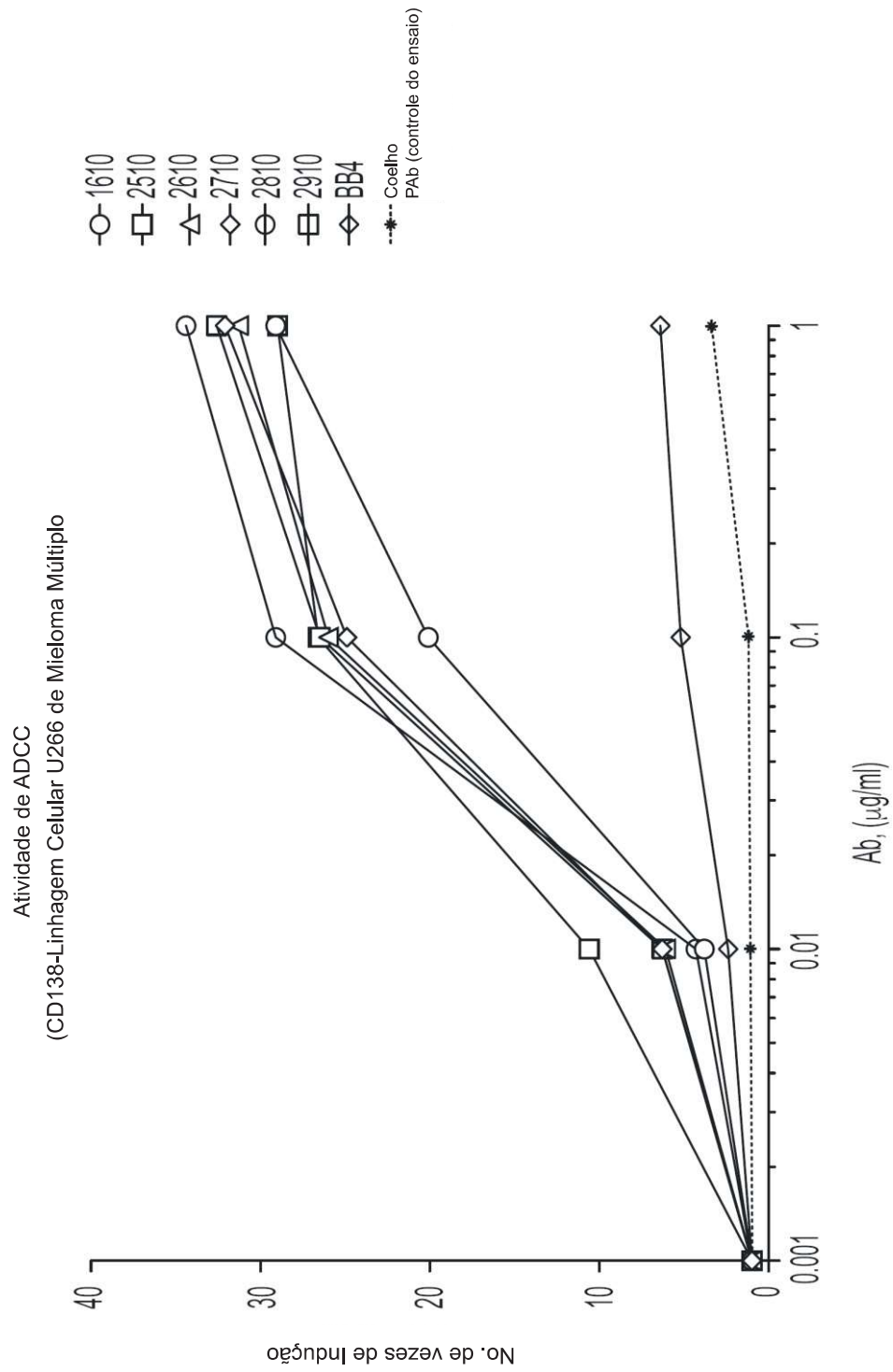


FIG. 20

Comparação de CD138 Derivado da Ligação ao Peptídeo

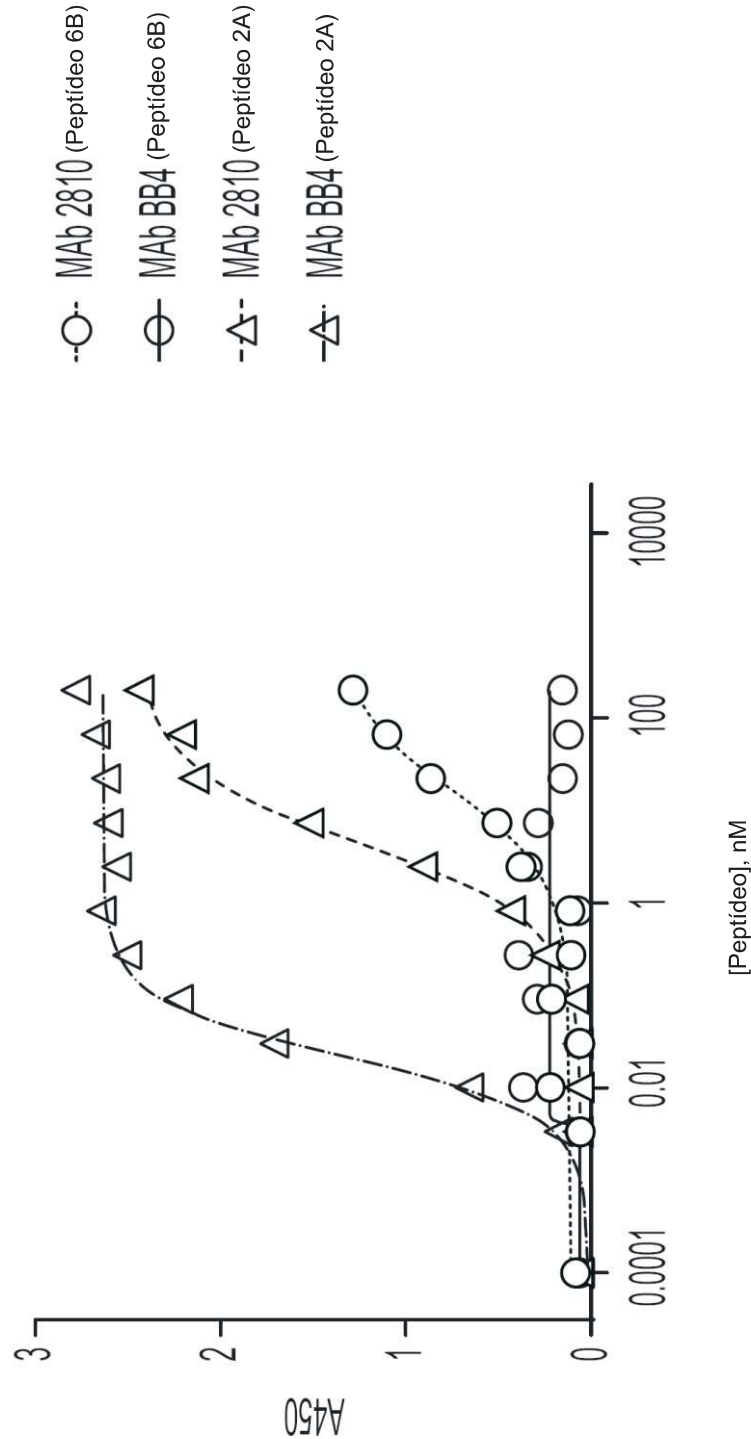


FIG. 21

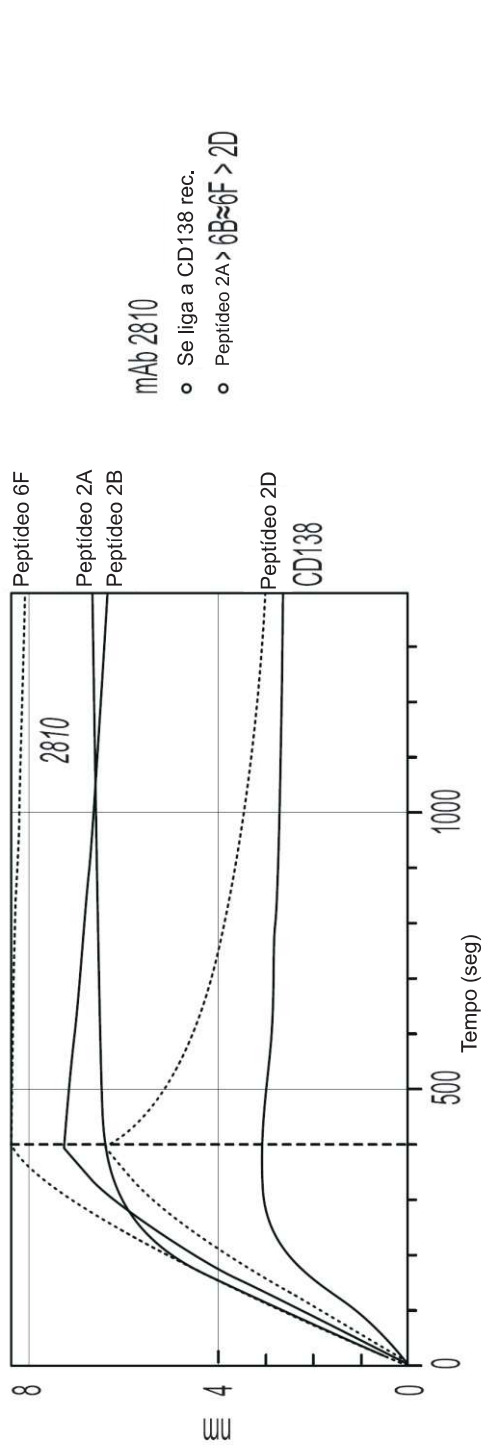


FIG. 22A

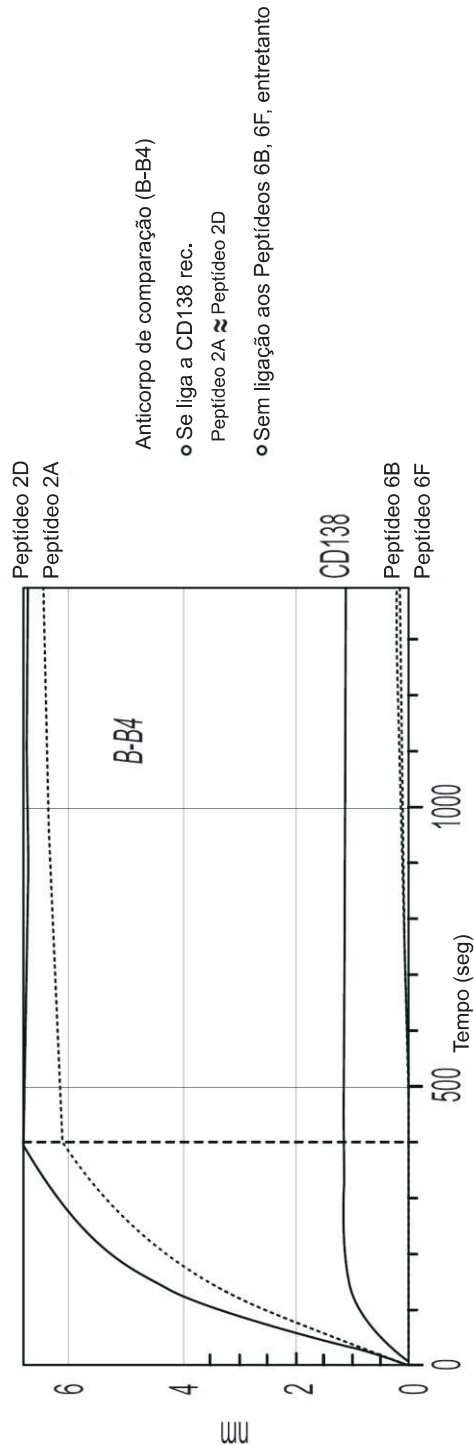


FIG. 22B

(Região Mediana):
SPEPTGLEATAASTSTLPAGEGPKEGEAVVLPEVEPGLTAREQEATPRPRETTQ

Peptídeo 2A:
ASTSTLPAGEGPKEGEAVVLPEVEPGLTAREQEA

Peptídeo 2C:
GEAVVLPEVEPGLTAREQEA

Peptídeo 2D:
GEAVVLPEVEPGLTA

(Membrana próxima):
GSGEQDFTFETSGENTAVVAVEPDRRNQSPVDQATGASQGLLDRKEVLG

Peptídeo 6B:
ENTAVVAVEPDRRNQSPVDQATGASQGLLDRKEVLG

Peptídeo 6E:
RNQSPVDQATGASQGLLDRKEVLG

Peptídeo 6F:
ENTAVVAVEPDRRNQ

6F	-ENTAVVAVEPDRRNQ----	15
2C	GEAVVLPEVEPGLTAREQEA	20
	* ..: ***. ;	

FIG. 22C

## **RESUMO**

Patente de Invenção: **"MOLÉCULAS DE ANTICORPO PARA CD138 E SEUS USOS"**.

A presente invenção refere-se a moléculas de anticorpo que se ligam especificamente a CD138. As moléculas de anticorpo podem ser usadas para tratar, prevenir e/ou diagnosticar distúrbios, tais como mieloma múltiplo.

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 P245773.TXT
- Data de Geração do Código: 18/03/2020
- Hora de Geração do Código: 17:10:57
- Código de Controle:
  - Campo 1: 0114D5016360B069
  - Campo 2: C20DA6B96DB00550