

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 966 099**

51 Int. Cl.:

**C07K 16/28** (2006.01)

**C07K 14/705** (2006.01)

**A61K 35/17** (2015.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**C07K 14/725** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2015 PCT/US2015/064112**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2016 WO16090320**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2015 E 15864826 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2023 EP 3227432**

54 Título: **Receptores de antígeno quiméricos dirigidos al antígeno de maduración de células B y usos de los mismos**

30 Prioridad:  
**05.12.2014 US 201462088309 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.04.2024**

73 Titular/es:  
**MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER (50.0%)  
1275 York Avenue  
New York, NY 10065, US y  
EUREKA THERAPEUTICS, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:  
**BRENT JENS, RENIER, J.;  
SMITH, ERIC, L. y  
LIU, CHENG**

74 Agente/Representante:  
**FERNÁNDEZ POU, Felipe**

ES 2 966 099 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Receptores de antígeno quiméricos dirigidos al antígeno de maduración de células B y usos de los mismos

5 Introducción

El objeto descrito en el presente documento proporciona métodos y composiciones para tratar el cáncer. Se refiere a receptores de antígeno quiméricos (CAR) que se dirigen específicamente al antígeno de maduración de células B (BCMA), células inmunosensibles que comprenden dichos CAR y métodos de uso de dichas células para tratar el

10

Antecedentes de la invención

La inmunoterapia celular es una terapia con potencial curativo para el tratamiento del cáncer. Las células T y otras células inmunitarias pueden modificarse para dirigir las a antígenos tumorales a través de la introducción de material genético que codifica receptores artificiales o sintéticos para antígeno, denominados receptores de antígeno quiméricos (CAR), específicos para antígenos seleccionados. La terapia de células T dirigidas mediante el uso de CAR ha demostrado un éxito clínico reciente en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas.

15

El mieloma múltiple (MM) es la segunda neoplasia maligna hematológica más común.<sup>8</sup> De manera aproximada el 25 % de los pacientes tienen citogenética de alto riesgo, lo que presagia una mediana de supervivencia de menos de 2 años.<sup>9,10</sup> Aunque se han logrado avances recientes, independientemente de la citogenética, la enfermedad todavía se considera incurable fuera del efecto inmunoterapéutico de injerto contra mieloma (GvM) de un trasplante alogénico. Sin embargo, los trasplantes alogénicos están limitados por la falta de idoneidad y las altas tasas de morbilidad y mortalidad asociadas a los trasplantes.<sup>11</sup> De manera similar al efecto GvM, se puede lograr un efecto de células T potencialmente curativo con una toxicidad mínima a través de la terapia adoptiva con células T autólogas.

20

25

El mieloma puede ser una enfermedad ideal para probar la terapia adoptiva con células T. En primer lugar, como se indicó anteriormente, los trasplantes alogénicos demuestran que las células T pueden ser un tratamiento curativo, incluso con una quimioterapia concomitante mínima o nula, tal como después de trasplantes no mieloablativos o infusiones de linfocitos de donantes posteriores al trasplante. En segundo lugar, la quimioterapia de acondicionamiento, posiblemente a través del mecanismo de agotamiento de células T reguladoras (Treg), mejora la eficacia de la terapia adoptiva con células T,<sup>4,12</sup> como tal, el período inmediato posterior al trasplante autólogo podría ser un momento óptimo para administrar células T, y el mieloma es una de las pocas enfermedades en las que el trasplante de células madre autólogas es el estándar de atención. En tercer lugar, el fármaco inmunomodulador lenalidomida puede mejorar la terapia basada en CAR, como se ha demostrado en ratones,<sup>13</sup> y la lenalidomida se usa comúnmente para tratar el MM. En cuarto lugar, la terapia adoptiva con células T funciona mejor en enfermedades predominantes de la médula ósea, tales como la ALL,<sup>6,7</sup> en comparación con tumores sólidos o CLL extramedular,<sup>4</sup> y de manera similar a ALL, el mieloma es una enfermedad de la médula ósea.

30

35

Aunque hay varias razones para esperar que la terapia adoptiva con células T pueda funcionar bien en el MM, ampliar la terapia adoptiva con células T al mieloma también plantea desafíos únicos. A diferencia de otras neoplasias malignas de células B, la expresión de CD 19 se observa solo en el 2 % de los pacientes con mieloma.<sup>14</sup> Además, a diferencia de CD 19, todos los marcadores inmunofenotípicos extracelulares comunes en el mieloma (CD 138, CD38 y CD56) se coexpresan en otros tipos de células esenciales, y predecimos que los CAR para cualquiera de estas dianas conducirían a resultados inaceptables de toxicidad "específica, fuera del tumor"<sup>6</sup> lo que puede ser fatal incluso en dianas donde los anticuerpos se toleran bien, como fue el caso de un CAR dirigido a HER2.<sup>15</sup> En consecuencia, existen necesidades de nuevas estrategias terapéuticas para diseñar CAR dirigidos a antígenos de alta expresión en células de MM y expresión limitada en tejidos normales para tratar el mieloma múltiple, cuyas estrategias sean que pueden inducir una potente erradicación de tumores con mínima toxicidad e inmunogenicidad.

40

45

50

El documento WO2013154760 describe receptores de antígeno quiméricos dirigidos a BCMA.

El documento WO2014089335 describe proteínas de unión a antígeno BCMA.

55

En el documento Carpenter y otros, 2013 describe BCMA como una diana de la terapia adoptiva con células T del mieloma múltiple.

Resumen de la invención

60

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas y cualquier otro aspecto, configuración o modalidad expuesta en la presente descripción que no se incluye dentro del alcance de las reivindicaciones es solo para información. Además, cualquiera de las referencias en la descripción con respecto a los métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para el uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

65

5 La invención proporciona un receptor de antígeno quimérico (CAR), que comprende un dominio extracelular de unión a antígeno, un dominio transmembrana y un dominio intracelular, en donde el dominio extracelular de unión a antígeno es un fragmento variable de cadena sencilla (scFv) que se une al antígeno de maduración de células B (BCMA); en donde el scFv comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 53 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 54.

La invención proporciona además una célula inmunosensible que comprende el CAR de la invención.

10 La invención proporciona además una molécula de ácido nucleico que codifica el receptor de antígeno quimérico (CAR) de la invención.

La invención proporciona además un vector que comprende una molécula de ácido nucleico de la invención.

15 La invención proporciona además una célula huésped que expresa la molécula de ácido nucleico de la invención.

La invención proporciona además una célula inmunosensible de la invención para el uso en la reducción de la carga tumoral en un sujeto y/o para el uso en el aumento o prolongación de la supervivencia de un sujeto que tiene neoplasia.

20 La invención proporciona además un método para producir una célula inmunosensible que se une a BCMA, que comprende introducir en la célula inmunosensible una molécula de ácido nucleico de la invención.

25 La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de las células inmunosensibles de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona además un equipo para el uso en el tratamiento de una neoplasia, que comprende las células inmunosensibles de la invención.

30 El objeto descrito en el presente documento proporciona generalmente receptores de antígeno quiméricos (CAR) que se dirigen específicamente al antígeno de maduración de células B (BCMA), células inmunosensibles que comprenden dichos CAR y usos de estos CAR y células inmunosensibles para el uso en el tratamiento del mieloma múltiple.

35 El objeto descrito en el presente documento proporciona CAR. En un ejemplo no limitante, el CAR comprende un dominio extracelular de unión a antígeno, un dominio transmembrana y un dominio intracelular, donde el dominio extracelular de unión a antígeno es un fragmento variable de cadena sencilla (scFv) humano que se une específicamente al antígeno de maduración de células B (BMCA). En ciertas modalidades, el scFv humano se une específicamente a BCMA con una afinidad de unión ( $K_D$ ) de aproximadamente  $1 \times 10^{-9}$  M a aproximadamente  $3 \times 10^{-6}$  M. En ciertas modalidades, el scFv humano se une específicamente a BCMA con una afinidad de unión ( $K_D$ ) de aproximadamente  $1 \times 10^{-9}$  M a aproximadamente  $1 \times 10^{-8}$  M.

45 Un scFv humano puede comprender una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80 %, aproximadamente 81 %, aproximadamente 82 %, aproximadamente 83 %, aproximadamente 84 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 86 %, aproximadamente 87 %, aproximadamente 88 %, aproximadamente 89 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 % o aproximadamente 99 % homóloga a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 y 65.

55 Un scFv humano puede comprender una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80 %, aproximadamente 81 %, aproximadamente 82 %, aproximadamente 83 %, aproximadamente 84 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 86 %, aproximadamente 87 %, aproximadamente 88 %, aproximadamente 89 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 % o aproximadamente 99 % homóloga a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 y 66.

60 Un scFv humano puede comprender (a) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80 %, aproximadamente 81 %, aproximadamente 82 %, aproximadamente 83 %, aproximadamente 84 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 86 %, aproximadamente 87 %, aproximadamente 88 %, aproximadamente 89 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 % o

aproximadamente 99 % homóloga a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 y 65; y (b) una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80 %, aproximadamente 81 %, aproximadamente 82 %, aproximadamente 83 %, aproximadamente 84 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 86 %, aproximadamente 87 %, aproximadamente 88 %, aproximadamente 89 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 % o aproximadamente 99 % homóloga a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 y 66.

Un scFv humano puede comprender una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, 5, 9, 13, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 y 65, y modificaciones conservadoras de las mismas.

Un scFv humano puede comprender una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2, 6, 10, 14, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 y 66, y modificaciones conservadoras de las mismas.

Un scFv humano puede comprender (a) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 y 65, y modificaciones conservadoras de las mismas, y (b) una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 y 66, y modificaciones conservadoras de las mismas.

Un scFv humano puede comprender una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO:1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 y 65. Un scFv humano puede comprender una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO:2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 y 66. Un scFv humano puede comprender una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:21. El scFv humano de la invención comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:53. Un scFv humano puede comprender una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:57. Un scFv humano puede comprender una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:61. Un scFv humano puede comprender una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:65. Un scFv humano puede comprender una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:22. El scFv humano de la invención comprende una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:54. Un scFv humano puede comprender una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:58. Un scFv humano puede comprender una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:62. Un scFv humano puede comprender una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:66. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender (a) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 1, y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 2; (b) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO:5, y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO:6; (c) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO:9, y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 10; (d) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 13 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 14; (e) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 17 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 18; (f) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO:21, y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO:22; (g) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO:25, y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO:26; (h) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO:29, y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO:30; (i) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO:33, y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO:34; (j) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO:37, y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO:38; (k) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen una secuencia

expuesta en la SEQ ID NO:41, y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO:42; (1) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO:45, y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO:46; (m) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO:49, y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO:50; (n) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO:53, y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO:54; (o) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO:57, y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO:58; (p) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO:61, y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO:62; o (q) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO:65, y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen una secuencia expuesta en la SEQ ID NO:66. Un scFv humano de la descripción puede comprender una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:21; y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:22. El scFv humano de la invención comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:53; y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:54. Un scFv humano puede comprender una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:57; y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:58. Un scFv humano puede comprender una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:61; y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:62. Un scFv humano puede comprender una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:65; y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:66.

El scFv humano puede comprender ambas de dichas cadenas pesada y ligera, opcionalmente con una secuencia enlazadora, por ejemplo, un péptido enlazador, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. Por ejemplo, en ciertas modalidades no limitantes, el scFv humano comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:53 y (ii) una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:54, opcionalmente con (iii) una secuencia enlazadora, por ejemplo, un péptido enlazador, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. Un scFv humano puede comprender (i) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:21 y (ii) una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:22, opcionalmente con (iii) una secuencia enlazadora, por ejemplo, un péptido enlazador, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. Un scFv humano puede comprender (i) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:57 y (ii) una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:58, opcionalmente con (iii) una secuencia enlazadora, por ejemplo, un péptido enlazador, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. Un scFv humano puede comprender (i) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:61 y (ii) una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:62, opcionalmente con (iii) una secuencia enlazadora, por ejemplo, un péptido enlazador, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. Un scFv humano puede comprender (i) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:65 y (ii) una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:66, opcionalmente con (iii) una secuencia enlazadora, por ejemplo, un péptido enlazador, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera.

Un scFv humano puede comprender (a) una CDR3 de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181 y 187; y (b) una CDR3 de región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 94, 100, 106, 112, 118, 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184 y 190.

Un scFv humano puede comprender (a) una CDR2 de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 90, 96, 102, 108, 114, 120, 126, 132, 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180 y 186, y modificaciones conservadoras de las mismas; y (b) una CDR2 de región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183 y 189, y modificaciones conservadoras de las mismas.















que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 122, una CDR2 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 123, y una CDR3 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 124.

5 De acuerdo con el objeto descrito en el presente documento, el dominio extracelular de unión a antígeno está unido covalentemente a un dominio transmembrana. El dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender un péptido señal que está unido covalentemente al extremo 5' del dominio extracelular de unión a antígeno. En ciertas modalidades, el dominio transmembrana del CAR comprende un polipéptido CD8, un polipéptido CD28, un polipéptido CD3 $\zeta$ , un polipéptido CD4, un polipéptido 4-1BB, un polipéptido OX40, un polipéptido ICOS, un polipéptido CTLA-4, un polipéptido PD-1, un polipéptido LAG-3, un polipéptido 2B4, un polipéptido BTLA, un péptido sintético (no basado en una proteína asociada con la respuesta inmunitaria) o una de sus combinaciones. En ciertas modalidades, el dominio transmembrana comprende un polipéptido CD8. En ciertas modalidades, el dominio transmembrana comprende un polipéptido CD28.

15 De acuerdo con el objeto descrito en el presente documento, el dominio intracelular comprende un polipéptido CD3 $\zeta$ . En ciertas modalidades, el dominio intracelular comprende además al menos una región de señalización. En ciertas modalidades, la al menos una región de señalización comprende un polipéptido CD28, un polipéptido 4-1BB, un polipéptido OX40, un polipéptido ICOS, un polipéptido DAP-10, un polipéptido PD-1, un polipéptido CTLA-4, un polipéptido LAG-3, un polipéptido 2B4, un polipéptido BTLA, un péptido sintético (no basado en una proteína asociada con la respuesta inmunitaria) o una de sus combinaciones. En ciertas modalidades, la región de señalización es una región de señalización coestimuladora. En ciertas modalidades, la región de señalización coestimuladora comprende un polipéptido CD28, un polipéptido 4-1BB, un polipéptido OX40, un polipéptido ICOS, un polipéptido DAP-10 o una de sus combinaciones. En ciertas modalidades, la al menos una región de señalización coestimuladora comprende un polipéptido CD28. En ciertas modalidades, la al menos una región de señalización comprende un polipéptido 4-1BB. En una modalidad no limitante específica, el dominio transmembrana comprende un polipéptido CD28, el dominio intracelular comprende un polipéptido CD3 $\zeta$  y el al menos un dominio de señalización comprende un polipéptido CD28.

30 En ciertas modalidades, el CAR se expresa de forma recombinante. El CAR se puede expresar a partir de un vector. En ciertas modalidades, el vector es un vector  $\gamma$ -retroviral.

El objeto descrito en el presente documento también proporciona células inmunosensibles aisladas que comprenden los CAR descritos anteriormente. En ciertas modalidades, la célula inmunosensible aislada se transduce con el CAR, por ejemplo, el CAR se expresa constitutivamente en la superficie de la célula inmunosensible. En ciertas modalidades, la célula inmunosensible aislada se transduce además con al menos un ligando coestimulador de manera que la célula inmunosensible exprese el al menos un ligando coestimulador. En ciertas modalidades, el al menos un ligando coestimulador se selecciona del grupo que consiste en 4-1BBL, CD80, CD86, CD70, OX40L, CD48, TNFRSF14 y sus combinaciones. En ciertas modalidades, la célula inmunosensible aislada se transduce además con al menos una citocina de manera que la célula inmunosensible secrete la al menos una citocina. En ciertas modalidades, la al menos citocina se selecciona del grupo que consiste en IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21 y sus combinaciones. En ciertas modalidades, la célula inmunosensible aislada se selecciona del grupo que consiste en una célula T, una célula citolítica natural (NK), un linfocito T citotóxico (CTL), una célula T reguladora, una célula progenitora linfóide y una célula precursora de células T. En ciertas modalidades, la célula inmunosensible es una célula T.

El objeto descrito en el presente documento proporciona además moléculas de ácido nucleico que codifican los CAR descritos en la presente descripción, vectores que comprenden las moléculas de ácido nucleico y células huésped que expresan dichas moléculas de ácido nucleico. En ciertas modalidades, la molécula de ácido nucleico comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:207. Una molécula de ácido nucleico puede comprender ácidos nucleicos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:208. Una molécula de ácido nucleico puede comprender ácidos nucleicos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:209. En ciertas modalidades, la molécula de ácido nucleico comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:229. Una molécula de ácido nucleico puede comprender ácidos nucleicos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:230. Una molécula de ácido nucleico puede comprender ácidos nucleicos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:231. Una molécula de ácido nucleico puede comprender ácidos nucleicos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:232. En ciertas modalidades, la molécula de ácido nucleico comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:233. Una molécula de ácido nucleico puede comprender ácidos nucleicos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:234. Una molécula de ácido nucleico puede comprender ácidos nucleicos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:235. En ciertas modalidades, el vector es un vector  $\gamma$ -retroviral. En unas ciertas modalidades, la célula huésped es una célula T.

Además, el objeto descrito en el presente documento proporciona métodos de uso de la célula inmunosensible descrita anteriormente para reducir la carga tumoral en un sujeto. Por ejemplo, el objeto descrito en el presente documento proporciona métodos para reducir la carga tumoral en un sujeto, donde el método comprende administrar una cantidad efectiva de la célula inmunosensible descrita en el presente documento al sujeto, para inducir de esta

manera la muerte de las células tumorales en el sujeto. En ciertas modalidades, el método reduce la cantidad de células tumorales. En otra modalidad, el método reduce el tamaño del tumor. En otra modalidad más, el método erradica el tumor en el sujeto. En ciertas modalidades, el tumor se selecciona del grupo que consiste en mieloma múltiple, linfoma no hodgkiniano, linfoma hodgkiniano, leucemia linfocítica crónica (CLL), glioblastoma y macroglobulinemia de Waldenstrom. En ciertas modalidades, el tumor es mieloma múltiple. En ciertas modalidades, el sujeto es un humano. En ciertas modalidades, la célula inmunosensible es una célula T.

Además, el objeto descrito en el presente documento proporciona métodos de uso de la célula inmunosensible descrita anteriormente para aumentar o alargar la supervivencia de un sujeto que tiene neoplasia. Por ejemplo, el objeto descrito en el presente documento proporciona métodos para aumentar o alargar la supervivencia de un sujeto que tiene neoplasia, donde el método comprende administrar una cantidad efectiva de la célula inmunosensible descrita en el presente documento al sujeto, para aumentar o alargar de esta manera la supervivencia del sujeto. En ciertas modalidades, la neoplasia se selecciona del grupo que consiste en mieloma múltiple, linfoma no hodgkiniano, linfoma hodgkiniano, leucemia linfocítica crónica (CLL), glioblastoma y macroglobulinemia de Waldenstrom. En ciertas modalidades, la neoplasia es mieloma múltiple. En ciertas modalidades, el método reduce o erradica la carga tumoral en el sujeto.

El objeto descrito en el presente documento también proporciona métodos para producir una célula inmunosensible que se une a BCMA. En un ejemplo no limitante, el método comprende introducir en la célula inmunosensible una secuencia de ácido nucleico que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR), que comprende un dominio extracelular de unión a antígeno, un dominio transmembrana y un dominio intracelular, en donde el dominio extracelular de unión a antígeno comprende un scFv humano que se une específicamente a BCMA.

El objeto descrito en el presente documento proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de las células inmunosensibles descritas en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas son para el uso en el tratamiento de una neoplasia. En ciertas modalidades, la neoplasia se selecciona del grupo que consiste en mieloma múltiple, linfoma no hodgkiniano, linfoma hodgkiniano, leucemia linfocítica crónica (CLL), glioblastoma y macroglobulinemia de Waldenstrom. En ciertas modalidades, la neoplasia es mieloma múltiple.

El objeto descrito en el presente documento proporciona además equipos para el uso en el tratamiento de una neoplasia, que comprenden las células inmunosensibles descritas en el presente documento. En ciertas modalidades, el equipo incluye además instrucciones escritas para usar la célula inmunosensible para el uso en el tratamiento de una neoplasia. En ciertas modalidades, la neoplasia se selecciona del grupo que consiste en mieloma múltiple, linfoma no hodgkiniano, linfoma hodgkiniano, leucemia linfocítica crónica (CLL), glioblastoma y macroglobulinemia de Waldenstrom. En ciertas modalidades, la neoplasia es mieloma múltiple.

Breve descripción de las figuras

La siguiente descripción detallada, proporcionada a manera de ejemplo, pero sin la intención de limitar la invención a las modalidades específicas descritas, puede entenderse mejor junto con las figuras adjuntas.

La Figura 1 muestra un receptor de antígeno quimérico dirigido a BCMA de acuerdo con una modalidad no limitante del objeto descrito en el presente documento.

La Figura 2 representa la expresión de BCMA humano en tejidos normales y líneas celulares cancerosas humanas.

La Figura 3 representa la expresión del BCMA CAR descrito en el presente documento en células T humanas.

La Figura 4 representa la actividad de reacción cruzada de scFv humanos dirigidos a BCMA humano con BCMA de ratón.

La Figura 5 representa la actividad de destrucción del BCMA descrito en el presente documento para células 3T3 que sobreexpresan BCMA.

La Figura 6 representa la actividad de destrucción del BCMA descrito en el presente documento para una línea celular de mieloma múltiple humana.

La Figura 7 muestra un receptor de antígeno quimérico dirigido a BCMA de acuerdo con una modalidad no limitante del objeto descrito en el presente documento.

La Figura 8 representa una molécula de ácido nucleico que codifica un CAR dirigido a BCMA de acuerdo con una modalidad no limitante del objeto descrito en el presente documento.

La Figura 9 representa una molécula de ácido nucleico que codifica un CAR dirigido a BCMA de acuerdo con una modalidad no limitante del objeto descrito en el presente documento.

La Figura 10 representa una molécula de ácido nucleico que codifica un CAR dirigido a BCMA de acuerdo con una modalidad no limitante del objeto descrito en el presente documento.

5 La Figura 11 representa una molécula de ácido nucleico que codifica un CAR dirigido a BCMA de acuerdo con una modalidad no limitante del objeto descrito en el presente documento.

La Figura 12 representa una molécula de ácido nucleico que codifica un CAR dirigido a BCMA de acuerdo con una modalidad no limitante del objeto descrito en el presente documento.

10 La Figura 13 representa la citotoxicidad de células T con CAR dirigido a BCMA para líneas celulares de mieloma múltiple humanas.

La Figura 14 representa la inducción de la secreción de citocinas de células T con CAR dirigido a BCMA.

15 La Figura 15 representa la actividad antitumoral de células T con CAR dirigido a BCMA.

Las Figuras 16A y 16B representan la actividad de destrucción de células T con CAR dirigido a BCMA. (A) Muestra el por ciento de línea tumoral GFP<sup>+</sup> a tiempo 0. (B) Muestra la destrucción del por ciento de línea tumoral GFP<sup>+</sup> a tiempo 36 horas.

20 La Figura 17 representa el mapeo de epítomos de ET140-3.

La Figura 18 representa el mapeo de epítomos de ET140-24.

25 La Figura 19 representa el mapeo de epítomos de ET140-54.

La Figura 20 representa el mapeo de epítomos de ET140-3, ET140-24 y ET140-54.

30 La Figura 21 representa los datos de tamizaje por ELISA de ET140-3, ET140-24, ET140-37, ET140-40 y ET140-54.

La Figura 22 representa los datos de tamizaje por FCAS de ET140-3, ET140-24, ET140-37, ET140-40 y ET140-54.

#### Descripción detallada de la invención

35 El objeto descrito en el presente documento proporciona generalmente receptores de antígeno quiméricos (CAR) dirigidos a BCMA. En un ejemplo no limitante, el CAR comprende un dominio extracelular de unión a antígeno, un dominio transmembrana y un dominio intracelular, donde el dominio extracelular de unión a antígeno se une específicamente a BCMA. El objeto descrito en el presente documento también proporciona células inmunosensibles (por ejemplo, célula T, una célula citolítica natural (NK), un linfocito T citotóxico (CTL), una célula T reguladora, una

40 célula progenitora linfoide y una célula precursora de células T) que expresan los CAR dirigidos a BCMA, y métodos de uso de dichas células inmunosensibles para tratar un tumor, por ejemplo, mieloma múltiple.

#### I. Definiciones

45 A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Las siguientes referencias proporcionan al experto una definición general de muchos de los términos usados en esta invención: Singleton y otros, Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2da edición, 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5ta edición, R. Rieger y otros (eds.), Springer Verlag (1991); y Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). Como se usa en la presente, los siguientes términos tienen los significados atribuidos a estos más abajo, a menos que se especifique de cualquier otra manera.

55 Como se usa en la presente descripción, el término "aproximadamente" o "de manera aproximada" significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular determinado por un experto en la técnica, que dependerá en parte de cómo se mida o determine el valor, es decir, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, "aproximadamente" puede significar dentro de 3 o más de 3 desviaciones estándar, según la práctica en la técnica. Alternativamente, "aproximadamente" puede significar un intervalo de hasta 20 %, preferentemente hasta 10 %, con mayor preferencia hasta 5 % y aún con mayor preferencia hasta 1 % de un valor dado. Alternativamente, y

60 particularmente con respecto a sistemas o procesos biológicos, el término puede significar dentro de un orden de magnitud, preferentemente dentro de 5 veces y con mayor preferencia dentro de 2 veces, de un valor.

Como se usa en la presente descripción, el término "población celular" se refiere a un grupo de al menos dos células que expresan fenotipos similares o diferentes. En ejemplos no limitantes, una población celular puede incluir al

65 menos aproximadamente 10, al menos aproximadamente 100, al menos aproximadamente 200, al menos aproximadamente 300, al menos aproximadamente 400, al menos aproximadamente 500, al menos

aproximadamente 600, al menos aproximadamente 700, al menos aproximadamente 800, al menos aproximadamente 900, al menos aproximadamente 1000 células que expresan fenotipos similares o diferentes.

Como se usa en la presente descripción, el término "anticuerpo" significa no solo moléculas de anticuerpo intactas, sino también fragmentos de moléculas de anticuerpo que retienen la capacidad de unión al inmunógeno. Dichos fragmentos también se conocen bien en la técnica y se emplean regularmente tanto *in vitro* como *in vivo*. En consecuencia, como se usa en la presente descripción, el término "anticuerpo" significa no solo moléculas de inmunoglobulina intactas sino también los fragmentos activos bien conocidos F(ab')<sub>2</sub> y Fab. Los fragmentos F(ab')<sub>2</sub> y Fab que carecen del fragmento Fe del anticuerpo intacto, se eliminan más rápidamente de la circulación y pueden tener menos unión a tejidos no específicos de un anticuerpo intacto (Wahl y otros, *J. Nucl. Med.* 24:316-325 (1983). Los anticuerpos de la invención comprenden anticuerpos nativos completos, anticuerpos biespecíficos; anticuerpos quiméricos; Fab, Fab', fragmentos de región V de cadena sencilla (scFv), polipéptidos de fusión y anticuerpos no convencionales.

Como se usa en la presente descripción, el término "fragmento variable de cadena sencilla" o "scFv" es una proteína de fusión de las regiones variables de las cadenas pesadas (VH) y ligeras (VL) de una inmunoglobulina (por ejemplo, de ratón o humana) unida covalentemente para formar un heterodímero VH::VL. Las cadenas pesadas (VH) y ligeras (VL) se unen directamente o se unen mediante un enlazador que codifica un péptido (por ejemplo, 10, 15, 20, 25 aminoácidos), que conecta el extremo N-terminal de la VH con el extremo C-terminal de la VL, o el extremo C-terminal de la VH con el extremo N-terminal de la VL. Usualmente el enlazador es rico en glicina para la flexibilidad, así como también serina o treonina para la solubilidad. El enlazador puede unir la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera del dominio extracelular de unión a antígeno. Ejemplos no limitantes de enlazadores se describen en Shen y otros, *Anal. Chem.* 80(6): 1910-1917 (2008) y el documento WO 2014/087010. En ciertas modalidades, el enlazador es un enlazador G4S.

En un ejemplo no limitante, el enlazador comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:210 como se proporciona más abajo.

GGGGSGGGGSGGGGS [SEQ ID NO:210].

En ciertas modalidades, la secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:210 se expone en la SEQ ID NO:211, que se proporciona más abajo:

GGTGGAGGTGGATCAGGTGGAGGTGGATCTGGTGGAGGTGGATCT [SEQ ID NO:211].

En un ejemplo no limitante, el enlazador comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:69 como se proporciona más abajo.

SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA [SEQ ID NO:69]

En ciertas modalidades, la secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:69 se expone en la SEQ ID NO:70, que se proporciona más abajo:

tctagaggtggtggtgtagcgggcgggcggtctggtggtggtggatccctcgagatggcc [SEQ ID NO:70]

A pesar de la eliminación de las regiones constantes y la introducción de un enlazador, las proteínas scFv retienen la especificidad de la inmunoglobulina original. Los anticuerpos polipeptídicos Fv de cadena sencilla se pueden expresar a partir de un ácido nucleico que comprende secuencias que codifican VH y VL como se describe en el documento Huston, y otros, (*Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 85:5879-5883, 1988). Ver, además, las patentes de Estados Unidos núm. 5,091,513, 5,132,405 y 4,956,778; y las publicaciones de patentes de Estados Unidos núm. 20050196754 y 20050196754. Se han descrito scFv antagonistas que tienen actividad inhibidora (ver, por ejemplo, Zhao y otros, *Hybridoma (Larchmt)* 2008 27(6):455-51; Peter y otros, *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 12 de agosto de 2012; Shieh y otros, *J Immunol* 2009 183(4):2277-85; Giomarelli y otros, *Thromb Haemost* 2007 97(6):955-63; Fife y otros, *J Clin Invest* 2006 116(8):2252-61; Brocks y otros, *Immunotechnology* 1997 3(3): 173-84; Moosmayer y otros, *Ther Immunol* 1995 2 (10):31-40). Se han descrito scFv agonistas que tienen actividad estimuladora (ver, por ejemplo, Peter y otros, *J Biol Chem* 2003 278(38):36740-7; Xie y otros, *Nat Biotech* 1997 15(8):768-71; Ledbetter y otros, *Crit Rev Immunol* 1997 17(5-6):427-55; Ho y otros, *Biochim Biophys Acta* 2003 1638(3):257-66).

Como se usa en la presente descripción, "F(ab)" se refiere a un fragmento de una estructura de anticuerpo que se une a un antígeno pero que es monovalente y no tiene una porción Fc; por ejemplo, un anticuerpo digerido por la enzima papaína produce dos fragmentos F(ab) y un fragmento Fc (por ejemplo, una región constante de cadena pesada (H); la región Fc que no se une a un antígeno).

Como se usa en la presente descripción, "F(ab')<sub>2</sub>" se refiere a un fragmento de anticuerpo generado por digestión con pepsina de anticuerpos IgG completos, en donde este fragmento tiene dos regiones de unión a antígeno (ab') (bivalentes), en donde cada región (ab') comprende dos cadenas de aminoácidos separadas, una parte de una

cadena H y una cadena ligera (L) unidas por un enlace S-S para la unión a un antígeno y donde las porciones restantes de la cadena H están unidas entre sí. Un fragmento "F(ab)<sub>2</sub>" se puede dividir en dos fragmentos Fab' individuales.

5 Como se usa en la presente descripción, el término "vector" se refiere a cualquier elemento genético, tal como un plásmido, fago, transposón, cósmido, cromosoma, virus, virión, etc., que puede replicarse cuando se asocia con los elementos de control adecuados y que puede transferir secuencias génicas a las células. Por lo tanto, el término incluye vehículos de clonación y expresión, así como también vectores virales y vectores plasmídicos.

10 Como se usa en la presente descripción, el término "vector de expresión" se refiere a una secuencia de ácido nucleico recombinante, es decir, una molécula de ADN recombinante, que contiene una secuencia codificante deseada y secuencias de ácido nucleico apropiadas necesarias para la expresión de la secuencia codificante unida operativamente en un organismo huésped particular. Las secuencias de ácidos nucleicos necesarias para la expresión en procariotas usualmente incluyen un promotor, un operador (opcional) y un sitio de unión al ribosoma, a menudo junto con otras secuencias. Se conoce que las células eucariotas utilizan promotores, potenciadores y señales de terminación y poliadenilación.

20 Como se usa en la presente descripción, las "CDR" se definen como las secuencias de aminoácidos de la región determinante de la complementariedad de un anticuerpo que son las regiones hipervariables de las cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulina. Ver, por ejemplo, los documentos de Kabat y otros, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 4ta Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987). Generalmente, los anticuerpos comprenden tres CDR o regiones CDR de cadena pesada y tres de cadena ligera en la región variable. Las CDR proporcionan la mayoría de los residuos de contacto para la unión del anticuerpo al antígeno o epítipo. En ciertas modalidades, las regiones CDR se representan mediante el uso del sistema Kabat (documento de Kabat, E. A., y otros (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, quinta edición, Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos, publicación NIH núm. 91-3242).

30 Como se usa en la presente descripción, el término "afinidad" significa una medida de la fuerza de unión. Sin estar ligado a la teoría, la afinidad depende de la cercanía del ajuste estereoquímico entre los sitios de combinación del anticuerpo y los determinantes antigénicos, del tamaño del área de contacto entre ellos y de la distribución de grupos cargados e hidrófobos. La afinidad también incluye el término "avidéz", que se refiere a la fuerza del enlace antígeno-anticuerpo después de la formación de complejos reversibles. En la técnica se conocen métodos para calcular la afinidad de un anticuerpo por un antígeno, que comprenden el uso de experimentos de unión para calcular la afinidad. La actividad del anticuerpo en ensayos funcionales (por ejemplo, ensayo de citometría de flujo) también refleja la afinidad del anticuerpo. Los anticuerpos y las afinidades se pueden caracterizar y comparar fenotípicamente mediante el uso de ensayos funcionales (por ejemplo, ensayo de citometría de flujo).

40 Las moléculas de ácido nucleico útiles en los métodos de la invención incluyen cualquier molécula de ácido nucleico que codifique un polipéptido de la invención o un fragmento del mismo. No es necesario que dichas moléculas de ácido nucleico sean 100 % idénticas a una secuencia de ácido nucleico endógena, pero típicamente exhibirán una identidad sustancial. Los polinucleótidos que tienen "identidad sustancial" con una secuencia endógena típicamente pueden hibridarse con al menos una hebra de una molécula de ácido nucleico bicatenaria. "Hibridarse" significa aparearse para formar una molécula bicatenaria entre secuencias de polinucleótidos complementarias (por ejemplo, un gen descrito en la presente descripción), o porciones de las mismas, en varias condiciones de rigurosidad. (Ver, por ejemplo, el documento de Wahl, G. M. y S. L. Berger (1987) Methods Enzymol. 152:399; Kimmel, A. R. (1987) Methods Enzymol. 152:507).

50 Por ejemplo, la concentración de sales rigurosa normalmente será menor que aproximadamente 750 nM de NaCl y 75 nM de citrato trisódico, preferentemente menor que aproximadamente 500 nM de NaCl y 50 nM de citrato trisódico, y con mayor preferencia menor que aproximadamente 250 nM de NaCl y 25 nM de citrato trisódico. La hibridación a baja rigurosidad puede obtenerse en ausencia de solvente orgánico, por ejemplo, formamida, mientras que la hibridación a alta rigurosidad puede obtenerse en presencia de al menos aproximadamente 35 % de formamida y con mayor preferencia al menos aproximadamente 50 % de formamida). Las condiciones de temperatura rigurosas normalmente incluirán temperaturas de al menos aproximadamente 30 °C, con mayor preferencia de al menos aproximadamente 37 °C y con la máxima preferencia de al menos aproximadamente 42 °C. Los expertos en la técnica conocen bien cómo variar parámetros adicionales, tales como, el tiempo de hibridación, la concentración de detergente, por ejemplo, dodecil sulfato de sodio (SDS), y la inclusión o exclusión de ADN portador. Los diversos niveles de rigurosidad se logran mediante la combinación de estas diversas condiciones según sea necesario. En una modalidad preferida, la hibridación se producirá a 30 °C en 750 mM de NaCl, 75 mM de citrato trisódico y 1 % de SDS. En una modalidad más preferida, la hibridación se producirá a 37 °C en 500 mM de NaCl, 50 mM de citrato trisódico, 1 % de SDS, 35 % de formamida y 100 µg/ml de ADN de esperma de salmón (ADNes) desnaturalizado. En una modalidad de máxima preferencia, la hibridación se producirá a 42 °C en 250 mM de NaCl, 25 mM de citrato trisódico, 1 % de SDS, 50 % de formamida y 200 µg/ml de ADNes. Las variaciones útiles de estas condiciones resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica.

65 Para la mayoría de las aplicaciones, las etapas de lavado que siguen a la hibridación también variarán en



rigurosidad. Las condiciones de rigurosidad del lavado se pueden definir por la concentración de sales y por la temperatura. Como se indicó anteriormente, la rigurosidad del lavado se puede aumentar mediante la disminución de la concentración de sales o el aumento de la temperatura. Por ejemplo, la concentración de sales rigurosa para las etapas de lavado será preferentemente menor que aproximadamente 30 mM de NaCl y 3 mM de citrato trisódico, y con la máxima preferencia menor que aproximadamente 15 mM de NaCl y 1,5 mM de citrato trisódico. Las condiciones de temperatura rigurosas para las etapas de lavado normalmente incluirán una temperatura de al menos aproximadamente 25 °C, con mayor preferencia de al menos aproximadamente 42 °C, y aún con mayor preferencia de al menos aproximadamente 68 °C. En una modalidad preferida, las etapas de lavado se producirán a 25 °C en 30 mM de NaCl, 3 mM de citrato trisódico y 0,1 % de SDS. En una modalidad más preferida, las etapas de lavado se producirán a 42 °C en 15 mM de NaCl, 1,5 mM de citrato trisódico y 0,1 % de SDS. En una modalidad más preferida, las etapas de lavado se producirán a 68 °C en 15 mM de NaCl, 1,5 mM de citrato trisódico y 0,1 % de SDS. Variaciones adicionales de estas condiciones serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Los expertos en la técnica conocen bien las técnicas de hibridación y se describen, por ejemplo, en los documentos de Benton y Davis (Science 196:180, 1977); Grunstein y Rogness (Proc. Natl. Acad. Sci., USA 72:3961, 1975); Ausubel y otros (Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Interscience, Nueva York, 2001); Berger y Kimmel (Guide to Molecular Cloning Techniques, 1987, Academic Press, Nueva York); y Sambrook y otros, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Nueva York.

"Sustancialmente idéntico" significa un polipéptido o molécula de ácido nucleico que exhibe al menos un 50 % de identidad con una secuencia de aminoácidos de referencia (por ejemplo, cualquiera de las secuencias de aminoácidos descritas en la presente descripción) o una secuencia de ácidos nucleicos (por ejemplo, cualquiera de las secuencias de ácidos nucleicos descritas en la presente descripción). Preferentemente, dicha secuencia es al menos 60 %, con mayor preferencia 80 % u 85 %, y con mayor preferencia 90 %, 95 % o incluso 99 % idéntica a nivel de aminoácidos o ácido nucleico con la secuencia usada para comparación.

La identidad de secuencia se mide típicamente mediante el uso del programa informático de análisis de secuencia (por ejemplo, el paquete de programas de análisis de secuencias del Genetics Computer Group, University of Wisconsin Biotechnology Center, 1710 University Avenue, Madison, Wis. 53705, programas BLAST, BESTFIT, GAP o PILEUP/PRETTYBOX). Dicho programa informático hace coincidir secuencias idénticas o similares al asignar grados de homología a varias sustituciones, eliminaciones y/u otras modificaciones. En un enfoque ilustrativo para determinar el grado de identidad, puede usarse un programa BLAST, con una puntuación de probabilidad entre  $e^{-3}$  y  $e^{-100}$  que indica una secuencia estrechamente relacionada.

Como se usa en la presente descripción, el término "análogo" se refiere a un polipéptido o molécula de ácido nucleico estructuralmente relacionado que tiene la función de un polipéptido o molécula de ácido nucleico de referencia.

Como se usa en la presente descripción, el término "ligando" se refiere a una molécula que se une a un receptor. En particular, el ligando se une a un receptor en otra célula, lo que permite el reconocimiento y/o la interacción entre células.

Como se usa en la presente descripción, el término "enfermedad" se refiere a cualquier afección o trastorno que perjudique o interfiera con la función normal de una célula, tejido u órgano. Ejemplos de enfermedades incluyen neoplasia o infección de la célula por patógenos.

Como se usa en la presente descripción, el término "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad suficiente para tener un efecto terapéutico. En ciertas modalidades, una "cantidad efectiva" es una cantidad suficiente para detener, mejorar o inhibir la proliferación, el crecimiento o la metástasis (por ejemplo, invasión o migración) continuos de una neoplasia.

Como se usa en la presente descripción, el término "molécula de ácido nucleico o polipéptido heterólogo" se refiere a una molécula de ácido nucleico (por ejemplo, una molécula de ADNc, ADN o ARN) o polipéptido que normalmente no está presente en una célula o muestra obtenida de una célula. Este ácido nucleico puede ser de otro organismo o puede ser, por ejemplo, una molécula de ARNm que normalmente no se expresa en una célula o muestra.

Como se usa en la presente descripción, el término "célula inmunosensible" se refiere a una célula que funciona en una respuesta inmunitaria o una progenitora, o progenie de la misma.

Como se usa en la presente descripción, el término "modular" se refiere a alterar positiva o negativamente. Las modulaciones ilustrativas incluyen un cambio de aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 75 % o aproximadamente 100 %.

Como se usa en la presente descripción, el término "aumentar" se refiere a alterar positivamente en al menos aproximadamente 5 %, que incluye, pero sin limitarse a, alterar positivamente en aproximadamente 5 %, en aproximadamente 10 %, en aproximadamente 25 %, en aproximadamente 30 %, en aproximadamente 50 %, en

aproximadamente 75 % o en aproximadamente 100 %.

5 Como se usa en la presente descripción, el término "reducir" se refiere a alterar negativamente en al menos aproximadamente 5 %, que incluye, pero sin limitarse a, alterar negativamente en aproximadamente 5 %, en aproximadamente 10 %, en aproximadamente 25 %, en aproximadamente 30 %, en aproximadamente 50 %, en aproximadamente 75 % o en aproximadamente 100 %.

10 Como se usa en la presente descripción, el término "célula aislada" se refiere a una célula que está separada de los componentes moleculares y/o celulares que acompañan naturalmente a la célula.

15 Como se usa en la presente descripción, el término "aislado", "purificado" o "biológicamente puro" se refiere a material que está libre en grados variables de componentes que normalmente lo acompañan tal como se encuentran en su estado nativo. "Aislar" denota un grado de separación de la fuente o el entorno original. "Purificar" indica un grado de separación que es superior al aislamiento. Una proteína "purificada" o "biológicamente pura" está  
 20 suficientemente libre de otros materiales de manera que cualquier impureza no afecte materialmente las propiedades biológicas de la proteína ni provoque otras consecuencias adversas. Es decir, un ácido nucleico o polipéptido de esta invención está purificado si está sustancialmente libre de material celular, material viral o medio de cultivo cuando se produce mediante técnicas de ADN recombinante, o precursores químicos u otras sustancias químicas cuando se sintetiza químicamente. La pureza y la homogeneidad se determinan típicamente mediante el uso de técnicas de química analítica, por ejemplo, electroforesis en gel de poli(acrilamida) o cromatografía líquida de alta resolución. El término "purificado" puede indicar que un ácido nucleico o una proteína da lugar esencialmente a una banda en un gel electroforético. Para una proteína que puede someterse a modificaciones, por ejemplo, fosforilación o glicosilación, diferentes modificaciones pueden dar lugar a diferentes proteínas aisladas, que pueden purificarse por separado.

25 Como se usa en la presente descripción, el término "secretado" significa un polipéptido que se libera de una célula por medio de la vía secretora a través del retículo endoplásmico, el aparato de Golgi y como una vesícula que se fusiona transitoriamente en la membrana plasmática celular, lo que libera las proteínas fuera de la célula.

30 Como se usa en la presente descripción, el término "se une específicamente" o "se une específicamente a" o "se dirige específicamente" significa un polipéptido o fragmento del mismo que reconoce y se une a una molécula biológica de interés (por ejemplo, un polipéptido), pero que no reconoce sustancialmente y se une a otras moléculas en una muestra, por ejemplo, una muestra biológica, que incluye naturalmente un polipéptido de la invención.

35 Como se usa en la presente descripción, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a la intervención clínica en un intento de alterar el curso de la enfermedad del individuo que se trata, y puede realizarse ya sea por profilaxis o durante el curso de la patología clínica. Los efectos terapéuticos del tratamiento incluyen, sin limitación, prevenir la  
 40 ocurrencia o recurrencia de la enfermedad, aliviar los síntomas, disminuir cualquiera de las consecuencias patológicas directas o indirectas de la enfermedad, prevenir la metástasis, disminuir la velocidad de progresión de la enfermedad, mejorar o mitigar el estado patológico, y remisión o pronóstico mejorado. Al prevenir la progresión de una enfermedad o trastorno, un tratamiento puede prevenir el deterioro debido a un trastorno en un sujeto afectado o diagnosticado o en un sujeto sospechoso de tener el trastorno, pero también un tratamiento puede prevenir la aparición del trastorno o un síntoma del trastorno en un sujeto en riesgo de sufrir el trastorno o sospechoso de tener el trastorno.

45 Como se usa en la presente descripción, el término "sujeto" se refiere a cualquier animal (por ejemplo, un mamífero); que incluye, pero sin limitarse a, seres humanos, primates no humanos, roedores y similares (por ejemplo, que debe ser el receptor de un tratamiento en particular o del cual se cosechan las células).

50 II. Antígeno de maduración de células B (BCMA)

BCMA es una diana ideal para la terapia adoptiva con células T (por ejemplo, terapia con CAR), ya que BCMA está involucrado en la diferenciación y señalización de las células B y se conoce que se expresa en células B diferenciadas no malignas y células plasmáticas. Aunque puede haber riesgo de inducir una aplasia de células B, las  
 55 aplasias de células B inducidas por el CAR CD19 se han tolerado notablemente bien. Varios grupos han confirmado la expresión en superficie del BCMA en mieloma múltiple (MM), y un grupo lo encontró como una alternativa al CD138 como marcador por FACS para células plasmáticas malignas de muestras de médula ósea de pacientes frescas o congeladas con una intensidad de fluorescencia media (MFI) relativa entre 9-16 (n=35).<sup>1,2</sup>

60 En ciertas modalidades no limitantes, BCMA es BCMA humano que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:71 o fragmentos de la misma.

La SEQ ID NO: 71 se proporciona más abajo:

65 MLQMGQCSQNEYFDSLHACIPCLRCSSNTPLTQRYCNASVTNSVKGTNAI  
 LWTCLGLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDE

IILPRGLEYTVEECTCEDCIKSKPKVDSHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPA  
ALSATEIEKSISAR [SEQ ID NO: 71]

### III. Receptor de antígeno quimérico (CAR).

Los receptores de antígeno quiméricos (CAR) son receptores manipulados que se injertan o confieren una especificidad de interés a una célula efectora inmunitaria. Los CAR pueden usarse para injertar la especificidad de un anticuerpo monoclonal en una célula T; con la transferencia de su secuencia codificante facilitada por vectores retrovirales.

Existen tres generaciones de CAR. Los CAR de "primera generación" están compuestos típicamente por un dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, fragmentos variables de cadena sencilla (scFv)) fusionado a un dominio transmembrana, fusionado a un dominio citoplasmático/intracelular de la cadena del receptor de células T. Los CAR de "primera generación" tienen típicamente el dominio intracelular de la cadena CD3 $\zeta$ , que es el principal transmisor de señales de los TCR endógenos. Los CAR de "primera generación" pueden proporcionar el reconocimiento de antígenos de novo y provocar la activación de células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> a través de su dominio de señalización de cadena CD3 $\zeta$  en una sola molécula de fusión, independiente de la presentación de antígenos mediada por HLA. Los CAR de "segunda generación" añaden dominios intracelulares de varias moléculas coestimuladoras (por ejemplo, CD28, 4-1BB, ICOS, OX40) a la cola citoplasmática del CAR para proporcionar señales adicionales a las células T. Los CAR de "segunda generación" comprenden aquellos que proporcionan tanto coestimulación (por ejemplo, CD28 o 4-1BB) como activación (CD3 $\zeta$ ). Los estudios preclínicos han indicado que los CAR de "segunda generación" pueden mejorar la actividad antitumoral de las células T. Por ejemplo, la sólida eficacia de las células T modificadas con CAR de "segunda generación" se demostró en ensayos clínicos dirigidos a la molécula CD 19 en pacientes con leucemia linfoblástica crónica (CLL) y leucemia linfoblástica aguda (ALL). Los CAR de "tercera generación" comprenden aquellos que proporcionan coestimulación (por ejemplo, CD28 y 4-1BB) y activación (CD3 $\zeta$ ) múltiples.

De acuerdo con el objeto descrito en el presente documento, los CAR comprenden un dominio extracelular de unión a antígeno, un dominio transmembrana y un dominio intracelular, donde el dominio extracelular de unión a antígeno se une a BCMA. El dominio extracelular de unión a antígeno puede ser un scFv. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser un Fab, que está opcionalmente reticulado. Un dominio de unión extracelular puede ser un F(ab)<sub>2</sub>. En ciertas modalidades, cualquiera de las moléculas anteriores puede estar comprendida en una proteína de fusión con una secuencia heteróloga para formar el dominio extracelular de unión a antígeno. En una modalidad no limitante específica, el dominio extracelular de unión a antígeno comprende un scFv humano que se une específicamente a BCMA humano.

En ciertas modalidades no limitantes, el dominio extracelular de unión a antígeno de un CAR tiene una alta especificidad de unión, así como también una alta afinidad de unión al BCMA. Por ejemplo, en tales modalidades, el dominio extracelular de unión a antígeno del CAR (representado, por ejemplo, en un scFv humano o un análogo del mismo) se une a BCMA con una constante de disociación ( $K_D$ ) de aproximadamente  $3 \times 10^{-6}$  M o menos. En ciertas modalidades, la  $K_D$  es aproximadamente  $1 \times 10^{-6}$  M o menos, aproximadamente  $1 \times 10^{-7}$  M o menos, aproximadamente  $1 \times 10^{-8}$  M o menos, o aproximadamente  $1 \times 10^{-9}$  M o menos, aproximadamente  $1 \times 10^{-10}$  M o menos, o aproximadamente  $1 \times 10^{-11}$  M o menos. En ciertas modalidades, la  $K_D$  es aproximadamente  $1 \times 10^{-8}$  M o menos. En ciertas modalidades, la  $K_D$  es de aproximadamente  $1 \times 10^{-11}$  M a aproximadamente  $3 \times 10^{-6}$  M, tal como de aproximadamente  $1 \times 10^{-11}$  M a aproximadamente  $1 \times 10^{-10}$  M, de aproximadamente  $1 \times 10^{-10}$  M a aproximadamente  $1 \times 10^{-9}$  M, de aproximadamente  $1 \times 10^{-9}$  M a aproximadamente  $1 \times 10^{-8}$  M, de aproximadamente  $1 \times 10^{-8}$  M a aproximadamente  $1 \times 10^{-7}$  M, o de aproximadamente  $1 \times 10^{-7}$  M a aproximadamente  $1 \times 10^{-6}$  M, o de aproximadamente  $1 \times 10^{-6}$  M a aproximadamente  $3 \times 10^{-6}$  M. En ciertas modalidades, la  $K_D$  es de aproximadamente  $1 \times 10^{-9}$  M a aproximadamente  $1 \times 10^{-8}$  M. En ciertas modalidades, la  $K_D$  es de aproximadamente  $1 \times 10^{-9}$  M a aproximadamente  $1,5 \times 10^{-9}$  M. En ciertas modalidades, la  $K_D$  es de aproximadamente  $1,2 \times 10^{-9}$  M. En ciertas modalidades, la  $K_D$  es de aproximadamente  $4 \times 10^{-9}$  M a aproximadamente  $5 \times 10^{-9}$  M. En ciertas modalidades, la  $K_D$  es de aproximadamente  $5 \times 10^{-9}$  M. En ciertas modalidades, la  $K_D$  es de aproximadamente  $4,8 \times 10^{-9}$  M. En ciertas modalidades, la  $K_D$  es de aproximadamente  $8 \times 10^{-9}$  M a aproximadamente  $9 \times 10^{-9}$  M. En ciertas modalidades, la  $K_D$  es de aproximadamente  $8 \times 10^{-9}$  M. En ciertas modalidades, la  $K_D$  es de aproximadamente  $8,1 \times 10^{-9}$  M.

La unión del dominio extracelular de unión a antígeno (modalidad, por ejemplo, en un scFv humano o un análogo del mismo) de un CAR descrito en el presente documento contra BCMA puede confirmarse, por ejemplo, mediante ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), radioinmunoensayo (RIA), análisis FACS, bioensayo (por ejemplo, inhibición del crecimiento) o ensayo de transferencia Western. Cada uno de estos ensayos generalmente detecta la presencia de complejos proteína-anticuerpo de interés particular mediante el empleo de un reactivo marcado (por ejemplo, un anticuerpo o un scFv) específico para el complejo de interés. Por ejemplo, el scFv puede marcarse radioactivamente y usarse en un radioinmunoensayo (RIA) (ver, por ejemplo, el documento de Weintraub, B., Principles of Radioimmunoassays, Seventh Training Course on Radioligand Assay Techniques, The Endocrine Society, marzo, 1986. El isótopo radioactivo puede detectarse por medios tales como el uso de un contador y o un contador de centelleo o por autorradiografía. En ciertas modalidades, el dominio extracelular de unión a antígeno dirigido a BCMA se marca con un marcador fluorescente. Los ejemplos no limitantes de marcadores fluorescentes

incluyen proteína fluorescente verde (GFP), proteína fluorescente azul (por ejemplo, EBFP, EBFP2, Azurite y mKalamal), proteína fluorescente cian (por ejemplo, ECFP, Cerulean y CyPet) y proteína fluorescente amarilla (por ejemplo, YFP, Citrine, Venus e YPet). En ciertas modalidades, el scFv humano dirigido a BCMA se marca con GFP.

5 El dominio extracelular de unión a antígeno de un CAR descrito en el presente documento puede comprender un fragmento variable de cadena sencilla (scFv). En una modalidad no limitante específica, el dominio extracelular de unión a antígeno de un CAR descrito en el presente documento comprende un scFv humano que se une específicamente a BCMA humano. En ciertas modalidades, los scFv se identifican mediante el tamizaje de una biblioteca de fagos de scFv con la proteína de fusión BCMA-Fc.

10

Dominio extracelular de unión a antígeno de A CAR

Un dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, scFv humano) puede comprender una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 y 65. Las secuencias de ácido nucleico que codifican la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 y 65 son 3, 7, 11, 15, 19, 23, 27, 31, 35, 39, 43, 47, 51, 55, 59, 63 y 67, respectivamente. Un dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, scFv humano) puede comprender una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 y 66. Las secuencias de ácido nucleico que codifican la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 y 66 son 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64 y 68, respectivamente. Las secuencias de las SEQ ID NO: 1-68 se describen en las Tablas 1-17 siguientes.

25 Un dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, scFv) puede comprender regiones variables de cadena pesada y ligera que comprenden secuencias de aminoácidos que son homólogas a las secuencias de aminoácidos descritas en la presente descripción y como se describe en las Tablas 1-17. Por ejemplo, y no a modo de limitación, el dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, scFv) comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 y 65.

35 Un dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, scFv) puede comprender una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 y 66 son 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64 y 68.

40 Un dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, scFv) puede comprender (a) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61 y 65; y (b) una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62 y 66 son 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64 y 68.

50 El objeto descrito en el presente documento proporciona además dominios extracelulares de unión a antígeno (por ejemplo, scFv) que comprenden CDR de región variable de cadena pesada y región variable de cadena ligera, por ejemplo, CDR1, CDR2 y CDR3, como se describe en la presente descripción en las Tablas 1-17. Las regiones CDR se representan mediante el uso del sistema de Kabat (documento de Kabat, E. A., y otros, (1991) Sequences of proteins of Immunological Interest, quinta edición, Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos, publicación NIH núm. 91-3242). El objeto descrito en el presente documento proporciona además dominios extracelulares de unión a antígeno (por ejemplo, scFv) que comprenden modificaciones conservadoras de las secuencias de anticuerpos descritas en la presente descripción. Por ejemplo, y no a modo de limitación, un dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, scFv) del objeto descrito en el presente documento comprende una región variable de cadena pesada que comprende secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 y una región variable de cadena ligera que comprende secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3, en donde una o más de estas secuencias de CDR comprenden secuencias de aminoácidos específicas descritas en la presente descripción, o modificaciones conservadoras de las mismas, y en donde los dominios extracelulares de unión a antígeno retienen las propiedades funcionales deseadas.

65 El objeto descrito en el presente documento proporciona un dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, scFv) que comprende una región variable de cadena pesada, en donde la región variable de cadena pesada

comprende: (a) una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179 y 185, y modificaciones conservadoras de las mismas; (b) una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 90, 96, 102, 108, 114, 120, 126, 132, 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180 y 186, y modificaciones conservadoras de las mismas; y (c) una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181 y 187, y modificaciones conservadoras de las mismas.

El dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, scFv) puede comprender una región variable de cadena ligera, en donde la región variable de cadena ligera comprende: (a) una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 92, 98, 104, 110, 116, 122, 128, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182 y 188, y modificaciones conservadoras de las mismas; (b) una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183 y 189, y modificaciones conservadoras de las mismas; y (c) una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 94, 100, 106, 112, 118, 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184 y 190, y modificaciones conservadoras de las mismas.

El objeto descrito en el presente documento proporciona un dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, scFv) que comprende una región variable de cadena pesada que comprende secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 y una región variable de cadena ligera que comprende secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3, en donde: (a) la CDR3 de región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181 y 187, y modificaciones conservadoras de las mismas; y (b) la CDR3 de región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 94, 100, 106, 112, 118, 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184 y 190, y modificaciones conservadoras de las mismas; en donde el dominio extracelular de unión a antígeno se une específicamente a un polipéptido BCMA (por ejemplo, un polipéptido BCMA humano). Una CDR2 de región variable de cadena pesada puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179, 185, 191, 197, 203, 209, 215, 221, 227, 233, 239, 245, 251, 257, 263, 305, 317, 329, 341, 353, 365, 377 y 389, y modificaciones conservadoras de las mismas; y (b) la CDR2 de región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183 y 189, y modificaciones conservadoras de las mismas; en donde el dominio extracelular de unión a antígeno se une específicamente a un polipéptido BCMA (por ejemplo, un polipéptido BCMA humano). Una CDR1 de región variable de cadena pesada puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179 y 185, y modificaciones conservadoras de las mismas; y (b) la CDR1 de región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 92, 98, 104, 110, 116, 122, 128, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182 y 188, y modificaciones conservadoras de las mismas; en donde el dominio extracelular de unión a antígeno se une específicamente a un polipéptido BCMA (por ejemplo, un polipéptido BCMA humano).

Un dominio extracelular de unión a antígeno que es un scFv humano, puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72 y se une específicamente a un polipéptido BCMA (por ejemplo, un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:71 o fragmentos de la misma), que se designa como scFv ET140-192 (también denominado "scFv ET140-42").

Un dominio extracelular de unión a antígeno que es un scFv humano puede comprender una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:1 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:2, opcionalmente con (iii) una secuencia enlazadora, por ejemplo, un péptido enlazador, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas modalidades, el enlazador comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:69. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser una proteína de fusión scFv-Fc humana o una IgG humana de longitud completa con regiones o CDR de V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub> seleccionadas de la Tabla 1. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>H</sub> que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 1, como se muestra en la Tabla 1. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:1, como se muestra en la Tabla 1. En ciertas modalidades, el dominio extracelular de unión a antígeno comprende una V<sub>L</sub> que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:2, como se muestra en la Tabla 1. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:2, como se muestra en la Tabla 1. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:1 y una V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en

la SEQ ID NO:2, como se muestra en la Tabla 1. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:89 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:90 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:91 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 1. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 92 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:93 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:94 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 1. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:89 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:90 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR3 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:91 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR1 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 92 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:93 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:94 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 1. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:89, una CDR2 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 90, una CDR3 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:91, una CDR1 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:92, una CDR2 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:93, y una CDR3 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:94.

Tabla 1

Antígeno	Un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:71		
CDR	1	2	3
V <sub>H</sub>	VSSNSAAWN [SEQ ID NO:89]	YRSKWYN [SEQ ID NO: 90]	ARQGYSYYGYSDV [SEQ ID NO:91]
V <sub>L</sub>	SSNIGHND [SEQ ID NO: 92]	FDD [SEQ ID NO:93]	AAWDGSLNAFV [SEQ ID NO:94]
V <sub>H</sub> completa	QVQLQQSGPGLVKPSQTLTSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRG LEWLGRYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDT SKNQFSLQLNSVTP EDTAVYYCARQGYSDVWVGQGLTVTVSS [SEQ ID NO: 1]		
ADN	Caggtacagctgcagcagtcaggtccaggactggtgaagcctcgcagaccctcactcacctgtgcc atctccggggacagtgctctagcaacagtgctgctggaactggatcaggcagtcctccatcgagaggcc ttgagtgctggaaggacatactacaggtccaagtggtataatgattatgcagtatctgtgaaagtcga ataaccatcaaccagacacatcaagaaccagttctcctgcagctgaactctgtgactcccaggagaca cgctgtgtattactgtgcgcggcagggttactctactacggttactctgatgtttggggtcaaggctactt ggtgaccgtctctca [SEQ ID NO:3]		
V <sub>L</sub> completa	QSVLTQPPSVSVAPRQRVTISCSGSSSNIGHNDVSWYQHLPKAPR LLIYFDDLLPSGVSDRFSASKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAW DGSLNAFVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO:2]		
ADN	Cagctctgtgctgactcagccaccctcgggtctgtagccccaggcagagggtcaccatctcgtgtctg gaagcagctccaacatcggacataatgatgtaagctggtaccagcatctcccaggaaggctcccagac tctcatctatttgatgacctgctcgcgtcaggggtctctgaccgattctctg cctccaagctctggcacctca gcctcctggccatcagtggtcagctgaggatgagctgattattactgtgcagcatggggtggca gcctgaatgccttctcggaaactgggaccaaggctcaccgtcctaggt [SEQ ID NO:4]		
scFv	QSVLTQPPSVSVAPRQRVTISCSGSSSNIGHNDVSWYQHLPKAPR LLIYFDDLLPSGVSDRFSASKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAW DGSLNAFVFGTGTKVTVLGSRRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQL QQSGPGLVKPSQTLTSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWL GRYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTA VYYCARQGYSDVWVGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:72]		

Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser un scFv humano, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:73 y se une específicamente a un polipéptido BCMA (por ejemplo, un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:71 o fragmentos de la misma), que se designa como scFv ET140-197 (también denominado "scFv ET140-47").

Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser un scFv humano, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:5 y una región

variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:6, opcionalmente con (iii) una secuencia enlazadora, por ejemplo, un péptido enlazador, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. Un enlazador puede comprender aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:69. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser una proteína de fusión scFv-Fc humana o una IgG humana de longitud completa con regiones o CDR de V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub> seleccionadas de la Tabla 2. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>H</sub> que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:5, como se muestra en la Tabla 2. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:5, como se muestra en la Tabla 2. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>L</sub> que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:6, como se muestra en la Tabla 2. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:6, como se muestra en la Tabla 2. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:5 y una V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:6, como se muestra en la Tabla 2. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 95 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:96 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:97 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 2. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 98 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:99 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 100 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 2. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 95 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 96 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR3 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 97 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR1 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 98 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:99 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 100 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 2. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:95, una CDR2 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:96, una CDR3 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:97, una CDR1 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:98, una CDR2 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:99, y una CDR3 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 100.

Tabla 2

Antígeno	Un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:71		
CDR	1	2	3
V <sub>H</sub>	VSSNSAAWN [SEQ ID NO:95]	YRSKWYN [SEQ ID NO:96]	ARYGFSGSRFYDT [SEQ ID NO:97]
V <sub>L</sub>	SSNIGNNA [SEQ ID NO:98]	FDD [SEQ ID NO: 99]	AAWDDSLNGYV [SEQ ID NO: 100]
V <sub>H</sub> completa	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSR GLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSV TPEDTAVYYCARYGFSGSRFYDTWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:5]		
ADN	Caggtagcagctgcagcagtcaggtccaggactggtgaagccctcgcagaccctcactcacctgtgc catctccggggacagtgctctagcaacagtgctgctggaactggatcaggcagtcaccatcgagagg ccttgagtgctgggaaggacatactacaggtccaagtggtataatgattatgcagtatctgtgaaaagtc gaataaccatcaaccagacacatccaagaaccagttctccctgcagctgaactctgtactcccgagg acacggctgtgtattactgtgcgcgctacggttctctggttctcgttctactgatactggggtcaaggtac tctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:7]		
V <sub>L</sub> completa	QPVLTPPPSVSEAPRQRVTISCSGSSSNIGNNAVNWYQQLPGKAP KLLIYFDDLLSSGVSDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAA WDDSLNGYVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO:6]		
ADN	Cagcctgtgctgactcagccaccctcggtgtctgaagccccaggcagagggtcaccatctctgttct ggaagcagctccaacatcggaataatgctgtaaacgtgtaccagcagctccaggaaaggctcccaa actcctcatctattttagatgctgctgctcctcaggggtctctgaccgattctggtcacaagctggcacct		

	cagcctccctggccatcagtgggctccagtctgaagatgaggtctgattactgtgcagcatgggatga cagcctgaatgggtatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO:8]
scFv	QPVLTPPPSVSEAPRQRVTISCSGSSSNIGNNAVNWYQQLPGKAP KLLIYFDDLSSGVSDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAA WDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQ VQLQQSGPGLVKPSQTLTLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRG LEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTP EDTAVYYCARYGFSGRFYDTWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:73]

5  
10 Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser un scFv humano, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:74 y se une específicamente a un polipéptido BCMA (por ejemplo, un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:71 o fragmentos de la misma), que se designa como scFv ET140-180 (también denominado "scFv ET140-30").

15 Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser un scFv humano, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:9 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 10, opcionalmente con (iii) una secuencia enlazadora, por ejemplo, un péptido enlazador, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas modalidades, el enlazador comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:69. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser una proteína de fusión scFv-Fc humana o una IgG humana de longitud completa con regiones o CDR de V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub> seleccionadas de la Tabla 3. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>H</sub> que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:9, como se muestra en la Tabla 3. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:9, como se muestra en la Tabla 3. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>L</sub> que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 10, como se muestra en la Tabla 3. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 10, como se muestra en la Tabla 3. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:9 y una V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 10, como se muestra en la Tabla 3. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 101 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 102 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 103 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 3. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 104 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 105 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 106 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 3. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 101 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 102 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR3 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 103 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR1 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 104 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 105 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 106 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 3. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 101, una CDR2 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 102, una CDR3 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 103, una CDR1 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 104, una CDR2 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 105, y una CDR3 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 106.

60 Tabla 3

Antígeno	Un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:71		
CDR	1	2	3
V <sub>H</sub>	GGTFSSYA [SEQ ID NO:101]	IIPILGIA [SEQ ID NO: 102]	ARSGYSKIVSYMD Y [SEQ ID NO: 103]





aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 110 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:111 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 112 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 4. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 107, una CDR2 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 108, una CDR3 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 109, una CDR1 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 110, una CDR2 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:111, y una CDR3 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 112.

Tabla 4

Antígeno	Un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:71		
CDR	1	2	3
V <sub>H</sub>	GYTFTSY [SEQ ID NO: 107]	INPSGGST [SEQ ID NO: 108]	ARSQWGGVLDY [SEQ ID NO: 109]
V <sub>L</sub>	SSNIGARYD [SEQ ID NO: 110]	GNN [SEQ ID NO: 111]	QSYDSSLSASV [SEQ ID NO: 112]
V <sub>H</sub> completa	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHWVRQAPGQ GLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARSQWGGVLDYWGQGLTLTVSS [SEQ ID NO: 13]		
ADN	Gaggtccagctggtacagctctgggctgaggtgaagaagcctgggctcagtgaggttctctgcaaggcatctggatacacctcaccagctactatgactgggtgcgacaggccctggacaaggccttgagtggtatgggaataatacaaccctagtggtgtagcacaagctacgcacagaagttccaggccagagtcaccatgaccagggacacgtccacgagcacagctctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacagccgctgtattactgtgcgctctcagtggggtggtgttctggattactgggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO: 15]		
V <sub>L</sub> completa	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGARYDVQWYQQLPGTAPKLLIFGNRRPSPGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSASVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO: 14]		
ADN	Cagctctgctgacgcagcccccctcagctctggggccccagggcagagggtcaccatctctgagtgaggagcagctccaacatcggggcagcttatgatgttcagtggtaccagcagctccaggaacagccccaaactcctcatcttggtaacaacaatcggccctcaggggtcctgaccgattctctggctccaagctggtcagctcagcctccctggccatcactgggctccaggctgaggatgaggctgattattactgacctctatgacagcagcctgagtgcttgggtgctggcggaggggaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO: 16]		
scFv	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGARYDVQWYQQLPGTAPKLLIFGNRRPSPGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSASVFGGGTKLTVLGSRRGGGGGGGGGGGGGGGGGGSLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSQWGGVLDYWGQGLTLTVSS [SEQ ID NO:75]		

Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser un scFv humano, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:76 y se une específicamente a un polipéptido BCMA (por ejemplo, un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:71 o fragmentos de la misma), que se designa como scFv ET140-157 (también denominado "scFv ET 140-7").

Una descripción del dominio extracelular de unión a antígeno puede ser un scFv humano, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 17 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 18, opcionalmente con (iii) una secuencia enlazadora, por ejemplo un péptido enlazador, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. Un enlazador puede comprender aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:69. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser una proteína de fusión scFv-Fc humana o una IgG humana de longitud completa con regiones o CDR de V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub> seleccionadas de la Tabla 5. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>H</sub> que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 17, como se muestra en la Tabla 5. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 17, como se muestra en la Tabla 5. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>L</sub> que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 18, como se muestra en la Tabla 5. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 18, como se muestra en la



Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser un scFv humano, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:21 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:22, opcionalmente con (iii) una secuencia enlazadora, por ejemplo, un péptido enlazador, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. Un enlazador puede comprender aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:69. Un dominio extracelular de unión a antígeno es una proteína de fusión scFv-Fc humana o IgG humana de longitud completa con regiones o CDR de VH y VL seleccionadas de la Tabla 6. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:21, como se muestra en la Tabla 6. Un dominio extracelular de unión a antígeno comprende una VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:21, como se muestra en la Tabla 6. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:22, como se muestra en la Tabla 6. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:22, como se muestra en la Tabla 6. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 21 y una VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:22, como se muestra en la Tabla 6. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 119 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 120 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 121 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 6. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 122 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 123 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 124 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 6. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 119 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 120 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 121 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 122 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 123 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 124 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 6. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 119, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 120, una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 121, una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 122, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 123, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 124.

Tabla 6

Antígeno	Un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:71		
CDR	1	2	3
V <sub>H</sub>	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 119]	IIPILGIA [SEQ ID NO: 120]	ARGGYSHDMWS ED [SEQ ID NO: 121]
V <sub>L</sub>	SSNIGSNS [SEQ ID NO: 122]	SNN [SEQ ID NO: 123]	ATWDDNLNVHYV [SEQ ID NO: 124]
V <sub>H</sub> completa	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV/SCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGL EWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCARGGYSHDMWSEDWGQGLTIVTSS [SEQ ID NO:21]		
ADN	Caggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctggctcctcggtgaaggtctctgcaag gctctggaggcacctcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggcttgagt ggatgggaaggatcatcctatccttggtatagcaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgatt accgcgacaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacagggcctg gtattactgtgcgcggtggttactactctcatgacatggtctgaagattggggtcaaggtactctggtg accgtctctca [SEQ ID NO:23]		
V <sub>L</sub> completa	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNIGSNSVNWYRQLPGAAPKL LIYSNNQRPPGVPVRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEATYYCATWD DNLNVHYVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO:22]		

ADN	Ctgcctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctg gacgcagttccaacatcgggagtaattctgtaactggatcgacaactcccaggagcggcccccaactc ctcatctatagtaataatcagcggccccagggtccctgtgcgattctctggctccaagtctggcacctca gctccctggccatcagtgggctccagctgaagatgaggccacttactgtgcaacatgggatgacaa tctgaatgttcactatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctagggt [SEQ ID NO:24]
scFv	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNIGSNVNWYRQLPGAAPKL LIYSNNQRPPGVPVRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEATYYCATWD DNLNVHYVFGTGTKVTVLGSRRGGGGSGGGGSSGGGSLEMAQVQ LVQSGAEVKKPGS S VKVSKASGGTFSSYAIWVRQAPGQGLEW MGRILPILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARGGYYSHDMWSEDWGQGLTIVTSS [SEQ ID NO:77]

5

10

15

Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser un scFv humano, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 78 y se une específicamente a un polipéptido BCMA (por ejemplo, un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:71 o fragmentos de la misma), que se designa como scFv ET140-201 (también denominado "scFv ET 140-51").

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser un scFv humano, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:26, opcionalmente con (iii) una secuencia enlazadora, por ejemplo, un péptido enlazador, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. Un enlazador puede comprender aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:69. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser una proteína de fusión scFv-Fc humana o una IgG humana de longitud completa con regiones o CDR de VH y VL seleccionadas de la Tabla 7. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:25, como se muestra en la Tabla 7. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:25, como se muestra en la Tabla 7. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:26, como se muestra en la Tabla 7. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:26, como se muestra en la Tabla 7. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:25 y una VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:26, como se muestra en la Tabla 7. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 125 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 126 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 127 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 7. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 128 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 129 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 130 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 7. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 125 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 126 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 127 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 128 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 129 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 130 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 7. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 125, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 126, una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 127, una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 128, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 129, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 130.

65

Tabla 7

Antígeno	Un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:71		
CDR	1	2	3
V <sub>H</sub>	GGISISNSNW [SEQ ID NO: 125]	IYHSGST [SEQ ID NO: 126]	ARRDNWKTPTTKID GFDI [SEQ ID NO: 127]
V <sub>L</sub>	SGYSNYK [SEQ ID NO: 128]	VGTGGIVG [SEQ ID NO: 129]	GADHGSGSNFVYV La SEQ ID NO: 130]
V <sub>H</sub> completa	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCGVSGGISISNSNWWSWRQPPGKG LEWIGEIYHSGSTKYNPSLRVTVISVDKSKNQFSLKLSVTAADT AVYYCARRDNWKTPTTKIDGFDIWGQGMVTVSS [SEQ ID NO:25]		
ADN	Caggtgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagccttcggggaccctgtccctca cctgcg gtgtctctggtggctccatcagcaatagtaactggtggagttgggtcgcgccccgggaaggggc tggagtgattggggaatctatcatagttgggagcaccagtagcaaccctgcctcaggagtcgagtcac catatcagtagacaagtccaagaaccagttccctaaaattgagctctgtgaccgcccgggacacggcc gtatattactgtgagagcagagataactggaagacccccactaccaaaaattgatggtttgatctggggc caagggacaatggtcaccgtctctca [SEQ ID NO:27]		
V <sub>L</sub> completa	QPVLTPPPSASASLGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGPR FVMRVGTGGIVGSKGDGIPDRFSVLGSLNRYLTIKNIQEEDEGDY HCGADHGSGSNFVYVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO:26]		
ADN	Cagcctgtgctgactcagccacctctgcatcagcctccctgggagcctcgggtcacactcacctgcaccc tgagcagcggtacagtaattataaagtggactggtagcagcagagaccaggaagggccccgggttg tgatcgagtgggcactggtgggattggtggatccaaggggtaggcatccctgactcctcagctctg ggctcaggcctgaatcggtaccctgacctcaagaacatccaggaagaagatgagggtagctactgt ggggcagacctggcagtgaggagcaactcgtgtatgtctcggaaactgggaccaaggtcaccgtccta ggt [SEQ ID NO:28]		
scFv	QPVLTPPPSASASLGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGPR FVMRVGTGGIVGSKGDGIPDRFSVLGSLNRYLTIKNIQEEDEGDY HCGADHGSGSNFVYVFGTGTKVTVLGSRRGGGGSGGGGSGGGGSL EMAQVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCGVSGGISISNSNWWSWRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTKYNPSLRVTVISVDKSKNQFSLKLSVTA ADTAVYYCARRDNWKTPTTKIDGFDIWGQGMVTVSS [SEQ ID NO:78]		

Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser un scFv humano, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:79 y se une específicamente a un polipéptido BCMA (por ejemplo, un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:71 o fragmentos de la misma), que se designa como scFv ET140-167 (también denominado "scFv ET140-17").

Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser un scFv humano, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:29 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:30, opcionalmente con (iii) una secuencia enlazadora, por ejemplo, un péptido enlazador, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. Un enlazador puede comprender aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:69. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser una proteína de fusión scFv-Fc humana o una IgG humana de longitud completa con regiones o CDR de V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub> seleccionadas de la Tabla 8. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>H</sub> que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:29, como se muestra en la Tabla 8. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:29, como se muestra en la Tabla 8. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>L</sub> que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:30, como se muestra en la Tabla 8. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:30, como se muestra en la Tabla 8. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:29 y una V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:30, como se muestra en la Tabla 8. Un anti-BCMA puede comprender una CDR1 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 131 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 132 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 133 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 8. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 134 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de V<sub>L</sub>







EMAEVQLVESGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTGYMHWRQA PGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCARSSYHLYGYDSWGQGLVTVSS [SEQ ID NO:80]
---

5 Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser un scFv humano, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:81 y se une específicamente a un polipéptido BCMA (por ejemplo, un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:71 o fragmentos de la misma), que se designa como scFv ET140-207 (también denominado "scFv ET140-57").

10 Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser un scFv humano, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:37 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:38, opcionalmente con (iii) una secuencia enlazadora, por ejemplo, un péptido enlazador, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. Un enlazador puede comprender aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:98. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser una proteína de fusión scFv-Fc humana o una IgG humana de longitud completa con regiones o CDR de VH y VL seleccionadas de la Tabla 10. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:37, como se muestra en la Tabla 10. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:37, como se muestra en la Tabla 10. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VL que comprende aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:38, como se muestra en la Tabla 10. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:38, como se muestra en la Tabla 10. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:37 y una VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:38, como se muestra en la Tabla 10. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 143 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 144 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 145 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 10. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 146 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 147 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 148 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 10. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 143 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 144 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 145 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 146 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 147 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 148 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 10. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 143, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 144, una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 145, una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 146, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 147, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 148.

55 Tabla 10

Antígeno	Un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:71		
CDR	1	2	3
V <sub>H</sub>	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 143]	HPIFSTA [SEQ ID NO: 144]	ARQPWTWYSPYD Q [SEQ ID NO: 145]
V <sub>L</sub>	SGYSNYK [SEQ ID NO: 146]	VDTGGIVG [SEQ ID NO: 147]	GADHGSNSNFVW V [SEQ ID NO: 148]
V <sub>H</sub> completa	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWWRQAPGQG LEWMGGIIPFSTANYAQKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSD DTAVYYCARQPWTWYSPYDQWGQGLVTVSS [SEQ ID NO:37]		

65

ADN	Caggtgcagctggctcagctctggggctgaggtaagaagcctggctcctcggtgaaggctctctgcaa ggcttctggaggcacctcagcagctatgctatcagctgggtgcgacagggcccctggacaagggtga gtggatggaggatcatccctatcttagtacagcaactacgcacagaagttccagggcagagtcacc atgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgaggagcctgagatctgacgacagggc cggttattactgtgcgcccagcggctggacttggtactctccgtacgatcagtggggtcaaggctctgg tgaccgtctcctca [SEQ ID NO:39]
V <sub>L</sub> completa	QPVLTPPPSASASLGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGPR FLMRVDTGGIVGSKGDGIPDRFSVSGSGLNRYLTIKNIQEEDESDY HCGADHGSGSNFVWVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:38]
ADN	Cagcctgtgctgactcagccaccttctgcatcagcctccctgggagcctcggtcacactcacctgcaccc tgagcagcggctacagtaattataaagtggactggtatcaacagagaccaggaagggccccgggttct gatgagtagacaccgggtggattgtggatccaaggggatggcatccctgatcgcttctcagctctg ggctcaggtctgaatcggtaccctgacatcaagaacattcaggaagaggatgagagtgactaccactgtg ggcagaccatggcagtgaggcaactcgtgtgggtgttcggcggaggaccaagctgaccgtccta ggt [SEQ ID NO:40]
scFv	QPVLTPPPSASASLGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGPR FLMRVDTGGIVGSKGDGIPDRFSVSGSGLNRYLTIKNIQEEDESDY HCGADHGSGSNFVWVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGS LEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAIWVRQA PGQGLEWMGGIPIFSTANYAQKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRS LRSDDAVYYCARQPWTWYSPYDQWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:81]

Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser un scFv humano, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:82 y se une específicamente a un polipéptido BCMA (por ejemplo, un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:71 o fragmentos de la misma), que se designa como scFv ET140-165 (también denominado "scFv ET140-15").

Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser un scFv humano, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:41 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:42, opcionalmente con (iii) una secuencia enlazadora, por ejemplo, un péptido enlazador, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. Un enlazador puede comprender aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:69. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser una proteína de fusión scFv-Fc humana o una IgG humana de longitud completa con regiones o CDR de V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub> seleccionadas de la Tabla 11. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>H</sub> que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:41, como se muestra en la Tabla 11. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:41, como se muestra en la Tabla 11. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>L</sub> que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:42, como se muestra en la Tabla 11. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:42, como se muestra en la Tabla 11. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:41 y una V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:42, como se muestra en la Tabla 11. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 149 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 150 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 151 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 11. Un dominio extracelular de unión a antígeno comprende una CDR1 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 152 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 153 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 154 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 11. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 147 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 150 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR3 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 151 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR1 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 152 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 153 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 154 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 11. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que

tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 149, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 150, una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 151, una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 152, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 153, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 154.

Tabla 11

Antígeno	Un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:71		
CDR	1	2	3
V <sub>H</sub>	GFTFSTYA [SEQ ID NO: 149]	ITPGGDRT [SEQ ID NO: 150]	ARYYGYMIDM [SEQ ID NO: 151]
V <sub>L</sub>	QSLHNSNGYNY [SEQ ID NO: 152]	LGS [SEQ ID NO: 153]	MQALQTPLT [SEQ ID NO: 154]
V <sub>H</sub> completa	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMTWVRQAPGKGL EWWSAITPGGDRTYYADSVKGRFTISRDNRSRNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARYYGYMIDMWGQGLTQTVSS [SEQ IDNO:41]		
ADN	Gaggtgcagctggtggagactggggaggcctgtacagcctgggggtcctgagactctcctgtgct gcctctggattcaccttagcacctatgcatgacctgggtccgccaggtccaggaagggctggagt gggctcagctattactcctggtggtgatcgacatactacgcagactcctgaaggccgtttcactatctc cagagacaattccaggaacacgcgtgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtatat tactgtgcgctactacggttacatgatcgatgtgggtcaaggtaactctgtgacccgtctcctca [SEQIDNO:43]		
V <sub>L</sub> completa	DVVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPG QSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC MQALQTPLTFGGGTKVEIKR [SEQ ID NO:42]		
ADN	Gatgtgtgatgactcagctcctcctcctgcccgtcaccctggagagccggcctccatctcctgcag gtctagtcagagcctcctgcatagtaattggatacaactattggattgtacctgcagaagccagggcagtc tccacagctcctgatctatttgggttctaactcgggctccgggtccctgacaggtcagtgccagtgatca ggcacagatttactagaaatcagcagagtgaggctgaggatgttgggtttattactgcatgcaagct ctcaaaactcctctcactttcggcggaggaccagggtggaatcaaacgt [SEQ ID NO:44]		
scFv	DVVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPG QSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC MQALQTPLTFGGGTKVEIKRSRGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SLEMAEVQL VETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMTWVRQAPGKGLEWW SAITPGGDRTYYADSVKGRFTISRDNRSRNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARYYGYMIDMWGQGLTQTVSS [SEQ ID NO:82]		

Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser un scFv humano, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:83 y se une específicamente a un polipéptido BCMA (por ejemplo, un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:71 o fragmentos de la misma), que se designa como scFv ET140-188 (también denominado "scFv ET 140-3 8").

Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser un scFv humano, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:45 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:46, opcionalmente con (iii) una secuencia enlazadora, por ejemplo, un péptido enlazador, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. Un enlazador puede comprender aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:69. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser una proteína de fusión scFv-Fc humana o una IgG humana de longitud completa con regiones o CDR de VH y VL seleccionadas de la Tabla 12. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:45, como se muestra en la Tabla 12. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:45, como se muestra en la Tabla 12. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:46, como se muestra en la Tabla 12. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:46, como se muestra en la Tabla 12. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:45 y una VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:46, como se muestra en la Tabla 12. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 155 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia

expuesta en la SEQ ID NO: 156 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 157 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 12. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 158 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 159 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 160 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 12. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 155 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 156 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 157 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 158 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 159 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 160 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 12. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 155, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 156, una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 157, una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 158, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 159, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 160.

Tabla 12

Antígeno	Un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:71		
CDR	1	2	3
V <sub>H</sub>	GYTFTGYY [SEQ ID NO: 155]	INPNSGGT [SEQ ID NO: 156]	ARSQWGGTYDY [SEQ ID NO: 157]
V <sub>L</sub>	SSNIGSNT [SEQ ID NO: 158]	SNN [SEQ ID NO: 159]	AAWDDSLNGWV [SEQ ID NO: 160]
V <sub>H</sub> completa	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTGYYVHWLRQAPGQ GLEWWMGWINPNSGGTNNNAQEFQGRITMTRDTSINTAYMELSRLRS DDTAVYYCARSQWGGTYDYWGQGLTVVSS [SEQ ID NO:45]		
ADN	Cagatgcagctggtgcagctctgggctgagggaagaagcctgggctcagtaaggtctcctgcaag gctctggatacaccttcacggctattatgtactggtgacagggcccctggacaagggctgagtggt atgggtggatcaaccctaacagtgccgcaacaacaatgcacaggagttcaaggcaggatcaccatga ccaggacacgtccatcaacacagcctacatggagctgagcaggctgagatctgacgacacggcctgtt attactgtcgcgctctcagtggggtggtactactcgattactgggtcaaggtactctggtgacgctctcctca [SEQ ID NO:47]		
V <sub>L</sub> completa	SYVLTQPPSASGTPGQRVTISCGSSSNIGSNTVNWYQQVPGTAPKL LIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGASASLAISWLQSEDEADYCAAWD DSLNGWVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:46]		
ADN	Tcctatgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggaggggtcaccatctctgttctgg aagcagctccaacatcggagtaatactgtaactggtaccagcaggctccaggaacggcccccaactc ctcatctatagtaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctcagcgcgctca gcctccctggccatcagttgctccagctcaggatgaggctgattactgtgagcagcagtgatggatgacagc ctgaatggtgggtgttcggcggaggaccagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:48]		
scFv	SYVLTQPPSASGTPGQRVTISCGSSSNIGSNTVNWYQQVPGTAPKL LIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGASASLAISWLQSEDEADYCAAWD DSLNGWVFGGGTKLTVLGSRRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQMQL VQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTGYYVHWLRQAPGQGLEW MGWINPNSGGTNNNAQEFQGRITMTRDTSINTAYMELSRLRSDDTA VYYCARSQWGGTYDYWGQGLTVVSS [SEQ IDNO:83]		

Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser un scFv humano, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:84 y se une específicamente a un polipéptido BCMA (por ejemplo, un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:71 o fragmentos de la misma), que se designa como scFv ET140-196 (también denominado "scFv ET 140-46").

Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser un scFv humano, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:49 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:50, opcionalmente con (iii) una secuencia enlazadora, por ejemplo, un péptido enlazador, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. Un enlazador puede comprender aminoácidos que tienen la

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40

secuencia expuesta en la SEQ ID NO:69. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser una proteína de fusión scFv-Fc humana o una IgG humana de longitud completa con regiones o CDR de VH y VL seleccionadas de la Tabla 13. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:49, como se muestra en la Tabla 13. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:49, como se muestra en la Tabla 13. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:50, como se muestra en la Tabla 13. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:50, como se muestra en la Tabla 13. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:49 y una VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:50, como se muestra en la Tabla 13. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 161 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 162 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 163 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 13. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 164 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 165 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 166 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 13. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 161 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 162 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 163 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 164 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 165 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 166 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 13. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 161, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 162, una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 163, una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 164, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 165, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 166.

Tabla 13

Antígeno	Un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:71		
CDR	1	2	3
V <sub>H</sub>	GYDFTTYW [SEQ ID NO: 161]	IYPGDSDT [SEQ ID NO: 162]	ARMWTFSDG [SEQ ID NO: 163]
V <sub>L</sub>	SSNIGSYT [SEQ ID NO: 164]	SNN [SEQ ID NO:165]	AAWDDSLNGYV [SEQ ID NO: 166]
V <sub>H</sub> completa	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYDFTTYWIGWWRQMPGKG LEWMMGIIYPGDSDFRYSVSRGRVTISADKSINTAYLQWSSLEASD TAMYYCARMWTFSDGQGWGGLVTVSS [SEQ ID NO:49]		
ADN	gaggtgcagctggtgactgagcagagtgaaaaagccggggagctctgaagatctctgtaa gggttctggatgactttaccactactggatcggtgggtgcgccagatgccgggaaggccctgga gtggatgggatcatctatctggtgactctgataccagatacagcccgtccgaggccgggtcacc atctcagccgacaagtcacacacccgctatttcagtgaggtagcctggaggcctccgacaccgca atgtattactgtgcgcatggtgacttctcaggatggtggggcaaggtaactctggtgaccgtctct ca [SEQ ID NO:51]		
V <sub>L</sub> completa	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNISSYTVSWYQQLPGTAPK FLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAW DDLSLNGYVFGTKVTVLG [SEQ IDNO:50]		
ADN	Caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctggaccggggcagagggtcaccatctctgttct ggaagcagctccaacatcgaagtatactgtaagctggtaccagcaactcccaggaaagcccccacaa ttctcatctatttaataatcagcggccctcaggggtcctgaccgattctctggtccaagtctggcacct cagcctccctggccatcagtggtcctcagctgaggatgaggctgattattactgtgctgcatgggatgac agcctgaatggttatgcttcggaaactgggaccaaggtcaccgtccttaggt [SEQ ID NO:52]		

45  
50  
55  
60  
65

scFv	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSYTVSWYQQLPGTAPK FLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEADYYCAAW DDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQL VQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYDFTTYWIGWVRQMPGKGLEW MGIYPGDSSTRYSPSVRGRVTISADKSINTAYLQWSSLEASDTAM YYCARMWTF SQDGGWGQGLVTVSS [SEQ ID NO:84]
------	--

En ciertas modalidades, el dominio extracelular de unión a antígeno es un scFv humano, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:85 y se une específicamente a un polipéptido BCMA (por ejemplo, un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:71 o fragmentos de la misma), que se denomina scFv ET140-204 (también denominado "scFv ET140-54").

El dominio extracelular de unión a antígeno de la invención es un scFv humano, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:53 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:54, opcionalmente con (iii) una secuencia enlazadora, por ejemplo, un péptido enlazador, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas modalidades, el enlazador comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:69. En ciertas modalidades, el dominio extracelular de unión a antígeno es una proteína de fusión scFv-Fc humana o IgG humana de longitud completa con regiones o CDR de VH y VL seleccionadas de la Tabla 14. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:53, como se muestra en la Tabla 14. El dominio extracelular de unión a antígeno de la invención comprende una VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:53, como se muestra en la Tabla 14. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:54, como se muestra en la Tabla 14. El dominio extracelular de unión a antígeno de la invención comprende una VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:54, como se muestra en la Tabla 14. El dominio extracelular de unión a antígeno comprende una VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:53 y una VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:54, como se muestra en la Tabla 14. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 167 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 168 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 169 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 14. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 170 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 171 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 172 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 14. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 167 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 168 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 169 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 170 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 171 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 172 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 14. El dominio extracelular de unión a antígeno de la invención comprende una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 167, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 168, una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 169, una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 170, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 171, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 172.

Tabla 14

Antígeno	Un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:71		
CDR	1	2	3
V <sub>H</sub>	GYTFIDYY [SEQ ID NO: 167]	INPNSGGT [SEQ ID NO: 168]	ARSQRDGYMDY [SEQ ID NO: 169]
V <sub>L</sub>	ISCTGTSSD [SEQ ID NO: 170]	EDS [SEQ ID NO: 171]	SSNTRSSTLV [SEQ ID NO: 172]

V <sub>H</sub> completa	EVQLVQSGAEMKPKGASLKLSCASGYTFIDYYVYWMRQAPGQ GLESMGWNPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSLRLS DDTAMYCARSDRGYMDYWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:53]
ADN	Gaagtgcagctggtgcagctggggctgagatgaagaagcctggggcctcactgaagctctcctgcaa ggcttctggatacacctcatcgactactatgtatactggatgacgacagggcccctggacaaggctgagt ccatgggatgatcaaccctaacagtggtggcacaactatgcacagaagtttcagggcaggggtcacca tgaccagggacacgtccatcagcacagcctacatggagctgagcagggctgagatctgacgacaccgcc atgtattactgtgcgctcccagcgtgacggttacatggattactggggtaaggtaactctggtgaccgt ctctca [SEQ ID NO:55]
V <sub>L</sub> completa	QSALTQPASVSASPGQSIASCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLMIIYE DSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSNTRSST LVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:54]
ADN	Caatctgccctgactcagcctcctcctgctcgtcctcctggacagctcagatcgcctctcctgactgg aaccagcagtgacgtggttgatcaacagcaccagggcaaagccccaaactcatgattatgagga cagtaagcggcctcaggggtttctaatcgtctcctgctccaagctggcaacacggcctcctgacc atctctggctccaggctgaggacgagctgattactcagctcctcaatacaagaagcagcacttggt gttcggcggaggaccagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:56]
scFv	QSALTQPASVSASPGQSIASCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLMIIYE DSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSNTRSST LVFGGGTKLTVLGSRRGGGGSGGGGSSLEMAEVQLVQSGAE MKKPKGASLKLSCASGYTFIDYYVYWMRQAPGQGLESMGWNP NSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSLRLSDDTAMYCA RSQRDGYMDYWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:85]

25 Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser un scFv humano, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:86 y se une específicamente a un polipéptido BCMA (por ejemplo, un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:71 o fragmentos de la misma), que se designa como scFv ET140-190 (también denominado "scFv ET140-40").

30 Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser un scFv humano, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:57 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:58, opcionalmente con (iii) una secuencia enlazadora, por ejemplo, un péptido enlazador, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. Un enlazador puede comprender aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:69. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser una proteína de fusión scFv-Fc humana o una IgG humana de longitud completa con regiones o CDR de V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub> seleccionadas de la Tabla 15. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>H</sub> que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:57, como se muestra en la Tabla 15. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:57, como se muestra en la Tabla 15. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>L</sub> que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:58, como se muestra en la Tabla 15. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:58, como se muestra en la Tabla 15. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:57 y una V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:58, como se muestra en la Tabla 15. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 173 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 174 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 175 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 15. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 176 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 177 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 178 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 15. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 173 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 174 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR3 de V<sub>H</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 175 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR1 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 176 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de V<sub>L</sub> que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 177 o

modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 178 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 15. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 173, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 174, una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 175, una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 176, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 177, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 178.

Tabla 15

Antígeno	Un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:71		
CDR	1	2	3
V <sub>H</sub>	GYTFTDYY [SEQ ID NO: 173]	INPNSGGT [SEQ ID NO: 174]	ARSPYSGVLDK [SEQ ID NO: 175]
V <sub>L</sub>	SSNIGAGFD [SEQ ID NO: 176]	GNS [SEQ ID NO: 177]	QSYDSSLGGYV [SEQ ID NO: 178]
V <sub>H</sub> completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWRQAPGQ RLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQDRITVTRDTSSNTGYMELTRLRS DDTAVYYCARSPYSGVLDKVGQGLTIVTSS [SEQ ID NO:57]		
ADN	Caggtccagctggtacagctctgggctgaggtgaagaagcctgggctcagtgaaagctctcctgcaag gctctggatacaccttcacgactactatagcactgggtgacagggcccctggacaacggctgagtg gatggatggatcaaccctaacagtggtggcacaactatgcacagaagttcaggacaggtaccggg accaggacacctccagcaacacagggctacatggagctgaccaggctgagatctgacgacacggccgt gtattactgtgctgctctccgtactctggttctggataaatggggtcaaggtactctggtgacctctct ca [SEQ ID NO:59]		
V <sub>L</sub> completa	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAP KLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQS YDSSLGGYVFGTGKVTVLG [SEQ ID NO:58]		
ADN	Cagctctgtctgacgcagcccccctcagtgctggggcccagggcagagggctaccatctctgcaag gggagcagctccaacatcggggcaggtttgatgtacactggtagcagcagctccaggaacagccccc aaactcctcatctatggtaacagcaatcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagctggc acctcagcctccctggccatcactgggctccaggctgaggtgaggtgattactgcccagctcctatgac agcagcctgagtggtatgtctcggaaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO:60]		
scFv	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAP KLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQS YDSSLGGYVFGTGKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQ LVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWRQAPGQRLE WMGWINPNSGGTNYAQKFQDRITVTRDTSSNTGYMELTRLRSD TAVYYCARSPYSGVLDKVGQGLTIVTSS [SEQ ID NO:86]		

Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser un scFv humano, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 87 y se une específicamente a un polipéptido BCMA (por ejemplo, un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71, o fragmentos de la misma), que se designa como scFv ET140-187 (también denominado "scFv ET 140-37").

Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser un scFv humano, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:61 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:62, opcionalmente con (iii) una secuencia enlazadora, por ejemplo, un péptido enlazador, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. Un enlazador puede comprender aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:69. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser una proteína de fusión scFv-Fc humana o una IgG humana de longitud completa con regiones o CDR de VH y VL seleccionadas de la Tabla 16. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:61, como se muestra en la Tabla 16. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:61, como se muestra en la Tabla 16. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:62, como se muestra en la Tabla 16. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:62, como se muestra en la Tabla 16. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:61 y una VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en



la SEQ ID NO:62, como se muestra en la Tabla 16. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 179 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 180 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 181 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 16. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 182 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 183 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 184 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 16. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 179 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 180 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 181 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 182 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 183 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 184 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 16. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 179, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 180, una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 181, una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 182, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 183 y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 184.

Tabla 16

Antígeno	Un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:71		
CDR	1	2	3
V <sub>H</sub>	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 179]	IIPILGTA [SEQ ID NO: 180]	ARSGYGSYRWEDS [SEQ ID NO: 181]
V <sub>L</sub>	SSNIGSNY [SEQ ID NO: 182]	SNN [SEQ ID NO: 183]	AAWDDSLASAYV [SEQ ID NO: 184]
V <sub>H</sub> completa	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV <sub>S</sub> CKASGGTFSSYAISWVRQAPGQG LEWMMGRUPILGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARSGYGSYRWEDSWGQGLT <sub>V</sub> TVSS [SEQ ID NO:61]		
ADN	Caggtgcagctggtgagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgtggaaggtctcctgcaa ggctctgaggcaccctcagcagctatgctatcagctgggtgagcagggccctggacaagggcttga gtggatggaaggatcatccctatccttggtacagcaactacgcacagaagttccagggcagagtcac gattaccgaggacgaatccacgagcagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacgg ccgtgtattactgtgctgctgtgttaccgttctaccgttgggaagattctgggtcaaggtactctgtg gaccgtctcctca [SEQ ID NO:63]		
V <sub>L</sub> completa	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVFWYQQLPGTAPK LLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAW DDSLSASYVFGTGKVT <sub>V</sub> LG [SEQ ID NO:62]		
ADN	Caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttct ggaagcagctccaacatcggaagtaattacgtattctggtaccagcagctcccaggaacggccccaaa ctctcatatagtaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggtccaagctggcacc tcagcctccctggccatcagtggtccgggtccgaggatgaggtgattactgtgagcagctgggatg acagcctgagtgctcttatgttttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO: 64]		
scFv	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVFWYQQLPGTAPK LLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAW DDSLSASYVFGTGKVT <sub>V</sub> LGSRGGGSGGGGSGGGGSGGGGSL <sub>E</sub> MAQVQ LVQSGAEVKKPGSSVKV <sub>S</sub> CKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEW MGR <sub>I</sub> IIPILGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCARSGYGSYRWEDSWGQGLT <sub>V</sub> TVSS [SEQ ID NO:87]		

Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser un scFv humano, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:88 y se une específicamente a un polipéptido BCMA (por ejemplo, un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:71 o fragmentos de la misma), que se designa como scFv ET140-174 (también denominado "scFv ET 140-24").

Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser un scFv humano, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:65 y una región

variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:66, opcionalmente con (iii) una secuencia enlazadora, por ejemplo, un péptido enlazador, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. Un enlazador puede comprender aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:69. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede ser una proteína de fusión scFv-Fc humana o una IgG humana de longitud completa con regiones o CDR de VH y VL seleccionadas de la Tabla 17. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:65, como se muestra en la Tabla 17. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:65, como se muestra en la Tabla 17. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:66, como se muestra en la Tabla 17. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:66, como se muestra en la Tabla 17. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:65 y una VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:66, como se muestra en la Tabla 17. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 185 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 186 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 187 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 17. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 188 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 189 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 190 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 17. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 185 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 186 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 187 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 188 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 189 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 190 o modificaciones conservadoras de la misma, como se muestra en la Tabla 17. Un dominio extracelular de unión a antígeno puede comprender una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 185, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 186, una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 187, una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 188, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 189, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 190.

Tabla 17

45	Antígeno	Un polipéptido BCMA que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:71		
	CDR	1	2	3
	V <sub>H</sub>	GYSFTSYW [SEQ ID NO: 185]	IYPGSDT [SEQ ID NO: 186]	ARYSGSFDN [SEQ ID NO: 187]
50	V <sub>L</sub>	SSNIGSHS [SEQ ID NO: 188]	TNN [SEQ ID NO: 189]	AAWDGSLNGLV [SEQ ID NO: 190]
	V <sub>H</sub> completa	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKG LEWWMGIYPGSDSTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWSSLKASD TAMYYCARYSGSFDN WGQGLTIVSS [SEQ ID NO:65]		
55	ADN	Gaggtgcagctggtgcagctctggagcagaggtgaaaagccggggagctctgaagatctcctgta agggttctggatacagcttaccagctactggatcggtgggtgcgccagatgccgggaaaggcctg gagtggatggggatcatctatcctggtgactctgataccagatacagccgctcctccaaggccagctca ccatctcagctgacaagtcacagcactgcctacctgcagtgaggcagcctgaaggcctcgacacc gccatgtattactgtgcgctactctggtctcttcgataactgggtcaaggactctggtgaccgctcct ca [SEQ ID NO:67]		
60	V <sub>L</sub> completa	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWWYQLPGTAP KLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCA AWDGSLNGLVFGGGTCLTVLG [SEQ ID NO:66]		
65	ADN	Tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatgtctgttct ggaaccagctccaacatcggaagtcactctgtaaacgtgtaccagcagctcccaggaacggccccca		

	actctcatctataactaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagctggca cctcagcctccctggccatcagtgccctcagctgaggatgaggctgattactctgagcagcatggga tggcagcctgaatggctggtattcggcggaggaccagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:68]
scFv	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWWYQLPGTAP KLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCA AWDGSNLNGLVFGGGTKLTVLGSRRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAE VQLVQSGAEVKKPAGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWWRQMPGKGL EWMGIYPGDSDRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCARYSGSFDNWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:88]

Un dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, scFv) que comprende regiones de VH y/o VL que tienen alta (es decir, 80 % o más) homología con las regiones de VH y VL de las secuencias expuestas anteriormente, puede obtenerse mediante mutagénesis (por ejemplo, mutagénesis dirigida al sitio o mediada por PCR), seguida de pruebas del scFv alterado codificado para determinar su función retenida (es decir, la afinidad de unión) mediante el uso de los ensayos de unión descritos en la presente descripción. Una secuencia de VH que tiene al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad puede contener sustituciones (por ejemplo, sustituciones conservadoras para generar modificaciones conservadoras de una secuencia), inserciones o eliminaciones con relación a la secuencia de referencia, pero un dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, scFv) que comprende esa secuencia retiene la capacidad de unirse a un polipéptido BCMA. Una secuencia de VL que tiene al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad puede contener sustituciones (por ejemplo, sustituciones conservadoras), inserciones o eliminaciones con relación a la secuencia de referencia, pero un dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, scFv) que comprende esa secuencia retiene la capacidad de unirse a un polipéptido BCMA. Se puede sustituir, insertar y/o eliminar un total de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 aminoácidos en las secuencias descritas. Por ejemplo, y no a modo de limitación, una secuencia de VH o una secuencia de VL, puede tener hasta aproximadamente uno, hasta aproximadamente dos, hasta aproximadamente tres, hasta aproximadamente cuatro, hasta aproximadamente cinco, hasta aproximadamente seis, hasta aproximadamente siete, hasta aproximadamente ocho, hasta aproximadamente nueve o hasta aproximadamente diez residuos de aminoácidos que están modificados y/o sustituidos. Más abajo se proporcionan ejemplos no limitantes de modificaciones conservadoras. por ejemplo, dentro de la Tabla 18.

Como se usa en la presente descripción, el término "modificaciones de secuencia conservadoras" se refiere a modificaciones de aminoácidos que no afectan o alteran significativamente las características de unión del CAR descrito en el presente documento (por ejemplo, el dominio extracelular de unión a antígeno) que comprende la secuencia de aminoácidos. Tales modificaciones conservadoras incluyen sustituciones, adiciones y eliminaciones de aminoácidos. Se pueden introducir modificaciones en el scFv humano del objeto descrito en el presente documento mediante técnicas estándar conocidas en la técnica, tales como mutagénesis dirigida al sitio y mutagénesis mediada por PCR. Los aminoácidos se pueden clasificar en grupos de acuerdo con sus propiedades fisicoquímicas tales como carga y polaridad. Las sustituciones de aminoácidos conservadoras son aquellas en las que el residuo de aminoácido se reemplaza con un aminoácido dentro del mismo grupo. Por ejemplo, los aminoácidos se pueden clasificar por carga: los aminoácidos con carga positiva incluyen lisina, arginina, histidina, los aminoácidos con carga negativa incluyen ácido aspártico, ácido glutámico, los aminoácidos con carga neutra incluyen alanina, asparagina, cisteína, glutamina, glicina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina. Además, los aminoácidos se pueden clasificar por polaridad: los aminoácidos polares incluyen arginina (polar básico), asparagina, ácido aspártico (polar ácido), ácido glutámico (polar ácido), glutamina, histidina (polar básico), lisina (polar básico), serina, treonina y tirosina; los aminoácidos no polares incluyen alanina, cisteína, glicina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, triptófano y valina. Por lo tanto, uno o más residuos de aminoácidos dentro de una región CDR se pueden reemplazar con otros residuos de aminoácidos del mismo grupo y el anticuerpo alterado se puede analizar para determinar la función retenida (es decir, las funciones expuestas en (c) a (1) anteriores) mediante el uso de los ensayos funcionales descritos en la presente descripción. No se alteran más de uno, no más de dos, no más de tres, no más de cuatro, no más de cinco residuos dentro de una secuencia específica o una región CDR. En la Tabla 18 se muestran sustituciones de aminoácidos conservadoras ilustrativas.

Tabla 18

Residuo Original	Sustituciones de aminoácidos conservadoras ilustrativas.
Ala (A)	Val; Leu; Ile
Arg (R)	Lys; Gln; Asn
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln(Q)	Asn; Glu
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe
Leu (L)	Ile; Val; Met; Ala; Phe

Lys (K)	Arg; Gln; Asn
Met (M)	Leu; Phe; Ile
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
Pro (P)	Ala
Ser(S)	Thr
Thr (T)	Val; Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr(Y)	Trp; Phe; Thr; Ser
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Un dominio extracelular de unión a antígeno del CAR puede comprender un enlazador que conecta la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera del dominio extracelular de unión a antígeno. Como se usa en la presente descripción, el término "enlazador" se refiere a un grupo funcional (por ejemplo, químico o polipéptido) que une covalentemente dos o más polipéptidos o ácidos nucleicos de modo que estén conectados entre sí. Como se usa en la presente descripción, un "enlazador peptídico" se refiere a uno o más aminoácidos usados para acoplar dos proteínas entre sí (por ejemplo, para acoplar dominios VH y VL). Ejemplos no limitantes de enlazadores peptídicos se describen en el documento de Shen y otros, Anal. Chem. 80(6): 1910-1917 (2008) y el documento WO 2014/087010.

En un ejemplo no limitante, el enlazador comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:69. En ciertas modalidades, la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:69 se expone en la SEQ ID NO:70. En un ejemplo no limitante, el enlazador es un enlazador G4S que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:210. La secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:98 se expone en la SEQ ID NO:211.

En ciertas modalidades, el enlazador comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:212 como se proporciona más abajo.

GGGGS [SEQ ID NO:212].

En ciertas modalidades, el enlazador comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:213 como se proporciona más abajo.

SGGSGGS [SEQ ID NO:213].

En ciertas modalidades, el enlazador comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:214 como se proporciona más abajo.

GGGSGGGS [SEQ ID NO:214].

En ciertas modalidades, el enlazador comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:215 como se proporciona más abajo.

GGGSGGGGS [SEQ ID NO:215].

En ciertas modalidades, el enlazador comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:216 como se proporciona más abajo.

GGGSGGGGSGGGGGGS [SEQ ID NO:216].

En ciertas modalidades, el enlazador comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:217 como se proporciona más abajo.

GGGSGGGGSGGGGSGGGGS [SEQ ID NO:217].

En ciertas modalidades, el enlazador comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:218 como se proporciona más abajo.

GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS [SEQ ID NO:218].

En ciertas modalidades, el enlazador comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:219 como se proporciona más abajo.

GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS [SEQ ID NO:219].



ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 276]

5 En ciertas modalidades, el dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, un scFv humano) se une a un polipéptido BCMA humano que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 71. En ciertas modalidades, el dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, un scFv humano) se une a una o más porciones de la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 71. El dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, un scFv humano) puede unirse a una región epitópica que comprende los aminoácidos 14-22 de la SEQ ID NO: 71. En ciertas modalidades, el dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, un scFv humano) se une a una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete regiones epitópicas seleccionadas del grupo que consiste en los aminoácidos 8-22, 9-23, 10-24, 11-25, 12-26, 13-27, 14-28 y 8-28 de la SEQ ID NO: 71. Un dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, un scFv humano) que se une a una región epitópica que comprende los aminoácidos 14-22 de la SEQ ID NO: 71 puede comprender una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:9 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 10, opcionalmente con (iii) una secuencia enlazadora, por ejemplo un péptido enlazador, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. Un enlazador puede comprender aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:69. Un dominio extracelular de unión a antígeno que se une a una región epitópica que comprende los aminoácidos 14-22 de la SEQ ID NO: 71 puede ser un scFv humano con regiones o CDR de VH y VL seleccionadas de la Tabla 6. Un dominio extracelular de unión a antígeno que se une a los aminoácidos 14-22 de la SEQ ID NO: 71 puede comprender una proteína de fusión scFv-Fc humana o IgG humana de longitud completa con regiones o CDR de VH y VL seleccionadas de la Tabla 6. Un dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, un scFv humano) que se une a una región epitópica que comprende los aminoácidos 14-22 de la SEQ ID NO: 71 puede comprender una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:21. Un dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, un scFv humano) que se une a una región epitópica que comprende los aminoácidos 14-22 de la SEQ ID NO: 71 puede comprender una VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:21. Un dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, un scFv humano) que se une a una región epitópica que comprende los aminoácidos 14-22 de la SEQ ID NO: 71 puede comprender una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO:22. Un dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, un scFv humano) que se une a una región epitópica que comprende los aminoácidos 14-22 de la SEQ ID NO: 71 puede comprender una VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:22. Un dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, un scFv humano) que se une a una región epitópica que comprende los aminoácidos 14-22 de la SEQ ID NO: 71 puede comprender una VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:21 y una VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:22. Un dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, un scFv humano) que se une a una región epitópica que comprende los aminoácidos 14-22 de la SEQ ID NO: 71 puede comprender una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 119 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 120 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 121 o modificaciones conservadoras de la misma. Un dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, un scFv humano) que se une a una región epitópica que comprende los aminoácidos 14-22 de la SEQ ID NO: 71 puede comprender una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 122 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 123 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 124 o modificaciones conservadoras de la misma. Un dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, un scFv humano) que se une a una región epitópica que comprende los aminoácidos 14-22 de la SEQ ID NO: 71 puede comprender una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 119 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 120 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 121 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 122 o modificaciones conservadoras de la misma, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 123 o modificaciones conservadoras de la misma, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 124 o modificaciones conservadoras de la misma. Un dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, un scFv humano) que se une a una región epitópica que comprende los aminoácidos 14-22 de la SEQ ID NO: 71 puede comprender una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 119, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 120, una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 121, una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 122, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 123, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 124. Un dominio extracelular

de unión a antígeno puede ser scFv ET140-3 (o "ET140-153").

#### dominio transmembrana de un CAR

5 Un dominio transmembrana de un CAR puede comprender una hélice alfa hidrófoba que se extiende a través de al menos una porción de la membrana. Diferentes dominios transmembrana dan como resultado una estabilidad del receptor diferente. Después del reconocimiento del antígeno, los receptores se agrupan y se transmite una señal a la célula. De acuerdo con el objeto descrito en el presente documento, el dominio transmembrana del CAR puede comprender un polipéptido CD8, un polipéptido CD28, un polipéptido CD3 $\zeta$ , un polipéptido CD4, un polipéptido 4-1BB, un polipéptido OX40, un polipéptido ICOS, un polipéptido CTLA-4, un polipéptido PD-1, un polipéptido LAG-3, un polipéptido 2B4, un polipéptido BTLA, un péptido sintético (no basado en una proteína asociada con la respuesta inmunitaria) o una de sus combinaciones.

15 En ciertas modalidades, el dominio transmembrana de un CAR descrito en el presente documento comprende un polipéptido CD28. El polipéptido CD28 puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o 100 % homóloga a la secuencia que tiene un núm. de referencia del NCBI: P10747 o NP\_006130 (SEQ ID No: 193), o fragmentos de la misma, y/u opcionalmente puede comprender hasta una o hasta dos o hasta tres sustituciones de aminoácidos conservadoras. En ciertas modalidades, el polipéptido CD28 puede tener una secuencia de aminoácidos que es una porción consecutiva de la SEQ ID NO: 193 que tiene al menos 20, o al menos 30, o al menos 40, o al menos 50 y hasta 220 aminoácidos de longitud. Alternativa o adicionalmente, en varias modalidades no limitantes, el polipéptido CD28 tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 1 a 220, 1 a 50, 50 a 100, 100 a 150, 150 a 200 o 200 a 220 de la SEQ ID NO: 193. En ciertas modalidades, el CAR de la presente descripción comprende un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD28 y un dominio intracelular que comprende una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido CD28. En ciertas modalidades, el polipéptido CD28 comprendido en el dominio transmembrana y el dominio intracelular tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 114 a 220 de la SEQ ID NO: 193.

30 La SEQ ID NO: 193 se proporciona más abajo:

```
1      MLRLLLALNL FPSIQVTGNK ILVKQSPMLV AYDNAVNLSC KYSYNLFSRE FRASLHKGLD
61     SAVEVCVYVG NYSQQLQVYS KTGFNCDGKL GNEVTFYLQ NLYVNTDIY FCKIEVMYPP
121    PYLDNEKSNG TIIHVKGKHL CPSPLFPGPS KPFWLVVVG GVLACYSLLV TVAFIIFWVR
35     181    SKRSRLHSD YNMTPRRPG PTRKHYPYA PPRDFAAYRS [SEQ ID NO: 193]
```

40 De acuerdo con el objeto descrito en el presente documento, una "molécula de ácido nucleico de CD28" se refiere a un polinucleótido que codifica un polipéptido CD28. En ciertas modalidades, la molécula de ácido nucleico de CD28 que codifica el polipéptido CD28 comprendido en el dominio transmembrana y el dominio intracelular (por ejemplo, la región de señalización coestimuladora) del CAR descrito en el presente documento (aminoácidos 114 a 220 de la SEQ ID NO: 193) comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 194 como se proporciona más abajo.

```
45     ATTGAAGTTATGTATCCTCCTCCTTACCTAGACAATGAGAAGAGCAATGGAACCATTATCCAT
GTGAAAGGGAAACACCTTTGTCCAAGTCCCCTATTTCCCGACCTTCTAAGCCCTTTTGGGTGCTGGTG
GTGGTTGGTGGAGTCTGGCTTGCTATAGCTTGCTAGTAACAGTGGCCTTATTATTTCTGGGTGAGG
AGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCGGGCCACCCGC
AAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC [SEQ ID NO: 194]
```

50 En ciertas modalidades, el dominio transmembrana de un CAR descrito en el presente documento comprende un polipéptido CD8. El polipéptido CD8 puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o 100 % homóloga a la secuencia que tiene un núm. de referencia del NCBI: AAH25715 (SEQ ID No:226), o fragmentos de la misma, y/o puede comprender opcionalmente hasta una o hasta dos o hasta tres sustituciones de aminoácidos conservadoras. En modalidades no limitantes, el polipéptido CD8 puede tener una secuencia de aminoácidos que es una porción consecutiva de la SEQ ID NO: 226 que tiene al menos 20, o al menos 30, o al menos 40, o al menos 50, o al menos 70, o al menos 100, o al menos 150, o al menos 200 y hasta 235 aminoácidos de longitud. Alternativa o adicionalmente, en varias modalidades no limitantes, el polipéptido CD8 tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 1 a 235, 1 a 50, 50 a 100, 100 a 150, 150 a 200, 130 a 210 o 200 a 235 de la SEQ ID NO: 226. En ciertas modalidades, el polipéptido CD8 comprendido en el dominio transmembrana tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 137 a 207 de la SEQ ID NO: 226.

60 La SEQ ID NO: 226 se proporciona más abajo:

```
65     1      MALPVTALLL PLALLLHAAR PSQFRVSPLD RTWNLGETVE LKQVLLSNP TSGCSWLFQP
```

61 RGAASPTFL LYLSQNKPKA AEGLDTRFS GKRLGDTFVL TLSDFRRENE GCFYCSALSN  
 121 SIMYFSHFVP VFLPAKPTTT PPRPPTPAP TIASQPLSLR PEACRPAAGG AVHTRGLDFA  
 181 CDIYIWAPLA GTCGVLLLSL VITLYCNHRN RRRVCKCPRP VVKS GDKPSL SARYV [SEQ ID  
 NO:226].

5 De acuerdo con el objeto descrito en el presente documento, una "molécula de ácido nucleico de CD8" se refiere a un polinucleótido que codifica un polipéptido CD8. En ciertas modalidades, la molécula de ácido nucleico de CD8 que codifica el polipéptido CD8 comprendido en el dominio transmembrana del CAR descrito en el presente documento (aminoácidos 137 a 207 de la SEQ ID NO: 226) comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia  
 10 expuesta en la SEQ ID NO: 227 como se proporciona más abajo.

CCCACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACCCCGGCGCCACGATCGCGTCGCAGCCCCTG  
 TCCCTGCGCCCAGAGGCGTCCCGGCCAGCGCGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGAC  
 TTCGCCTGTGATATCTACATCTGGGCGCCCTGGCCGGGACTTGTGGGTCTTCTCCTGTCA  
 15 CTGGTTATCACCTTTACTGCAAC [SEQ ID NO:227]

20 En ciertas modalidades no limitantes, un CAR también puede comprender una región espaciadora que une el dominio extracelular de unión a antígeno al dominio transmembrana. La región espaciadora puede ser lo suficientemente flexible como para permitir que el dominio de unión al antígeno se oriente en diferentes direcciones para facilitar el reconocimiento del antígeno. La región espaciadora puede ser la región bisagra de IgG1 o la región CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> de inmunoglobulina y porciones de CD3.

Dominio intracelular de un CAR

25 En ciertas modalidades no limitantes, un dominio intracelular del CAR puede comprender un polipéptido CD3 $\zeta$ , que puede activar o estimular una célula (por ejemplo, una célula del linaje linfóide, por ejemplo, una célula T). CD3 $\zeta$  comprende tres ITAM y transmite una señal de activación a la célula (por ejemplo, una célula del linaje linfóide, por ejemplo, una célula T) después de la unión del antígeno. El polipéptido CD3 $\zeta$  puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 % homóloga a la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 195, o fragmentos de la misma, y/u  
 30 opcionalmente puede comprender hasta una o hasta dos o hasta tres sustituciones de aminoácidos conservadoras. En modalidades no limitantes, el polipéptido CD3 $\zeta$  puede tener una secuencia de aminoácidos que es una porción consecutiva de la SEQ ID NO: 195 que tiene al menos 20, o al menos 30, o al menos 40, o al menos 50 y hasta 163  
 35 aminoácidos de longitud. Alternativa o adicionalmente, en varias modalidades no limitantes, el polipéptido CD3 $\zeta$  tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 1 a 163, 1 a 50, 50 a 100, 100 a 150 o 150 a 163 de la SEQ ID NO: 195. En ciertas modalidades, el polipéptido CD3 $\zeta$  comprendido en el dominio intracelular de un CAR descrito en el presente documento tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 52 a 163 de la SEQ ID NO: 195.

40 La SEQ ID NO: 195 se proporciona más abajo:

1 MKWKALFTAA ILQAQLPITE AQSFGLLDPK LCYLLDGILF IYGVILTALF LRVKFSRSAD  
 61 APAYQQGQNG LYNELNLGRR EYDVLDRR GRDFEMGGK RKNPQEGLY NELQDKMAE  
 121 AYSEIGMKGE RRRGKGDGL YQLSTATKD TYDALHMQAL PPR [SEQ ID NO: 195]

45 De acuerdo con el objeto descrito en el presente documento, una "molécula de ácido nucleico de CD3 $\zeta$ " se refiere a un polinucleótido que codifica un polipéptido CD3 $\zeta$ . En ciertas modalidades, la molécula de ácido nucleico de CD3 $\zeta$  que codifica el polipéptido CD3 $\zeta$  comprendido en el dominio intracelular de un CAR descrito en el presente documento (secuencia de aminoácidos 52 a 163 de la SEQ ID NO: 195) comprende ácidos nucleicos que tienen la  
 50 secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 196 como se proporciona más abajo.

AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTAT  
 AACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAG  
 55 ATGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCTGTACAATGAACTGCAGAAAAGATAAGATG  
 GCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTAC  
 CAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTAA  
 [SEQ ID NO:196]

60 En ciertas modalidades no limitantes, un dominio intracelular del CAR comprende además al menos una región de señalización. La al menos una región de señalización puede incluir un polipéptido CD28, un polipéptido 4-1BB, un polipéptido OX40, un polipéptido ICOS, un polipéptido DAP-10, un polipéptido PD-1, un polipéptido CTLA-4, un polipéptido LAG-3, un polipéptido 2B4, un polipéptido BTLA, un péptido sintético (no basado en una proteína asociada con la respuesta inmunitaria) o una de sus combinaciones.

65 En ciertas modalidades, la región de señalización es una región de señalización coestimuladora. En ciertas modalidades, la región coestimuladora comprende al menos una molécula coestimuladora, que puede proporcionar



una activación óptima de los linfocitos. Como se usa en la presente descripción, "moléculas coestimuladoras" se refiere a moléculas de la superficie celular distintas de los receptores de antígeno o sus ligandos que se requieren para una respuesta eficiente de los linfocitos hacia el antígeno. La al menos una región de señalización coestimuladora puede incluir un polipéptido CD28, un polipéptido 4-1BB, un polipéptido OX40, un polipéptido ICOS, un polipéptido DAP-10 o una de sus combinaciones. La molécula coestimuladora puede unirse a un ligando coestimulador, que es una proteína expresada en la superficie celular que al unirse a su receptor produce una respuesta coestimuladora, es decir, una respuesta intracelular que afecta la estimulación proporcionada cuando un antígeno se une a su molécula CAR. Los ligandos coestimuladores incluyen, pero no se limitan a, CD80, CD86, CD70, OX40L, 4-1BBL, CD48, TNFRSF14 y PD-L1. Como ejemplo, un ligando de 4-1BB (es decir, 4-1BBL) puede unirse a 4-1BB (también conocido como "CD137") para proporcionar una señal intracelular que, en combinación con una señal de CAR, induce una función de célula efectora de la célula T CAR<sup>+</sup>. Los CAR que comprenden un dominio intracelular que comprende una región de señalización coestimuladora que comprende 4-1BB, ICOS o DAP-10 se describen en el documento U.S. 7,446,190 (por ejemplo, la secuencia de nucleótidos que codifica 4-1BB se expone en la SEQ ID NO: 15, la secuencia de nucleótidos que codifica ICOS se expone en la SEQ ID NO: 16, y la secuencia de nucleótidos que codifica DAP-10 se expone en la SEQ ID NO: 17 en el documento U.S. 7,446,190). En ciertas modalidades, el dominio intracelular del CAR comprende una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido CD28. En ciertas modalidades, el dominio intracelular del CAR comprende una región de señalización coestimuladora que comprende dos moléculas coestimuladoras: CD28 y 4-1BB o CD28 y OX40.

El 4-1BB puede actuar como ligando del factor de necrosis tumoral (TNF) y tener actividad estimulante. El polipéptido 4-1BB puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o 100 % homóloga a la secuencia que tiene un núm. de referencia del NCBI: P41273 o NP\_001552 (SEQ ID NO: 197) o fragmentos de los mismos, y/u opcionalmente puede comprender hasta una o hasta dos o hasta tres sustituciones de aminoácidos conservadoras. En ciertas modalidades, el polipéptido 4-1BB comprendido en el dominio intracelular de un CAR descrito en el presente documento tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 214-255 de la SEQ ID NO: 197.

La SEQ ID NO: 197 se proporciona más abajo:

```

1      MGNHCYNIVA TLLLVLNFER TRSLQDPCSN CPAGTFCDNN RNQICSPCPP NSFSSAGGQR
61     TCDICRQCKG VFRTRKECSS TSNAECDCTP GFHCLGAGCS MCEQDCKQGQ ELTKKGCKDC
121    CFGTFNDQKR GICREPWTCNS LDGKSVLVNG TKERDVVCGP SPADLSPGAS SVTFPPAPARE
181    PGHSPQIISF FLALTSTALL FLLFFLTLRF SVVKRGRKKL LYIFKQPFMR PVQTTQEEDG
241    CSCRFPEEEE GGCEL [SEQ ID NO: 197]
    
```

De acuerdo con el objeto descrito en el presente documento, una "molécula de ácido nucleico 4-1BB" se refiere a un polinucleótido que codifica un polipéptido 4-1BB. En ciertas modalidades, la molécula de ácido nucleico 4-1BB que codifica el polipéptido 4-1BB comprendido en el dominio intracelular de un CAR descrito en el presente documento (aminoácidos 214-255 de la SEQ ID NO: 197) comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 228 como se proporciona más abajo.

```

Aaacggggcagaaagaagctcctgtatatattcaaacaccatttatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtag
ctgccgatttccagaagaagaaggaggatgtgaactg [SEQ ID NO: 228]
    
```

Un polipéptido OX40 puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o 100 % homóloga a la secuencia que tiene un núm. de referencia del NCBI: P43489 o NP\_003318 (SEQ ID NO: 198), o fragmentos de la misma, y/u opcionalmente puede comprender hasta una o hasta dos o hasta tres sustituciones de aminoácidos conservadoras.

La SEQ ID NO: 198 se proporciona más abajo:

```

1      MCVGARRLGR GPCAALLLLG LGLSTVTGLH CVGDTYPSND RCCHECRPGN GMVSRCSRQ
61     NTVCRPCGPG FYNDVVSSKP CKPCTWCNLR SGSERKQLCT ATQDTVCRCR AGTQPLDSYK
121    PGVDCAPCPP GHFSPGDNQA CKPWTNCTLA GKHTLQPASN SDAICEDRD PPATQPQETQ
181    GPAPRPITVQ PTEAWPRTSQ GPSTRPVEVP GGRAVAAILG LGLVLGLLGP LAILLALYLL
241    RRDQRLPPDA HKPPGGGFR TPIQEEQADA HSTLAKI [SEQ ID NO: 198]
    
```

De acuerdo con el objeto descrito en el presente documento, una "molécula de ácido nucleico OX40" se refiere a un polinucleótido que codifica un polipéptido OX40.

Un polipéptido ICOS puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o 100 % homóloga a la secuencia que tiene un núm. de referencia del NCBI: NP\_036224 (SEQ ID NO: 199) o fragmentos de la misma, y/u opcionalmente puede comprender hasta una

o hasta dos o hasta tres sustituciones de aminoácidos conservadoras.

La SEQ ID NO: 199 se proporciona más abajo:

5 1 MKSGLWYFFL FCLRIKVLTG EINGSANYEM FIFHNGGVQI LCKYDPDIVQQ FKMQLLKGGQ  
61 IICDLTKTKG SGNVTSIKSL KFCHSQLSNN SVSFFLYNLD HSHANYFFCN LSIFDPPPFK  
121 VTLTGYYLHI YESQLCCQLK FWLPIGCAAF VVVCILGCIL ICWLTKKKYS SSVHDPNGEY  
181 MFMRAVNTAK KSRLTDVTL [SEQ ID NO: 199]

10 De acuerdo con el objeto descrito en el presente documento, una "molécula de ácido nucleico ICOS" se refiere a un polinucleótido que codifica un polipéptido ICOS.

15 CTLA-4 es un receptor inhibidor expresado por células T activadas, que cuando se acopla con sus ligandos correspondientes (CD80 y CD86; B7-1 y B7-2, respectivamente), media la inhibición o anergia de las células T activadas. En estudios tanto preclínicos como clínicos, el bloqueo de CTLA-4 mediante infusión sistémica de anticuerpos mejoró la respuesta antitumoral endógena, si bien, en el entorno clínico, con importantes toxicidades imprevistas.

20 CTLA-4 contiene un dominio V extracelular, un dominio transmembrana y una cola citoplasmática. Se han caracterizado variantes de corte y empalme alternativas, que codifican diferentes isoformas. La isoforma unida a la membrana funciona como un homodímero interconectado por un enlace disulfuro, mientras que la isoforma soluble funciona como un monómero. El dominio intracelular es similar al de CD28, en el sentido de que no tiene actividad catalítica intrínseca y contiene un motivo YVKM que puede unirse a PI3K, PP2A y SHP-2 y un motivo rico en prolina que puede unirse a proteínas que contienen SH3. Una función de CTLA-4 en la inhibición de las respuestas de las  
25 células T parece ser directamente por medio de la desfosforilación de SHP-2 y PP2A de proteínas de señalización proximales a TCR, tales como CD3 y LAT. CTLA-4 también puede afectar la señalización indirectamente por medio de la competencia con CD28 por la unión a CD80/86. También se ha demostrado que CTLA-4 se une y/o interactúa con PI3K, CD80, AP2M1 y PPP2R5A.

30 De acuerdo con el objeto descrito en el presente documento, un polipéptido CTLA-4 puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 % homóloga al núm. de ref. de UniProtKB/Swiss-Prot P16410.3 (SEQ ID NO: 200) (la homología en la presente descripción puede determinarse mediante el uso de un programa informático estándar tal como BLAST o FASTA) o fragmentos de la misma, y/o puede comprender opcionalmente hasta una o hasta dos o  
35 hasta tres sustituciones de aminoácidos conservadoras.

La SEQ ID NO: 200 se proporciona más abajo:

40 1 MACLGFORHK AQLNLATRTRW PCTLLFFLLF IPVFCAMHV AQPAVVLASS RGIASFVCEY  
61 ASPGKATEVR VTVLRQADSQ VTEVCAATYM MGNELTFLDD SICTGTSSGN QVNLTIQGLR  
121 AMDTGLYICK VELMYPPPY LGIGNGTQIY VIDPEPCPDS DFLLWILAAV SSGLFFYSFL  
181 LTAVSLKML KKRSPLETTGV YVKMPPEPE CEKQFQPYFI PIN [SEQ ID NO: 200]

45 De acuerdo con el objeto descrito en el presente documento, una "molécula de ácido nucleico CTLA-4" se refiere a un polinucleótido que codifica un polipéptido CTLA-4.

50 PD-1 es un regulador inmunológico negativo de las células T activadas tras el acoplamiento con sus ligandos correspondientes PD-L1 y PD-L2 expresados en macrófagos endógenos y células dendríticas. PD-1 es una proteína de membrana tipo I de 268 aminoácidos. PD-1 tiene dos ligandos, PD-L1 y PD-L2, que son miembros de la familia B7. La estructura de la proteína comprende un dominio IgV extracelular seguido de una región transmembrana y una cola intracelular. La cola intracelular contiene dos sitios de fosforilación ubicados en un motivo inhibidor de inmunorreceptor basado en tirosina y un motivo interruptor de inmunorreceptor basado en tirosina, que en el PD-1 regula negativamente las señales de TCR. Las fosfatasa SHP-1 y SHP-2 se unen a la cola citoplasmática de PD-1  
55 tras la unión del ligando. La regulación positiva de PD-L1 es un mecanismo por el que las células tumorales pueden evadir el sistema inmunitario del huésped. En ensayos preclínicos y clínicos, el bloqueo de PD-1 por anticuerpos antagonistas indujo respuestas antitumorales mediadas a través del sistema inmunitario endógeno del huésped.

60 De acuerdo con el objeto descrito en el presente documento, un polipéptido PD-1 puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 % homóloga al núm. de referencia NCBI: NP\_005009.2 (SEQ ID NO: 201) o fragmentos de la misma, y/u opcionalmente puede comprender hasta una o hasta dos o hasta tres sustituciones de aminoácidos conservadoras.

65

La SEQ ID NO: 201 se proporciona más abajo:

1 MQIPQAPWPV VWAFLQLGWR PGWFLDSPDR PWNPPTFSPA LLWTEGDNA TFTCSFSNTS  
 61 ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT  
 5 121 YLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS  
 181 LVLLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPASAVPVFS VDYGELDFQW REKTPEPPVP  
 241 CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL [SEQ ID NO: 201]

10 De acuerdo con el objeto descrito en el presente documento, una "molécula de ácido nucleico de PD-1" se refiere a un polinucleótido que codifica un polipéptido PD-1.

15 La proteína 3 de activación linfocitaria (LAG-3) es un regulador inmunológico negativo de las células inmunitarias. LAG-3 pertenece a la superfamilia de inmunoglobulinas (Ig) y contiene 4 dominios extracelulares similares a Ig. El gen de LAG3 contiene 8 exones. Los datos de secuencia, la organización de exón/intrón y la localización cromosómica indican una estrecha relación de LAG3 con CD4. LAG3 también se ha designado CD223 (grupo de diferenciación 223).

20 De acuerdo con el objeto descrito en el presente documento, un polipéptido LAG-3 puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 % homóloga al núm. de ref. de UniProtKB/Swiss-Prot P18627.5 (SEQ ID NO: 202) o fragmentos de la misma, y/u opcionalmente puede comprender hasta una o hasta dos o hasta tres sustituciones de aminoácidos conservadoras.

25 La SEQ ID NO: 202 se proporciona más abajo:

1 MWEAQFLGLL FLQPLWVAPV KPLQPGAQEVV VVWAQEGAPA QLPCSTPIPL QDLSLLRRAG  
 61 VTWQHQPDSG PPAAAPGHPL APGHPAAPS SWGPRPRRYT VLSVGPGLR SGRLPLQPRV  
 121 QLDERGRQRG DFSLWLRPAR RADAGEYRAA VHLRDRALSC RLRLRLGQAS MTASPPGSLR  
 30 181 ASDWVILNCS FSRPDRPASV HWRNRGQGR VVRESPPHH LAESFLFLPQ VSPMDSGPWG  
 241 CILTYRDGFN VSIMYNLTVL GLEPPTPLTV YAGAGSRVGL PCRLPAGVGT RSFLTAKWTP  
 301 PGGGPDLLVT GNDGFTLRL EDVSAQAGT YTCHIHLQEQ QLNATVTLAI ITVTPKSFSG  
 361 PGS LGKLLCE VTPVSGQERF VWSSLDTPSQ RSFSGPWLEA QEAQLLSQPW QCQLYQGERL  
 421 LGAAYVFTL SSGAQRSGR APGALPAGHL LFLILGVLS LLLLVGTGAFG FHLWRRQWRP  
 35 481 RRFSALEQGI HPPQAQSKIE ELEQEPEPEP EPEPEPEPEP EPEQL [SEQ ID NO: 202]

De acuerdo con el objeto descrito en el presente documento, una "molécula de ácido nucleico LAG-3" se refiere a un polinucleótido que codifica un polipéptido LAG-3.

40 El receptor de células citolíticas naturales 2B4 (2B4) media la destrucción de células no restringida a MHC en células NK y subconjuntos de células T. Hasta la fecha, la función de 2B4 todavía se encuentra en investigación; se cree que la isoforma 2B4-S es un receptor activador y se cree que la isoforma 2B4-L es un regulador inmunológico negativo de las células inmunitarias. 2B4 se activa al unirse a su ligando de alta afinidad, CD48. 2B4 contiene un motivo interruptor basado en tirosina, un interruptor molecular que permite que la proteína se asocie con varias fosfatasas. 2B4 también se ha designado CD244 (grupo de diferenciación 244).

50 De acuerdo con el objeto descrito en el presente documento, un polipéptido 2B4 puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 % homóloga al núm. de ref. de UniProtKB/Swiss-Prot Q9BZW8.2 (SEQ ID NO: 203) o fragmentos de la misma, y/u opcionalmente puede comprender hasta una o hasta dos o hasta tres sustituciones de aminoácidos conservadoras.

La SEQ ID NO: 203 se proporciona más abajo:

55 1 MLGQVVTIIL LLLLVKYQGK GCQGSADHVV SISGVPLQLQ PNSIQTKVDS IAWKKLLPSQ  
 61 NGFHHILKWE NGSLPSNTSN DRFSFIVKNL SLLIKAAQQQ DSGLYCLEVT SISGKVQTAT  
 121 FQVFVFESLL PDKVEKPRLO GQKILDRGR CQVALSCLVS RDGNVSYAWY RGSKLIQTAG  
 181 NLTYLDEEVD INGTHTYTCN VSNPVSWESH TLNLTQDCQN AHQEFRFWPF LVLIIVILSAL  
 60 241 FLGTLACFCV WRRKRKEKQS ETSPKEFLTI YEDVKDLKTR RNHEQEQTFF GGGSTIYSMI  
 301 QSQSSAPTSQ EPAYTLYSLI QPSRKSGSRK RNHSPSFNST IYEVIGKSQP KAQNPARLSR  
 361 KELENFDVYS [SEQ ID NO: 203]

65 De acuerdo con el objeto descrito en el presente documento, una "molécula de ácido nucleico 2B4" se refiere a un polinucleótido que codifica un polipéptido 2B4.

La expresión del atenuador de linfocitos B y T (BTLA) se induce durante la activación de las células T, y BTLA permanece expresado en las células Th1 pero no en las células Th2. Al igual que PD1 y CTLA4, BTLA interactúa con un homólogo de B7, B7H4. Sin embargo, a diferencia de PD-1 y CTLA-4, BTLA presenta inhibición de células T por medio de la interacción con receptores de la familia de necrosis tumoral (TNF-R), no solo con la familia B7 de receptores de superficie celular. BTLA es un ligando de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (receptor), miembro 14 (TNFRSF14), también conocido como mediador de entrada del virus del herpes (HVEM). Los complejos BTLA-HVEM regulan negativamente las respuestas inmunitarias de las células T. Se ha demostrado que la activación de BTLA inhibe la función de células T CD8<sup>+</sup> humanas específicas del cáncer. BTLA también se ha designado como CD272 (grupo de diferenciación 272).

De acuerdo con el objeto descrito en el presente documento, un polipéptido BTLA puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 % homóloga al núm. de ref. de UniProtKB/Swiss-Prot Q7Z6A9.3 (SEQ ID NO: 204) o fragmentos de la misma, y/u opcionalmente puede comprender hasta una o hasta dos o hasta tres sustituciones de aminoácidos conservadoras.

La SEQ ID NO: 204 se proporciona más abajo:

```

1      MKTLPAMLGT  GKLFWFVFLI  PYLDIWNHIG  KESCDVQLYI  KRQSEHSILA  GDFFELECPV
61     KYCANRPHVT  WCKLNGTTCV  KLEDRQTSWK  EEKNISFFIL  HFEPVLPNDN  GSYRCSANFQ
121    SNLIESHSTT  LYVTDVKSAS  ERPSKDEMAS  RPWLLYRLLP  LGGLPLLITT  CFCLFCCLRR
181    HQGKQNELSD  TAGREINLVD  AHLKSEQTEA  STRQNSQVLL  SETGIYDNDP  DLCFRMQEGS
241    EVYSNPCLEE  NKPGIVYASL  NHSVIGPNSR  LARNVKEAPT  EYASICVRS  [SEQ ID NO: 204]
    
```

De acuerdo con el objeto descrito en el presente documento, una "molécula de ácido nucleico BTLA" se refiere a un polinucleótido que codifica un polipéptido BTLA.

En ciertas modalidades, el CAR comprende una región extracelular de unión a antígeno que comprende un scFv humano que se une específicamente a BCMA humano, un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD28 y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3 $\zeta$  y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido CD28, como se muestra en la Figura 1. Como se muestra en la Figura 1, el CAR comprende además un péptido señal o un líder unido covalentemente al extremo 5' del dominio extracelular de unión a antígeno. En ciertas modalidades, el péptido señal comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:205.

En ciertas modalidades, el CAR comprende una región extracelular de unión a antígeno que comprende un scFv humano que se une específicamente a BCMA humano, un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD8 y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3Z y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido 4-1BB, como se muestra en la Figura 7. Como se muestra en la Figura 7, el CAR comprende además un péptido señal o un líder unido covalentemente al extremo 5' del dominio extracelular de unión a antígeno. En ciertas modalidades, el péptido señal comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:205.

En ciertas modalidades, el CAR del objeto descrito en el presente documento puede comprender además un promotor inducible, para expresar secuencias de ácido nucleico en células humanas. Los promotores para el uso en la expresión de genes CAR pueden ser un promotor constitutivo, tal como el promotor de ubiquitina C (UbiC).

El objeto descrito en el presente documento también proporciona una molécula de ácido nucleico aislada que codifica el CAR dirigido a BCMA descrito en la presente descripción o una porción funcional del mismo. En ciertas modalidades, la molécula de ácido nucleico aislada codifica un CAR dirigido a BCMA descrito en el presente documento que comprende un scFv humano que se une específicamente a BCMA humano, un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD28 y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3 $\zeta$  y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido CD28. En un ejemplo no limitante específico, la molécula de ácido nucleico aislada comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:207 proporcionada más abajo:

```

caatctgcectgactcagcctgcctccgtgtctgctctcctggacagtcgatcgccatctcctgcaactggaacc
agcagtgacgttggttggtatcaacagcaaccaggcaaaagcccccactcatgattatgaggacagtaaggccctca
60    ggggtttctaatcgcttctctggctccaagtctggcaaacagccctccctgaccatctctgggctccaggctgaggacgagg
ctgattattactgcagctcaaatcaagaagcagcactttgggtgttcggcggaggaccacaagctgacccctctaggttctag
aggtggtggtggtagcggcgggcggtctctggtggtggtggatccctcgagatggccgaagtgcagctggtgcaagtct
gggctgagatgaagaagcctggggcctcactgaagctctcctgcaaggcttctggatacaccttcatcgactactatgtat
actggatgcagagccctggacaaggcttgagtcctatgggatggatcaaccctaacagtgggtggcacaactatgca
65    cagaagtttcagggcagggtcaccatgaccaggacacgtccatcagcacagcctacatggagctgagcaggctgagat
ctgacgacaccgccatgtattactgtgcgcgtcccagcgtgacggttacatggattactggggtcaaggctactctggtgac
    
```

cgctcctcagcggccgcaattgaagttagtatcctcctccttacctagacaatgagaagagcaatggaaccattatccatgt  
 gaaagggaaacacctttgtccaagtcccctatttcccggaccttctaagcccttttgggtgctgggtgggtgggtgggagtcct  
 ggcttgctatagcttgctagtaacagtggcctttatttttctgggtgaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgacta  
 5 catgaaacatgactccccgcccggccccccgcaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcc  
 tatcgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcagggccagaaccagctctataacgag  
 ctcaatctaggacgaagagaggagtagatggttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatggggggaaagccg  
 agaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaaactgcagaaagataagatggcggagccctacagtgagattggg  
 atgaaaggcagcgcgggaggggcaaggggacagatggcctttaccaggtctcagtagaccaccaaggacacctac  
 10 gacgccccttcacatgcaggccctgccccctcgc [SEQ ID NO:207]

En un ejemplo no limitante específico, la molécula de ácido nucleico aislada comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:208 proporcionada más abajo:

cagtctgtgctgacgcagccgcccctcagtgtctggggcccagggcagagggtcaccatctcctgcaactgggagcagct  
 15 ccaacatcggggacaggttttgatgtacactggtaaccagcagcttccaggaacagcccccaaacctcctcatctatggtaacag  
 caatcgcccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcaacctcagcctccctggccatcactgggctcca  
 ggctgaggatgaggctgattactgcccagtcctatgacagcagcctgagtggttatgtcttcggaactgggaccaaggtc  
 accgtcctaggttctagaggtgggtggtagcggcggcggcggctctgggtgggtggatccctcgagatggcccaggt  
 ccagctggtagcagctctgggctgaggtgagaagcctggggcctcagtgaggctcctgcaaggcttctggatacacctt  
 20 caccgactactatagcaactgggtgagcagccctggacaacggcttgagtggtggatggatggatcaacctaacagtg  
 gtggcacaactatgacagaaagttcaggacaggtaccctgaccagggacacctccagcaacacaggtcatatgga  
 gctgaccaggtgagatctgacgacacggcctgtattactgtgcccgtctcctgtaactctgggtgttctggataaatggggt  
 caagtagctctggtagcgtctcctcagcggcggcaatgaaagttagtatcctcctccttacctagacaatgagaagagcaa  
 tggaaaccattatccatgtgaaagggaaacacctttgtccaagtcccctatttcccggaccttctaagcccttttgggtgctggt  
 25 ggtggtgggtggagtcctggcttgctatagcttgctagtaacagtggcctttatttttctgggtgaggagtaagaggagcag  
 gctcctgcacagtgactacatgaaacatgactccccgcccggccccccgcaagcattaccagccctatgccccac  
 cagcgcacttcgcagcctatcgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaaccagcagggccaga  
 accagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtagatggttttggacaagagacgtggccgggaccctgag  
 atggggggaaagccgagaaggaagaacccctcaggaaggcctgtacaatgaaactgcagaaagataagatggcggaggc  
 30 ctacagtgagattgggatgaaagggcagcgcgggaggggcaaggggcaagatggcctttaccaggtctcagtagcagc  
 caccaaggacacctacgacgccccttcacatgcaggccctgccccctcgc [SEQ ID NO:208]

En un ejemplo no limitante específico, la molécula de ácido nucleico aislada comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 209 proporcionada más abajo:

tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggacagagggtcaccatgtcttggttctggaaccagctcc  
 35 aacatcggaagtcaactctgtaaaactggtaaccagcagctcccaggaacggcccccaaacctcctcatctataactaataatcagc  
 ggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgccctccagctctga  
 gtagaggtgattactctgtgcagcatgggatggcagcctgaatggtctgggtatcggcggaggggaccaagctgaccgt  
 40 ctaggttctagagtggtgggtgtagcggcggcggcggctctgggtgggtggatccctcgagatggccgaggtgagcag  
 ctggtgagctctggagcagaggtgaaaaagccccgggagctctctgaaagatcctctgtaagggttctggatcagctttacc  
 agctactggatcggctgggtgcccagatgcccgggaaaggcctggagtggtgggatcatctatcctggtagctctga  
 taccagatacagcccgtccttccaaggccagctcaccatctcagctgacaagtcacatcagcaactgcctacctgcagtgag  
 cagcctgaaggcctcggaacccgcaatgattactgtgcccgtactctgggtccttctgataactggggtcaaggtactctgg  
 45 tgaccgtctcctcagcggcggcaatgaaagttagtatcctcctccttacctagacaatgagaagagcaatggaaccattatc  
 catgtgaaagggaaacacctttgtccaagtcccctatttcccggaccttctaagcccttttgggtgctgggtgggtgggtgga  
 gtccctggcttgcatagcttgctagtaaacagtgcccttattatttctgggtgaggagtaagaggagcaggtcctctgcaagt  
 gactacatgaaatgactccccgcccggccccccgcaagcattaccagccctatgccccaccaagcagctctg  
 cagcctatcgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaaccagcagggccagaaccagctctataa  
 50 cgagctcaatctaggacgaagagaggagtagatggttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggggaa  
 gccgagaaggaagaacccctcaggaaggcctgtacaatgaaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagat  
 tgggatgaaagggcagcgcgggaggggcaaggggcaagatggcctttaccaggtctcagtagcagccaccaaggaca  
 cctacgacgccccttcacatgcaggccctgccccctcgc [SEQ ID NO:209]

En un ejemplo no limitante específico, la molécula de ácido nucleico aislada comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:229 proporcionada más abajo:

CCTTCTCTAGGCGCCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCCGCCCTTGTAAACTTCCCTGACCCTGA  
 60 CATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGAC  
 CTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAACCTGGACCGACCGGTGCCGCCACCATGGAAACCAGACCCCTGCTGCTGTGGGTGC  
 TGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGACTGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGG  
 GTCACCATCTCTTGTCTGGACGCAGTCCAACATCGGGAGTAATCTGTTAACTGGTATCGACAACCTCCAGGAGCGGC  
 CCCCCAACTCCTCATCTATAGTAATAATCAGCGGCCCCAGGGGTCCCTGTGCGATTCTTGGCTCCAAGTCTGGCACCT  
 CAGCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAAGATGAGGCCACTTATTACTGTGCAACATGGGATGACAATCTGAAT  
 GTTCACTATGTCTTGGAACTGGGACCAAGGTCACCGTCTTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGGCGGGCTC  
 65 TGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGG  
 TGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGTATGCTATCAGCTGGGTGCCAGGCCCCCTGGACAAGGG



ES 2 966 099 T3

AGTTGATTTTTATTTTTGACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAAGTAACGCCA  
 TTTTGAAGGCATGGAAAAATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTTCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATA  
 TGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTTCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGC  
 CAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTTCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCAGATGCGGTCCAGCCCT  
 5 CAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCAAGGACCTGAAATGACCTGTGCCTTATTTGAACTAAC  
 CAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTGCGCGCTTATGTTCCCGGACTCAATAAAAAGAGCCCAACCCCTCACTCGGG  
 GCGCCAGTCTCCGATGACTGAGTCGCCCCGGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCCTTTCAGTTCGCATCCGACTTGTGG  
 TCTCGCTGTTTCTTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTCATTTGGGGGCTCGTCCGG  
 GATCGGGAGACCCCTGCCAGGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCIGGCCAGCACTTATCTGTGTCTGTCCGA  
 10 TTGTCTAGTGTCTATGACTGATTTTATGCGCCTGCGTCCGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGCCGACCCGTG  
 GTGGAAGTACGAGTTTCCGAACACCCGGCCGCAACCCTGGGAGACGTCACAGGGACTTCGGGGGCGCTTTTGTGGCCCG  
 ACCTGAGTCTAAAATCCCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTCTGGTAGGAG  
 ACGAGAACCTAAAACAGTTCGCCCTCCGTCTGAATTTTGTCTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCTCTTGTG  
 TGCTGCAGCATCGTCTGTGTTGTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCGGGCTAGACTGT  
 15 TACCCTCCCTAAGTTTACCTTAGGTCCTGGAAGATGTGAGCGGATCGCTCACAACAGTCCGTAGATGTCAAGA  
 AGAGAGTGGGTTACCTTCTGCTCTGCAGATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGA  
 GACCTCATCACCCAGGTTAAGATCAAGGTCTTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCCTACATCGTGAC  
 CTGGGAAGCCTTGGCTTTTACCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCTCTCTCTCCAT  
 20 CGCCCGCTCTCCCTTGAACCTCCTCGTTCGACCCCGCTCGATCCTCCCTTATCCAGCCCTCACT  
 [SEQ ID NO:229]

En un ejemplo no limitante específico, la molécula de ácido nucleico aislada comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:230 proporcionada más abajo:

GGCCCTCTAGGCGCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCGCCCTTGTAACTTCCCTGACCCCTGA  
 CATGACAAGAGTTACTAACAGCCCTCTCTCAAGCTCACTTACAGGCTCTACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGAC  
 CTCTGGCGGACGCTTACCAAGAACAACCTGGACCGACCCGTGCCGCCACCATGGAAACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGC  
 TGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGAtcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagg  
 25 gtcaccatgtcttgttctggaaccagctccaacatcggaagtcaactctgtaactggtaccagcagctcccaggaaacggc  
 ccccaaacctcctcatctataactaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacct  
 30 cagcctccctggccatcagtggeectccagctctgaggatgaggetgattatactgtgcagcatgggatggcagcctgaat  
 ggtctggtattccggcggagggaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctgg  
 tgggtggtgattcctcgatggcagaggtgagctggtgagctctggagcagaggtgaaaagccccgggagctctgga  
 agatctcctgtaaggttctgatacagctttaccagctactgagctcggctgggtgctgagccagatgccccgggaaaggcctg  
 35 gagtggatggggatcatctatcctggtgactctgataccagatacagccctcctccaaggccacgtcaccatctcagc  
 tgacaagtccatcagcactgcctacctgagtgagcagcctgaaggcctcggacaccgcatgtatactgtgctgct  
 actctggttctttcgataactggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctcagcggccgcaaccaaccagcggcagc  
 ccgcaaccaaacccccggcggccacagatcgctgagccctgctcctgcccagaggcgtgcccggccagcggcggg  
 gggcgcagtgacacagaggggctgacttcgctgtagatctacatctgggcgcccctggcgggactgtggtgggtcc  
 40 tctcctgtcactggtatcacccttactgcaacaaacggggcagaaagaagctcctgtatataattcaacaaccattt  
 atgagaccagtaaaaactactcaagaggaagatggctgtagctgcccatttccagaagaagaaggaggatgtgaact  
 gagagtgaagttcagcaggagcgcagagcccccgctaccagcagggccagaaccagctctataacagactcaatctag  
 gacgaagagaggagtagatgttttgacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaac  
 cctcaggaaggcctgtacaatgactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcagcgc  
 45 ccggaggggcaaggggcaagatggccttaccagggctcagtagcagcccaaggacacctaagcagcccttcacatgc  
 agccctgcccctcgtaaacagccactcgaggtaccgattagttcaatttgttaagacaggtatcagtggtccagc  
 ctctagtttttagtcaacaatatacaccagctgaagcctatagagtagcagccatagataaaaataaaagattttatttagt  
 ctccagaaaaaggggggaatgaaagacccccactgtaggtttggcaagctagcttaagtaacgcccattttgcaaggcatg  
 50 gaaaaatacataactgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaacagatggaaacagctgaatatgggccaacagga  
 tatctgtggtgtaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggaaacagctgaatatgggccaacaggatatct  
 gtggtaaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggtccccagatgcccgtccagccctcagcagtttctaga  
 gaaccatcagatggttccaggggtgccccaggacctgaaatgaccctgtgccttatttgaactaaccaatcagttcgtct  
 ctgctctctgttccgctcctctgctccccgagctcaataaaagagcccaaacccctcactcggggcggcagctcctccg  
 55 attgactgagtcgccccgggtaccgctgtatccaataaacctcttgcagttgcatccgacttgtggtctcgtggttctt  
 gggagggctcctctgagtgattgactaccgctcagcgggggtctttcacacatgcagcatgtatcaaaattaatttgggt  
 ttttttcttaagatttacattaaatggccatagtagttaaagttacattggcttcttgaataaacatggagattc  
 agaatgtgtcataaataatttctaattttaaagatagtagtccattggcttctacttttctttttttttttgtcct  
 ctgtcttccatttgtt  
 60 tatagttcaagtagactattagtagctctgtatacccaggggtgacettgaagtcagtggtagcctgctgttttagcctc  
 ccacatctaagattacaggtatgagctatcatttttggatatattgattgattgattgattgattgattgattgattgattg  
 tgttgtgtgtgtgtgactgtgaaaatgtgtgtatgggtgtgtgtgaaatgtgtgtatgtatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt  
 tgt  
 65 tgt  
 cagagtctttcacttagcttggAATTCACCTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCCTGGCGTTACCCAAC  
 TTAATCGCCTTGACGACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCCGATCGCCCTTCCAACAG  
 TTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTTACACCCGATATG  
 GTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGATAGTTAAGCCAGCCCGACACCCGCCAACCCGCTGACGCGCCCT

GACGGGCTTGTCTGCTCCCGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTGAGAGTTTTCA  
 CCGTCATCACCGAAACGCGCGATGACGAAAGGGCCCTCGTGATACGCCATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGG  
 TTTCTTAGACGTCAGTGGCACTTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAAT  
 ATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCGTATAAATGCTTCAATAATATTTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTT  
 5 CCGTGTGCGCCCTTATCCCTTTTTTGGCGCATTTTGCCTTCTGTTTTTTGTCCACCCAGAAAACGCTGGTGAAGTAAAAG  
 ATGCTGAAGATCAGTGGGTGCAGGATGGGTTACACTGAACTGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTGCG  
 CCCGAAGACGTTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGATGTGGCGCGGTATATCCCGTATTGACGCCCGGCA  
 AGAGCAACTCGGTCGCGCATAACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTACAGAAAAGCATCTTACGG  
 ATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGTGCCATAACCATGAGTGATAAACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACG  
 10 ATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACACATGGGGGATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGA  
 GCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTA  
 CTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCCTTCTG  
 CGCTGCGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTTGACG  
 ACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATA  
 15 GACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTTGTAACGTGTGAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATT  
 GATTTAAAACCTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAATCCCTTAACG  
 TGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAA  
 TCTGCTGCTTGCAAACAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCG  
 AAGGTAACCTGGCTTCCAGAGAGCGCAGATACCAAATCTGTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCCTCAAGAA  
 20 CTCTGTAGCACCCCTACATAACCTCGCTCTGTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCTGTCTTA  
 CCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTGGGCTGAACGGGGGGTTCTGTGCACACAGCCCAGC  
 TTGGAGCGAACGACCTACACCGAAGTACAGTACCTACAGCGTGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAA  
 GGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGAAACGCCCTGGTATC  
 TTTATAGTCTGTGCGGGTTTCCGCCACCTGTACTGTAGCGTGCATTTTTGTGTATGCTCGTCCAGGGGGCGGAGCCTATGG  
 25 AAAACGCCAGCAACGCGGCCCTTTTTACGGTTCTTGGCCTTTTGTGCGCCTTTTGTCCACATGTTCTTTCTGCGTTATC  
 CCTGATTTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCGACCCGAACGACGAGCGCAGCG  
 AGTCACTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCGCGCGTTGGCCGATTCAATTAATGCAGC  
 TGGCACGACAGGTTTTCCGACTGGAAGCGGGCAGTGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACC  
 CCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTTGTGAGCGGATAACAATTTACACAGGAAACAGCT  
 30 ATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCTAATACATCCCAAACCTCAAATATATAAAGCATTTGACTTG  
 TTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGGAAAGCTAAGCCAGCTTTTTTAAACATTTAAAATGTTAATTCATTTTAAATGCACAG  
 ATGTTTTTATTTATAAGGGTTCAATGTGCATGAATGTGCAATTTCTGTTACCAAAGCTAGTATAAATAAAAATAG  
 ATAAACGTGGAAATTAAGTTCTGTCTATTAACGTTTTCTTCTCAGTTGACAACATAAATGCGCTGTGAGCAAG  
 35 CCAGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCATTATGCCAGTCAATTAATTAAGTCAATTAGTTGATTTTTATTTTTG  
 ACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGAAGGCATGGAAA  
 AATACATAACTGAGATAGAAAAGTTGAGTCAAGGTGAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATC  
 TGTGGTAAGCAGTTCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGG  
 TAAGCAGTCTCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTCTAGAGAAC  
 40 CATCAGATGTTTTCCAGGGTGCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGAGTGGCTTATTTGAACTAACCAATCGTTCTGTTCTG  
 CTTCTGTTGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAGAGGCCACACCCCTCACTCGGGGGCCAGTCTCTCCGATTG  
 ACTGAGTCCGCCGGTACCCTGTATCCAATAAACCTCTTGCAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCTTGGGA  
 GGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTGAGCGGGGGTCTTTTCAATTTGGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAGACCCCTGCC  
 CAGGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTATGAC  
 45 TGATTTTATGCGCCTGCGTCCGTTAGTTAGCTAACTAGCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGGAACTGACGAGTTCCG  
 GAACCCCGGCCAACCTGGGAGACGTCACCGGACTTCCGGGGCCGTTTTTGTGGCCGACCTGAGTCTTAAAATCC  
 CGATCGTTTAGGACTTTTGGTGCACCCCTTAGAGAGGGATATGTGTTCTGGTAGGAGACGAGAACCCTAAAACAGT  
 TCCCGCCTCCGTCTGAATTTTTGCTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCTTGTCTGCTGCAGCATCGTTCTG  
 TGTGCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCGGGCTAGACTGTTACCCTCCCTAAGTTT  
 50 GACCTTAGGTCAGTGGAAAGATGTGAGCGGATCGCTACAACCAGTCCGTTAGATGTCAGAAGAGACGTTGGGTTACCT  
 TCTGCTCTGCAGAAATGGCCAACCTTTAACGTCCGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCCGAGACCTCATCACCAGGTT  
 AAGATCAAGGCTTTTTACCTGGCCCGCATGGACACCAGACAGGTCCTTACATCGTGACCTGGGAAGCCTTGGCTTT  
 TGACCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCTCCTCTTCCCTCATCCGCCCGTCTCTCCCC  
 TTGAACCTCCTCGTTGACCCCGCTCGATCCTCCCTTATCCAGCCCTACT [SEQ ID NO:230]

55 En un ejemplo no limitante específico, la molécula de ácido nucleico aislada comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:231 proporcionada más abajo:

CCTTCTTAGGCGCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCGCCCTTGTAAACTTCCCTGACCCCTGA  
 CATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGAC  
 60 CTCTGGCGGACGCTTACCAAGAACAACCTGGACCGACCGGTGCCGCCACCATGGAAACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGC  
 TGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGACAGGCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCGGGCAGAGG  
 GTCACCATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATTACGTATTTCTGGTACCAGCAGCTCCAGGAACGGC  
 CCCCCAACTCCTCATCTATAGTAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCT  
 CAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTAAGTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAGT  
 GCCTCTTATGTTTTGGAACCTGGGACCAAGTCAACGCTCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGGCGGCTC  
 65 TGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCAGGTCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGCTCCTCGG  
 TGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTACGAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGG



CTTGAGTGGATGGGAAGGATCATCCCTATCCTTGGTACAGCAAACACTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTACAGATTAC  
 CGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGC  
 GCTCTGGTTACGGTCTTACCGTTGGGAAGATTCTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCAGCGgcccgcaccc  
 5 accacgacgcccagcgcgcgaccaccaacccccggcgcaccaagatcgcgctcgcagccccctgtccctgcccagaggcgtg  
 ccggccagcggcggggggcgcagtgcaacagagggggctggactctcgctgtgatactcaatctgggcgccccctggcgcg  
 ggactgtggggctctctctctgtcactgggttacccctttactgcaacaaacggggcagaagaagctcctgtatata  
 ttcaaacaccatttatgagaccagtaacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaaga  
 10 agggagatgtgaactgagagtgaagttcagcaggagcgcagagcccccccggtaccagcagggccagaaccagctctata  
 acgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatggggggaaag  
 ccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccctacagtgagattgg  
 gatgaaaggcagcgcgggaggggcaaggggcaagatggcctttaccagggtctcagtagcaccaccaaggacacctaag  
 acgcccctcacatgacaggccctgccccctcgtaacacagcctcagaggatccggattagtccaatttggtaaagacagga  
 15 tatcagtggtccaggtctcagtttggactcaacaatcaccagctgaagcctatagagtacagccatagataaaaataa  
 aagattttatattagctccagaaaaaggggggaaatgaagacccccactgtaggtttggcaagctagcttaagtaacgcc  
 attttgcaggcagtgaaaaatacataaactgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaaacagatggaacagctgaat  
 atgggcaaacaggatctgtgtgtaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggaacagctgaataggg  
 ccaaacaggatctgtgtgtaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggtccccagatgcggtccagccc  
 tcagcagtttctagagaaccatcagatgtttccagggtgcccccaaggacctgaaatgacctgtgccttatttgaactaa  
 20 ccaactcagttcctctcctcctgcttctgctcgcgcgctctgctccccgagctcaataaaagagcccacaacccccctcactcgg  
 ggcgcagtcctccgatttgactgagtcgcccgggtaccgctgtatcccaataaacctcttgcagttgcatccgacttgtg  
 gtctcgtgttcccttgggaggggtctcctctgagtgattgactaccgctcagcgggggtcttccacatgcagcatgtat  
 caaaatatttgggtttttttcttaagtatttacattaaatggccatagtaacttaaaagttacattggcttcccttgaat  
 aaacatggagatctcagaatgtgtcataaatatttctaattttaagatagatctccattggcttctacttttctttt  
 attttttttctcctctgtcttccatttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgtt  
 25 ttaaagatcctacactatagttcaagctagactattagctactctgtaaccagggtgacctgaaagtcatgggtagcct  
 gctgttttagcctcccacactaagattacaggtatagctatcatttttggatattgattgattgattgattgattgattg  
 gtgtgtgtgtgattgtgttgtgtgtgtgactgtgaaaatgtgtgtatgggtgtgtgtgaaatgtgtgtatgtatgtgtg  
 gtgtgagtggt  
 30 gt  
 gggt  
 ctggcgttaccacacttaattcgccttgcagcactccccctttcgccagctggcgttaatagcgaagaggcccgaccgat  
 CGCCCTCCCAACATGTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTAT  
 35 TTCACACCGCATAGTGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCGCCCAACAC  
 CCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATG  
 TGTCAGAGGTTTTACCGTTCATCCCGAAACGCGCGATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCATTTTTTATAGGTTAATG  
 TCATGATAAATAATGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCCTTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTATTTTTT  
 TAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCGTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTAT  
 GAGTATTAACATTTCCGTGTGCGCCTTATTCCCTTTTTTGGCGCATTTTGCCTTCTGTTTTTGTCTCACCCAGAAACGC  
 40 TGGTAAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGACGAGTGGGTACATCGAAGTGGATCTCAACAGCGGTAAAGATC  
 CTTGAGAGTTTTCGCCCCGAGAAGCTTTTTCCAATGATGAGCACTTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGGCTATTATCCCG  
 TATTGACGCGGGCAAGAGCAACTCGGTGCGCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTACAG  
 AAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCACTGCTGCCATAACCATGAGTATAACTGCGGCCAAC  
 TTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACCTGCGCTTGA  
 45 TCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCGTGTAGCAATGGCAACAACGT  
 TGGCAAACTTAACTGGCAACTACTTACTCTGCTTCCCGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGCGGATAAAGTT  
 GCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGCTGAGCGTGGGTCTG  
 CCGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAAGCAACTA  
 TGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCCTACTGATTAAGCATTGGTAACCTGTCAGACCAAGTTTACTCA  
 50 TATAACTTTAGATTGATTTAAAACCTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGAC  
 CAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGTAGATCCTT  
 TTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAAACAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTTGTTTGGCGGATCAAGAGCTA  
 CCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAATACTGTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGG  
 55 CCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCATACATCCCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCG  
 ATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTGGGGCTGAACGGGGGGTTCCG  
 TGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCT  
 TCCCAGAGGGGAGAAAGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCCGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGG  
 GAAACGCGCTGGTATCTTATAGTCTGTGGGTTTCCGCCACCTCTGACTTGGAGCGTGGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGG  
 GGGCGGAGCTATGGAAAACCGCAGCAACCGGCCCTTTTTACCGTTCTGGCCTTTTTGCTGGCCTTTTTGCTCACATGTT  
 60 CTTTTCTGCGTTATCCCTGATTTCTGTGGATAACCGTATTACCGCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTGACCAACCGAA  
 CGACCGAGCGCAGCGAGTCAAGTGAAGCGGAAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCGCGCGTTGGCCG  
 ATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTTCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCT  
 CACTCATTAGGCACCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATGTGAGCGGATAACAATTT  
 ACACAGGAAACAGCTATGACCATGATACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCTTAATACATCCCAAACCTCAAATATAT  
 AAAGCATTGACTTGTCTATAGCCCTAGGGGGGGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTTAAACATTTAAATGTTAATTC  
 65 ATTTTAAATGCACAGATGTTTTTATTTCAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATCTGTTACCAAAAGCTAG  
 TATAAATAAAAATAGATAAACCGTGGAAATTACTTAGGTTTTCTGTCATTAACGTTTTCTTCTCAGTTGACCAACATAAT  
 GCGCTGCTGAGCAAGCCAGTTTGCATCTGTGAGGATCAATTTCCATTATGCCAGTCAATTAATTACTAGTCAATTAGT

TGATTTTTATTTTTGACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTT  
 TGCAAGGCATGGAAAAATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTTCCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGG  
 GCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCTGCCCGGGCTCAGGGCCAAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAG  
 5 CAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTTCCAGGGTGCCTCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAA  
 TCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTCCGCGCGCTTATGCTCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCAACCCCTCACTCGGGGCG  
 CCAGTCCCTCCGATTGACTGAGTCGCCCGGGTACCCGCTGATCCAATAAACCCCTCTTGCAGTTGCATCCGACTTGTGGTCT  
 CGCTGTTCTTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTGAGCGGGGGTCTTTTCAATTTGGGGGCTCGTCCGGGAT  
 10 CGGGAGACCCCTGCCAGGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTG  
 TCTAGTGTCTATGACTGATTTTATGCGCCTGCGTGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTG  
 GAACTGACGAGTTCGGAACACCCGGCCGCAACCCCTGGGAGACGTCCAGGGACTTCGGGGCCGTTTTTGTGGCCCGACC  
 TGAGTCTAAAATCCCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGACCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTCTGGTAGGAGACG  
 AGAACCTAAAACAGTTCGCGCTCCGCTGAATTTTTGCTTTGCTTTGGGACCGAAGCCGCGCGCTGTGTCTGTCG  
 15 TGCAGCATCGTTCTGTGTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGGCTAGACTGTTAC  
 CACTCCCTTAAGTTTACCTTAGGTCAGTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACACCAGTCGGTAGATGTCAAGAAGA  
 GACGTTGGGTTACCTTCTGCTCTGCAGAAATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGAC  
 CTCATCACCCAGGTTAAGATCAAGGCTTTTTACCTGGCCCGATGGACACCCAGACCAGGTCCTTACATCGTGACCTG  
 GGAAGCCTTGGCTTTTGAACCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCCTCCTTCTCCATCCG  
 20 CCCCCTCTCCCCCTGAACCTCCTGTTTCGACCCCGCTCGATCCTCCITTTATCCAGCCCTCACT [SEQ ID NO:231]

En un ejemplo no limitante específico, la molécula de ácido nucleico aislada comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:232 proporcionada más abajo:

CCTTCTCTAGGCGCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCGCCCTTGTAACCTTCCCTGACCCTGA  
 25 CATGACAAGAGTTACTAACAGCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGAC  
 CTCTGGCGGACGCTACCAAGAACAACCTGGACCCGCGGTGCCGCCACCATGGAAACCGACACCCTGCTGCTGGGTGTC  
 TGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGAcagtctgtgctgacgacgcccctcagtgtctggggccccagggcagagg  
 gtcaccatctcctgcaactgggagcagctccaacatcgggcaggttttgatgtacactggtaccagcagctccaggaac  
 30 agccccaaactcctcatctatggtaacagcaatcgccctcaggggtcctgaccgattctctggctccaagtctggca  
 cctcagcctccctggccatcactgggtccagggctgaggatgaggctgatttactgcccagtcctatgacagcagcctg  
 agtggttatgtcttcggaaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcgggcggtc  
 tgggtggtggtggtccctcgagatggcccaggtccagctggtacagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcag  
 tgaaggtctcctgcaaggtctctggtatacaccttccagactataatgacactggtgcaagggcctggcaaacagg  
 35 cttagtggtggtggatcaaccctaacagtggtggcaacaactatgacagaaagtttcaggacaggtcaccgtgac  
 cagggacacctccagcaaacaggtcactgagctgaccaggtgagatctgacgacacggcctgattactgtgctg  
 gctctccgtactctggtgttctggataaatggggcctcaaggtactctggtgaccgtctcctcagcggcgccacccaccg  
 acgccaagcggcgccgacccaacccccggcgccacagatcgcgctgcagcccctgtccctgcgcccagagggctgcccggcc  
 agcggcgggggggcagtgacacagagggggctggaacttcgctgtgatactacatctggggcgcccctggcggggact  
 40 gtggggctccttctcctgtcactggttatcaccttactgcaacaacggggcagaaagaagctcctgtatataattcaaa  
 caaccatttctgagaccagtaaaaactactcaagaggaagatggctgtagctgcccatttcagaagaagaagaaggagg  
 atgtgaactgagagtgaaagttcagcaggagcgcagagcccccgctaccagcagggccagaaccagctctataacgagc  
 tcaatctaggacgaagagaggagtagatgttttgacaagagacgtggccgggaccctgagatggggggaaagccgaga  
 aggaagaaccctcaggaagcctgtacaatgaactgcagaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaa  
 45 agcgagcgcgggaggggcaaggggacagatggccttaccagggctcagtagaccccaaggacacctaagcagcggc  
 ttcacatgcaggccctgccccctcgctaacagcctcagggatccggattagtcctcaatttgtaaaagacaggaatcag  
 tggctcaggtctcagtttgactcaacaatcacagctcagagctatagagtagcagccatagataaaaataaagatt  
 ttatttagtctccagaaaaagggggaatgaaagacccccactgtaggtttggcaagctagcttaagtaacgccttttg  
 caaggcatggaaaaatacataactgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaacagatggaaacagctgaatatgggc  
 caaacaggatctctgtgtaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggaaacagctgaatatgggccaac  
 50 aggatctctgtgtaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatgggtcccagatgcggtccagccctcagca  
 gttctagagaaccatcagatggttccaggggtgcccgaaggacctgaaatgaccctgtgcttatttgaactaaccaatc  
 agttcgtctctcgtctctgttcgctgctctctgctccccgagctcaataaaagagcccaaacccctcactcggggcgcc  
 agtccctcogattgactgagtcgccccgggtaaccgtgtatccaataaacccctcttgagttgcatccgactgtggtctcg  
 ctggtccttgggaggtctcctctgagtgattgactaccgctcagcgggggtctttcacacatgcagcatgtatcaaaat  
 55 taatttgggttttttcttaagtaattacattaaatggccatagtaactaaagttacattggcttcttgaataaacat  
 ggagtaattcagaatgtgtcataaataatttctaattttaaagatagtaactccattggcttctactttttcttttatttt  
 ttttgcctctgtcttccatttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgtt  
 atcctacactatagttcaagctagactattagctactctgtaaccaggggtgacctggaagctatgggtagcctgctgtt  
 60 ttagccttcccacatcaagattacaggtatgagctatcatttttggatattgattgattgattgattgattgattgattgattg  
 gtgtgattgt  
 gt  
 65 ttttgagacagagcttctcacttagctggAATTCAGTGGCCGTCGTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCCTGGCG  
 TTACCCAACCTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGGCCCGCACCCGATCGCCCT  
 TCCCAACAGTTGCGCAGCTGAATGGCGAATGGCCGCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCCAC  
 CCGCATATGGTGACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCGCATAGTTAAGCCAGCCCGACACCCCGCACACCCCGCTG  
 ACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTGAG

5 AGGTTTTACCGTTCATCACCGAAACGCGCGATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGA  
 TAATAATGGTTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTTATTTTTCTAAATA  
 CATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAGGAAGATATGAGTAT  
 TCAACATTTCCGTGTCCGCCCTTATTCCTTTTTTTCGGGCATTTTTGCCTTCTCTGTTTTTGTCCACCCAGAAACGCTGGTGA  
 10 AAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAG  
 AGTTTTCGCCCCGAAGACGTTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGA  
 CGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCCGGCAGATACACTATCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCCAGTCCAGAAAGC  
 ATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGTGCCATAACCATGAGTGATAAACTGCGGCCAACTTACTT  
 CTGACAACGATCGGAGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACCTGCCTTGATCGTTG  
 15 GGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACACGTTGCGCA  
 AACTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCGAGGA  
 CCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTTATGTCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTAT  
 CATTGACAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCGATATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCCAACTATGGATG  
 AACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTGAGACCAAGTTTACTCATATATA  
 20 CTTTAGATTGATTTAAAACCTTCATTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAT  
 CCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCACCTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTC  
 TGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAACAAAAAACCCGCTACCAGCGGTGGTTTTGTTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACT  
 CTTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTCCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCA  
 CTTCAAGAACTCTGTAGACCAGCTACATACCTGCCTGCTAATCCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGT  
 25 CGTGTCTTACCGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCCGGCTGAACGGGGGGTTCTGTGCACA  
 CAGCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAAGTACCTACAGCGTGTAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGA  
 AGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCGAGGTCCGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAACG  
 CCTGTATCTTTATAGTCTGTCCGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCCAGGGGGGCGG  
 AGCCTATGGAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCTTGGCCTTTTGTGGCCTTTTGTGCTCACATGTTCTTTCC  
 30 TGCGTTATCCCTGATTTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGTAGCTGATACCGCTCGCCGACGCCGAACGACC  
 AGCGCAGCGAGTCACTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAAACCGCCTCTCCCGCGCTTGGCCGATTCT  
 TAATGCAGCTGGCAGCAGGTTTTCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCA  
 TTAGGCACCCAGGCTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTACACAG  
 GAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCTAATACATCCCAAACCTCAAATATATAAAGCA  
 35 TTTGACTTGTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTAACATTTAAAATGTTAATCCATTTTTA  
 AATGCACAGATGTTTTTATTTTATAAGGGTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCCTGTTACCAAAGCTAGTATAAA  
 TAAAAATAGATAAACCTGGAATTAACCTTAGAGTTTCTGTCAATTAACGTTTCTTCTCAGTTGACAACATAAATCGCGTG  
 CTGAGCAAGCCAGTTTGCATCTGTCCAGGATCAATTTCCATTATGCCAGTCATATTAATTAAGTCAATGATGATTT  
 TTATTTTTGACATATACATGTGAATGAAAGACCCCACTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGAAG  
 40 GCATGAAAAATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTGAGATCAAGGTGAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAA  
 CAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAAACAGGA  
 TATCTGTGGTAAGCAGTTCCCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCGAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTT  
 CTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTT  
 CGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTATGCTCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCAACCCCTACTCGGGGCGCCAGTC  
 45 CTCCGATTGACTGAGTCGCGCGGTTACCCGTGTATCCAATAAACCTCTTGCAGTTGCATCCGACTTGTGCTCGCTGT  
 TCCTTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTGAGCGGGGCTTTTCATTTGGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAG  
 ACCCTGCCAGGGACACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGT  
 GTCTATGACTGATTTTATGCGCCTGCTGCGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGAAGT  
 ACGAGTTCGGAACACCCGCGCAACCCTGGGAGACGTCACAGGGACTTCCGGGGCCGTTTTTGTGGCCCGACCTGAGTC  
 50 CTAATAACCCGATGTTAGGACTCTTTGGTGACCCCTTAGAGGAGGATATGTGGTCTGTGGTAGGAGACGAGAACC  
 TAAAACAGTTCCCGCTCCGCTGAATTTTTGCTTTCCGTTGGGACCGAAGCCGCGCGCGCTTGTCTGCTGCTGACG  
 ATCGTTCTGTGTGCTCTGTCTGACTGTGTTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCGGGCTAGACTGTTACCACTCC  
 CTTAAGTTTGCCTTAGGTCACTGGAAAGATGTGAGCGGATCGCTCACAACAGTCCGTAGATGTCAAGAAGAGACGTT  
 GGGTTACCTTCTGCTGCGAGAATGGCAACCTTTAAGCTCGGATGGCCGCGAGACGGACCTTTAACCAGACCTCATC  
 ACCAGGTTAAGATCAAGGTCTTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCTTACATCGTGACCTGGGAAGC  
 55 CTTGGCTTTTGACCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCTCCTCTTCTCCATCCGCCCGT  
 CTCTCCCTTGAACCTCCTCGTTCGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTATCCAGCCCTACT [SEQ ID NO:232]

55 En un ejemplo no limitante específico, la molécula de ácido nucleico aislada comprende ácidos nucleicos que tienen  
 la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:233 proporcionada más abajo:

60 CCTTCTCTAGGCGCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCGCCCTTGTAACCTTCCCTGACCCTGA  
 CATGACAAGAGTTACTAACAGCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCAGCAAGTCTGGAGAC  
 CTCTGGCGGACGCTTACCAAGAACAACCTGGACCCGCTGCGCCACCATGGAACCCGACACCCCTGCTGCTGTGGGTGC  
 TGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGAcaatctgcctgactcagcctgectccgtgtctgctctctggacagtcg  
 65 atcgccatctcctgcaactggaaccagcagtgacggtgggtggatcaacagcaccagcgaagccccaaactcatgat  
 ttatgaggacagtaagcgccctcaggggtttctaactgcttctctggctccaagtctggcaacacggcctcctgacca  
 tctctgggctccaggctgaggacgaggtgattatactgcaactcaatacaagaagcagcactttggtgttcggcgga  
 gggcaaaagctgacgctcctaggttctagaggtggtggtagcggcgggcggtctggtggtggtggatccctcga  
 gatggccgaagtgcagctggtgagctcgggctgagatgaagaagcctgggctcactgaagctcctgcaaggtct  
 65 ctggatacaccttctgactactgtatactggaagcagcagccctggacaagggcttgagtcctatgggatggatc  
 aaccctaacagtggtggcacaactatgcaagaagtttcagggcaggtcaccatgaccagggacagctcctcagcac

agcctacatggagctgagcaggtgagatctgacgacaccgcatgtattactgtgcgcgctcccagcgtgacggttaca  
 tggattactggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctcagcggccgcacccaccagcagccagcggcgaccacca  
 accccggcgcccacgatcgcgctcgcagcccctgtcctcagcggccagagcgtgcccggcagcggcgggggcgagtgca  
 cacgagggggctggacttcgcctgtgatctacatctgggcccctggccgggacttgggggtccttctcctgtcac  
 5 tggttatcaccccttactgcaacaaacggggcagaaagaagctcctgtatataattcaaacaccatttatgagaccagta  
 caaactactcaagaggaagatggctgtagctgcccgtttccagaagaagaaggaggtatgtgaactgagagtgaaagt  
 cagcaggaatagcagagcccccccgctaccagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggaacgagag  
 agtaacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggc  
 ctgtacaatgaaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcagcggcgaggggc  
 10 ggggacagatggccttaccagggtctcagtaacgcaaccagacacctaagcgccttcacatgcagggccctgcccc  
 ctgctaacagccactcgaggatccggattagtcacatttggtaaaagacaggatatacagtggtccaggctctagtttga  
 ctcaacaatatcaccagctgaagcctatagagtaacagccatagataaaaataaaagattttatattagctccagaaaaag  
 ggggaatgaaagaccccactgtaggtttggcaagctagcttaagtaacgccattttgcaaggcattgaaaaatacata  
 actgagaatagagaagttcagatcaaggtcagagctggaacagctgaatatgggccaacaggatctctgtggttaa  
 15 gcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggaacagctgaatatgggccaacaggatatacgtggttaagcag  
 tccctgccccggctcagggccaagaacagatgggtcccagatgcccggcctcagcagtttctagagaaccatcagat  
 gttccagggtgccccaggacctgaaatgaccctgtccttatttgaactaaccaatcagttcgtctctcgtctctgtt  
 cgegctctctgctccccgagctcaataaaagagcccacaaccctcactcggggcgccagctcctccgattgactgagtc  
 gccgggtaccgctgtatccaataaacctcttgacgtgcatccgacttggtctcgtctgcttctgggagggtctcc  
 20 tctagtgattgactaccgctcagcggggctcttcacacatgcagcagctgatacaaaataaattggtttttttcttaa  
 gtatttaccatataatggccatagtaactaaagttacattggcttctctgaaataaacatggagattcagaatgtgtcat  
 aaatatttctaattttaagatagtatctccattggcttcttacttttcttttattttttttttgtcctctgtcttccatt  
 tgt  
 25 tagactattagctactctgtaacccagggtagccttgaagtcagggtagcctgctgttttagccttcccacatctaaga  
 ttacaggtatgagctatcatttttggatattgattgattgattgattgattgattgattgattgattgattgattgattg  
 tgaactgtgaaaaatgtgtgtatgggtgtgtgtgaaatgtgtgtatgtaatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt  
 tgt  
 ttgtgaaaaaatattctatggtagtgagaccaagctccggctcaggtgtcaggttgggtttttgagacagagtccttca  
 30 cttagcttggAATTCACCTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCCTGGCGTTACCCAACCTAATCGCCTTG  
 CAGCACATCCCCCTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTG  
 AATGGCGAATGGCGCTGATGCGGTATTTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATATGGTGCACTCTCAG  
 TACAATCTGCTCTGATGCCGATAGTTAAGCCAGCCCGCACCCGCCAACACCCGCTGACCGCCCTGACGGGCTTGGT  
 TGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTGAGGTTTTCCACCTCATCCCG  
 35 AACCGCGGATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGT  
 CAGGTGGCACTTTTCGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAATAACATTCAAATATGATCCGCTC  
 ATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGATATGAGTATTC AACATTTCCGTGTGCGCCT  
 TATTCCTTTTTTTCGGGCATTTTTGCCTTCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAGTAAAAGATGCTGAAGATC  
 AGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAATGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCCGCCGAAGAACGT  
 40 TTTCCAAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGCGCGGTATTTATCCCGTATTGACCGCGGCAAGACCACTCGG  
 TCGCGCATACTACTTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAG  
 TAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAAACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCG  
 AAGGAGTAACCGCTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACCTGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGC  
 CATACC AAACGACGAGCGTGACACCAGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAACCTGGCGAACTAC  
 TTACTCTAGCTTCCCGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGGCGATAAAGTTGCAGGACCCTTCTGCGCTCGGCCCTT  
 45 CCGGCTGGCTGGTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGCTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGA  
 TGGTAAGCCCTCCCTTACTGAGTTACTTACACGACGGGGAGTCAAGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTG  
 AGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTGACACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACCTT  
 CATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTT  
 CCACTGAGCGTCAGACCCGTCAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGC  
 50 AAACAAAAAACACCACCCTACCAGCGGTGGTTTTGTTTGGCCGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACCTGGC  
 TTCAGCAGAGCGCAGATACCAATACTGTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACC  
 GCCTACATACCTCGCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGCCGATAAGTCTGTCTTACC GGCTTGGACT  
 CAAGACGATAGTTACC GGATAAAGCGCAGCGGTGACCGGGGTTTCGTGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAAGC  
 ACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGCGGACAGGTA  
 55 TCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAACGCCTGGTATCTTTATAGTCTTG  
 TCGGTTTTCGCCACTCTGACTTGAAGCTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGCGGAGCCTATGAAAAACGCCAGC  
 AACGCGCCCTTTTTACGGTTCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTTGCTCACATGTTCTTTCTGCGTTATCCCTGATTCTGT  
 GGATAACCGTATTACC GCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGACGGCAACGACCCGAGCGCAGCGAGTCACTGAGCG  
 60 AGGAAGCGGAAGAGCCCAATACGCAAAACCCCTCTCCCCGCGTTGGCCGATTCAATAATGACGATGACGACAGG  
 TTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCAGGCTTTACA  
 CTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTACACAGGAAACAGCTATGACCATGATT  
 ACGCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCTTAATACATCCAAACTCAAATATATAAAGCATTTGACTTGTCTATGCCCTA  
 GGGGCGGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTAACTTTAAAATGTTAATTCATTTTTAAATGCACAGATGTTTTTATTT  
 65 CATAAGGGTTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATCTCTGTACCAAGCTAGTATAAATAAAAATAGATAAACGTTGAA  
 ATTACTTAGAGTTTTCTGATTAAACGTTTTCTTCTCAGTTGACAACATAAATGCGCTGCTGAGCAAGCCAGTTTGCATC  
 TGTCAGGATCAATTTCCATATGCCAGTCATATTAATTAAGTCAATTAAGTTGATTTTTATTTTTGACATACATATGT  
 GAATGAAAGACCCACCTGTAGTTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGAAGGCATGGAAAAATACATAACTG

AGAATAGAAAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAG  
 TTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCT  
 GCCCGGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTCTAGAGAACCATCAGATGTTT  
 CCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCG  
 5 CGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAAGAGCCCAACCCCTCACTCGGGGCGCCAGTCTCCGATTGACTGAGTCGCC  
 GGTACCCCGTGTATCCAATAAACCCCTCTGCACTGGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCCCTTGGGAGGGTCTCCTCTG  
 AGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGCTTTTCATTTGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAGACCCCTGCCAGGGACCACCG  
 ACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTATGACTGATTTTATGCG  
 CCTGCGTCCGTTACTAGTTAGCTAAGTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGGAACTGACGAGTTCGGAACACCCGGCC  
 10 GCAACCCCTGGGAGACGTCACAGGGACTTCGGGGGCGCTTTTGTGGCCGACCTGAGTCTAAAATCCCGATCGTTTAGG  
 ACTCTTTGGTGCACCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTCTGGTAGGAGACGAGAACCCTAAAACAGTTCGCCGCTCCGT  
 CTGAATTTTTGCTTTCCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCTCTGTCTGCTGCAGCATCGTCTGTGTTGTCTCTGT  
 CTGACTGTGTTTCTGATTTGCTGAAAATATGGGCCGGGCTAGACTGTACCACCTCCCTAAGTTTGACCTTAGCTCA  
 15 CTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCCGTTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTTACCTTCTGCTCTGCAG  
 AATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTCATCACCCAGGTTAAGATCAAGGTC  
 TTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCTACATCGTGACCI GGAAGCCTTGGCTTTTACCCTCCCTCC  
 CTGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCCCTCTTTCCTCCATCCGCCCGTCTCTCCCTTGAACCTCCTC  
 GTTCGACCCCGCTCGATCCTCCCTTATCCAGCCCTCACT [SEQ ID NO:233]

20 En un ejemplo no limitante específico, la molécula de ácido nucleico aislada comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:234 proporcionada más abajo:

atggaaccgacacccctgctgctgtgggtgctgctgctgtgggtgccaggatccacaggactg  
 cctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggaaccccgggcagagggtcacccatctctgtg  
 25 tctggacgcagttccaacatcgggagtaattctgttaactggatcgcacaactcccaggagcg  
 gccccaaactcctcatctatagtaataatcagcggccccaggggtccctgtgcatctctct  
 ggctccaagtctggcaacctcagcctccctggccatcagtgggctccagctcgaagatgaggcc  
 acttatactgtgcaacatgggatgacaatctgaatgttcaactatgtcttcggaactgggacc  
 aaggtcacccgtcctaggttctagaggtgggtggtagcggcgccggcgtctgggtgggtgg  
 30 ggatccctcgagatggcccaggtgcagctgggtgcagctcggggctgaggtgaagaagcctggg  
 tccctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctggaggcacctcagcagctatgctatcagctgg  
 gtgcgacagggccctggacaagggcttgagtggaatgggaaggatcatccctatccttgggtata  
 gcaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggaacaatccacgagcaca  
 gcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgctgctgct  
 35 gggtactactctcatgacatgtggtctgaagattggggtaaggtactctgggtgaccgtctcc  
 tcagcggccgcaattgaagttatgtatcctcctccttaacctagacaatgagaagagcaatgga  
 accatataccatgtgaaagggaaacaccttctgccaagtcctcctatttcccgacccttctaag  
 cccttttgggtgctgggtgggtgggtgggtgagtcctggcttctgctatagcttggtagtaacagtg  
 gcctttattatcttctgggtgaggagtaagaggagcaggtcctgacagtgactacatgaa  
 40 atgactccccgcccggcccccacccgcaagcattaccagccctatgccccaccacgcgac  
 ttgcagcctatcgtccagagtgaaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcag  
 ggccagaaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtaagatgtttggac  
 aagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaaaccctcaggaaaggc  
 ctgtacaatgaaatgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggc  
 45 gagcgcggagggggcaaggggacagatggcctttaccagggtctcagtaacagccaccaaggac  
 acctacgacgccccttcacatgcaggccctgccccctcgctaa [SEQ ID NO:234]

50 En un ejemplo no limitante específico, la molécula de ácido nucleico aislada comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:235 proporcionada más abajo:

atggaaccgacacccctgctgctgtgggtgctgctgctgtgggtgccaggatccacaggacag  
 gctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggaaccccgggcagagggtcacccatctctgtg  
 55 tctggaagcagctccaacatcgggaagtaattacgtaattctggtaaccagcagctcccaggaaagc  
 gccccaaactcctcatctatagtaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctct  
 ggctccaagtctggcaacctcagcctccctggccatcagtgggctccggctccaggatgaggt  
 gattatactgtgagcatgggatgacagcctgagtgctcttatgttttcggaactgggacc  
 aaggtcacccgtcctaggttctagaggtgggtggtagcggcgccggcgtctgggtgggtgg  
 60 ggatccctcgagatggcccaggtgcagctgggtgcagctcggggctgaggtgaagaagcctggg  
 gtgcgacagggccctggacaagggcttgagtggaatgggaaggatcatccctatccttggta  
 gcaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggaacaatccacgagcaca  
 gcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgctgctgct  
 gggtacgggttcttaccgttgggaagattcttggggtaaggtactctgggtgaccgtctcctca  
 gccgcccgaattgaagttatgtatcctcctccttaacctagacaatgagaagagcaatggaacc  
 65 attatccatgtgaaagggaaacaccttctgccaagtcctcctatttcccgacccttctaagccc  
 ttttgggtgctgggtgggtgggtgggtgagtcctggcttctgctatagcttgctagtaacagtgcc  
 tttattatcttctgggtgaggagtaagaggagcaggtcctgcaagtgactacatgaaatg

## ES 2 966 099 T3

```
actccccgcgcgccccgggcccaccgcaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttc
gcagcctatcgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccggtaccagcagggc
cagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaag
5 agacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctg
tacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgag
cgccggagggggcaaggggcacgatggcctttaccaggtctcagtaagccaccaaggacacc
tacgacgccccttcacatgcaggccctgccccctcgctaa [SEQ ID NO:235]
```

10 La molécula de ácido nucleico aislada que tiene la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO:207 codifica un CAR dirigido a BCMA (designado como CAR54 28z dirigido a BCMA) que comprende un scFv humano que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:53, una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:54, y un enlazador que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:69 posicionado entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera, un dominio transmembrana que comprende 15 un polipéptido CD28 y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3 $\xi$  que comprende la secuencia de aminoácidos 52 a 163 de la SEQ ID NO: 195, y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido CD28, en donde la región CD28 que comprende el dominio transmembrana y la región de señalización coestimuladora comprende los aminoácidos 114 a 220 de la SEQ ID NO: 193.

20 La molécula de ácido nucleico aislada que tiene la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO:208 codifica un CAR dirigido a BCMA (designado como CAR40 28z dirigido a BCMA) que comprende un scFv humano que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:57, una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:58, y un enlazador que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:69 posicionado entre la 25 región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera, un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD28 y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3 $\xi$  que comprende la secuencia de aminoácidos 52 a 163 de la SEQ ID NO: 195, y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido CD28, en donde la región CD28 que comprende el dominio transmembrana y la región de señalización coestimuladora comprende los aminoácidos 114 a 220 de la SEQ ID NO: 193.

30 La molécula de ácido nucleico aislada que tiene la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO:209 codifica un CAR dirigido a BCMA (designado como CAR24 28z dirigido a BCMA) que comprende un scFv humano que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:65, una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la 35 SEQ ID NO:66, y un enlazador que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:69 posicionado entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera, un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD28 y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3 $\xi$  que comprende la secuencia de aminoácidos 52 a 163 de la SEQ ID NO: 195, y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido CD28, en donde la región CD28 que comprende el dominio transmembrana y la región de señalización coestimuladora comprende los aminoácidos 114 a 220 de la SEQ ID NO: 193.

40 La molécula de ácido nucleico aislada que tiene la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO:234 codifica un CAR dirigido a BCMA (designado como CAR3 28z dirigido a BCMA) que comprende un scFv humano que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:21, una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la 45 SEQ ID NO:22, y un enlazador que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:69 posicionado entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera, un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD28 y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3 $\xi$  que comprende la secuencia de aminoácidos 52 a 163 de la SEQ ID NO: 195, y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido CD28, en donde la región CD28 que comprende el dominio transmembrana y la región de señalización coestimuladora comprende los aminoácidos 114 a 220 de la SEQ ID NO: 193.

50 La molécula de ácido nucleico aislada que tiene la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO:235 codifica un CAR dirigido a BCMA (designado como CAR37 28z dirigido a BCMA) que comprende un scFv humano que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:61, una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la 55 SEQ ID NO:62, y un enlazador que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:69 posicionado entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera, un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD28 y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3 $\xi$  que comprende la secuencia de aminoácidos 52 a 163 de la SEQ ID NO: 195, y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido CD28, en donde la región CD28 que comprende el dominio transmembrana y la región de señalización coestimuladora comprende los aminoácidos 114 a 220 de SEQ ID NO: 193.

60 La molécula de ácido nucleico aislada que tiene la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO:229 codifica un CAR dirigido a BCMA (designado como CAR3 BBz dirigido a BCMA) que comprende un scFv humano que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID 65

NO:21, una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:22, y un enlazador que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:69 posicionado entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera, un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD8 que tiene los aminoácidos 137 a 207 de la SEQ ID NO: 226, y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3 $\zeta$  que comprende la secuencia de aminoácidos 52 a 163 de la SEQ ID NO: 195, y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido 4-1BB que tiene los aminoácidos 214-255 de la SEQ ID NO: 197. La secuencia de nucleótidos 270-1031 de la SEQ ID NO: 229 codifica el scFv humano. La secuencia de nucleótidos 1041-1253 de la SEQ ID NO: 229 codifica el polipéptido CD8 comprendido en el dominio transmembrana. La secuencia de nucleótidos 1254- 1379 de la SEQ ID NO: 229 codifica el polipéptido 4-1BB comprendido en el dominio intracelular. La secuencia de nucleótidos 1380-1718 de la SEQ ID NO: 229 codifica el polipéptido CD3zeta comprendido en el dominio intracelular. Otras porciones de la SEQ ID NO: 229 se muestran en la Tabla 19.

Tabla 19

Porciones	posiciones de secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 229	número de nucleótidos
Kappa sp	210..269	60
LTR	1998..2467	470
M13 directo	3166..3182	17
promotor de AmpR	3657..3761	105
AmpR	3762..4622	861
ori	4793..5381	589
Sitio de unión de CAP	5669..5690	22
promotor de lac	5705..5735	31
operador lac	5743..5759	17
M13 inv	5767..5783	17
LTR	6192..6785	594
MMLV Psi	6848..7205	358
gag (truncado)	7270..15	417

La molécula de ácido nucleico aislada que tiene la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO:230 codifica un CAR dirigido a BCMA (designado como CAR24 BBz dirigido a BCMA) que comprende un scFv humano que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:65, una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:66, y un enlazador que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:69 posicionado entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera, un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD8 que tiene los aminoácidos 137 a 207 de la SEQ ID NO: 226, y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3 $\zeta$  que comprende la secuencia de aminoácidos 52 a 163 de la SEQ ID NO: 195, y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido 4-1BB que tiene los aminoácidos 214-255 de la SEQ ID NO: 197. La secuencia de nucleótidos 270-1015 de la SEQ ID NO: 230 codifica el scFv humano. La secuencia de nucleótidos 1023-1235 de la SEQ ID NO: 230 codifica el polipéptido CD8 comprendido en el dominio transmembrana. La secuencia de nucleótidos 1236-1361 de la SEQ ID NO: 230 codifica el polipéptido 4-1BB comprendido en el dominio intracelular. La secuencia de nucleótidos 1362-1700 de la SEQ ID NO: 230 codifica el polipéptido CD3zeta comprendido en el dominio intracelular. Otras porciones de la SEQ ID NO: 230 se muestran en la Tabla 20.

Tabla 20

Porciones	posiciones de secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 230	número de nucleótidos
Kappa sp	210..269	60
LTR	1980..2449	470
M13 directo	3148..3164	17
promotor de AmpR	3639..3743	105
AmpR	3744..4604	861
ori	4775..5363	589
Sitio de unión de CAP	5651..5672	22
promotor de lac	5687..5717	31
operador lac	5725..5741	17
M13 inv	5749..5765	17
LTR	6174..6767	594
MMLV Psi	6830..7187	358
gag (truncado)	7252..15	417

La molécula de ácido nucleico aislada que tiene la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO:231 codifica un CAR dirigido a BCMA (designado como CAR37 BBz dirigido a BCMA) que comprende un scFv humano que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID

NO:61, una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:62, y un enlazador que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:69 posicionado entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera, un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD8 que tiene los aminoácidos 137 a 207 de la SEQ ID NO: 226, y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3 $\zeta$  que comprende la secuencia de aminoácidos 52 a 163 de la SEQ ID NO: 195, y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido 4-1BB que tiene los aminoácidos 214-255 de la SEQ ID NO: 197. La secuencia de nucleótidos 270-1028 de la SEQ ID NO: 231 codifica el scFv humano. La secuencia de nucleótidos 1038-1250 de la SEQ ID NO: 231 codifica el polipéptido CD8 comprendido en el dominio transmembrana. La secuencia de nucleótidos 1251-1376 de la SEQ ID NO: 231 codifica el polipéptido 4-1BB comprendido en el dominio intracelular. La secuencia de nucleótidos 1377-1715 de la SEQ ID NO: 231 codifica el polipéptido CD3zeta comprendido en el dominio intracelular. Otras porciones de la SEQ ID NO: 231 se muestran en la Tabla 21.

Tabla 21

Porciones	posiciones de secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 231	número de nucleótidos
Kappa sp	210..269	60
LTR	1995..2464	470
M13 directo	3163..3179	17
promotor de AmpR	3654..3758	105
AmpR	3759..4619	861
ori	4790..5378	589
Sitio de unión de CAP	5666..5687	22
promotor de lac	5702..5732	31
operador lac	5740..5756	17
M13 inv	5764..5780	17
LTR	6189..6782	594
MMLV Psi	6845..7202	358
gag (truncado)	7267..15	417

La molécula de ácido nucleico aislada que tiene la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO:232 codifica un CAR dirigido a BCMA (designado como CAR40 BBz dirigido a BCMA) que comprende un scFv humano que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:57, una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:58, y un enlazador que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:69 posicionado entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera, un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD8 que tiene los aminoácidos 137 a 207 de la SEQ ID NO: 226, y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3 $\zeta$  que comprende la secuencia de aminoácidos 52 a 163 de la SEQ ID NO: 195, y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido 4-1BB que tiene los aminoácidos 214-255 de la SEQ ID NO: 197. La secuencia de nucleótidos 270-1024 de la SEQ ID NO: 232 codifica el scFv humano. La secuencia de nucleótidos 1032-1244 de la SEQ ID NO: 232 codifica el polipéptido CD8 comprendido en el dominio transmembrana. La secuencia de nucleótidos 1245-1370 de la SEQ ID NO: 232 codifica el polipéptido 4-1BB comprendido en el dominio intracelular. La secuencia de nucleótidos 1371-1709 de la SEQ ID NO: 232 codifica el polipéptido CD3zeta comprendido en el dominio intracelular. Otras porciones de la SEQ ID NO: 232 se muestran en la Tabla 22.

Tabla 22

Porciones	posiciones de secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 232	número de nucleótidos
Kappa sp	210..269	60
LTR	1989..2458	470
M13 directo	3157..3173	17
promotor de AmpR	3648..3752	105
AmpR	3753..4613	861
ori	4784..5372	589
Sitio de unión de CAP	5660..5681	22
promotor de lac	5696..5726	31
operador lac	5734..5750	17
M13 inv	5758..5774	17
LTR	6183..6776	594
MMLV Psi	6839..7196	358
gag (truncado)	7261..15	417

La molécula de ácido nucleico aislada que tiene la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO:233 codifica un CAR dirigido a BCMA (designado como CAR54 BBz dirigido a BCMA) que comprende un scFv humano que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID



NO:53, una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:54, y un enlazador que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:69 posicionado entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera, un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD8 que tiene los aminoácidos 137 a 207 de la SEQ ID NO: 226, y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3 $\zeta$  que comprende la secuencia de aminoácidos 52 a 163 de la SEQ ID NO: 195, y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido 4-1BB que tiene los aminoácidos 214-255 de la SEQ ID NO: 197. La secuencia de nucleótidos 270-1003 de la SEQ ID NO: 233 codifica el scFv humano. La secuencia de nucleótidos 1011-1223 de la SEQ ID NO: 233 codifica el polipéptido CD8 comprendido en el dominio transmembrana. La secuencia de nucleótidos 1224-1349 de la SEQ ID NO: 233 codifica el polipéptido 4-1BB comprendido en el dominio intracelular. La secuencia de nucleótidos 1350-1688 de la SEQ ID NO: 233 codifica el polipéptido CD3zeta comprendido en el dominio intracelular. Otras porciones de la SEQ ID NO: 233 se muestran en la Tabla 23.

Tabla 23

Porciones	posiciones de secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 233	número de nucleótidos
Kappa sp	210..269	60
LTR	1968..2437	470
M13 directo	3136..3152	17
promotor de AmpR	3627..3731	105
AmpR	3732..4592	861
ori	4763..5351	589
Sitio de unión de CAP	5639..5660	22
promotor de lac	5675..5705	31
operador lac	5713..5729	17
M13 inv	5737..5753	17
LTR	6162..6755	594
MMLV Psi	6818..7175	358
gag (truncado)	7240..15	417

En ciertas modalidades, la molécula de ácido nucleico aislada codifica una porción funcional de un CAR dirigido a BCMA descrito en el presente documento. Como se usa en la presente descripción, el término "porción funcional" se refiere a cualquier porción, parte o fragmento de un CAR dirigido a BCMA descrito en el presente documento, cuya porción, parte o fragmento retiene la actividad biológica del CAR dirigido a BCMA (el CAR original). Por ejemplo, las porciones funcionales abarcan las porciones, partes o fragmentos de un CAR dirigido a BCMA descrito en el presente documento que retiene la capacidad de reconocer una célula diana, tratar una enfermedad, por ejemplo, mieloma múltiple, en un grado similar, igual o incluso mayor que el CAR original. En ciertas modalidades, una molécula de ácido nucleico aislada que codifica una porción funcional de un CAR dirigido a BCMA descrito en el presente documento puede codificar una proteína que comprende, por ejemplo, aproximadamente 10 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % y 95 % o más del CAR original.

Un ensayo clínico de fase I (NCT02215967) realizado por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) usó células T transducidas con CAR anti-BCMA para tratar el mieloma múltiple.<sup>33,34</sup> El CAR anti-BCMA aplicado en el ensayo clínico del NCI comprende un scFv murino que se une al BCMA humano. El uso de un anticuerpo de ratón o un scFv de ratón para tratar seres humanos puede conducir a una respuesta de anticuerpos anti-ratón (HAMA), que puede poner en peligro la vida. A diferencia del ensayo clínico del NCI, en ciertas modalidades, el CAR dirigido a BCMA descrito en el presente documento comprende un scFv humano y, por lo tanto, ofrece un riesgo mucho menor de inmunogenicidad, en comparación con los CAR que comprenden anticuerpos murinos (ver el documento de Maus y otros, Cancer Immunol Res (2003); I(I):26-31), que informa que la inmunogenicidad potencial de los CAR derivados de anticuerpos murinos puede ser un problema de seguridad para los CAR contra ARNm).

### III. Células inmunosensibles

El objeto descrito en el presente documento proporciona células inmunosensibles que expresan un CAR que comprende un dominio extracelular de unión a antígeno, un dominio transmembrana y un dominio intracelular, donde el dominio extracelular de unión a antígeno se une específicamente a BCMA (por ejemplo, BCMA humano) como se describió anteriormente. Las células inmunosensibles se pueden transducir con un CAR descrito en el presente documento de manera que las células expresen el CAR. El objeto descrito en el presente documento también proporciona métodos de uso de dichas células para el tratamiento de un tumor, por ejemplo, mieloma múltiple (MM). Las células inmunosensibles del objeto descrito en el presente documento pueden ser células del linaje linfóide. El linaje linfóide, que comprende células B, T y citolíticas naturales (NK), proporciona la producción de anticuerpos, la regulación del sistema inmunitario celular, la detección de agentes extraños en la sangre, la detección de células extrañas al huésped y similares. Ejemplos no limitantes de células inmunosensibles del linaje linfóide incluyen células T, células citolíticas naturales (NK), linfocitos T citotóxicos (CTL) y células T reguladoras.

Las células T pueden ser linfocitos que maduran en el timo y son los principales responsables de la inmunidad

mediada por células. Las células T están involucradas en el sistema inmunitario adaptativo. Las células T del objeto descrito en el presente documento pueden ser cualquier tipo de células T, que incluyen, pero sin limitarse a, células T auxiliares, células T citotóxicas, células T de memoria (que incluyen células T de memoria central, células T de memoria similares a células madre (o células T de memoria similares a madres) y dos tipos de células T de memoria efectoras: por ejemplo, células T<sub>EM</sub> y células T<sub>EMRA</sub>), células T reguladoras (también conocidas como células T supresoras), células T citolíticas naturales, células T invariantes asociadas a las mucosas y células T  $\gamma\delta$ . En ciertas modalidades, las células T que expresan CAR expresan Foxp3 para lograr y mantener un fenotipo regulador T. Las células citolíticas naturales (NK) pueden ser linfocitos que forman parte de la inmunidad mediada por células y actúan durante la respuesta inmunitaria innata. Las células NK no requieren activación previa para realizar su efecto citotóxico en las células diana. Las células T citotóxicas (CTL o células T citolíticas naturales) son un subconjunto de linfocitos T que pueden inducir la muerte de células somáticas infectadas o tumorales.

Las células inmunosensibles del objeto descrito en el presente documento pueden expresar un dominio extracelular de unión a antígeno (por ejemplo, un scFV humano, un Fab que está opcionalmente reticulado o un F(ab)<sub>2</sub>) que se une específicamente a BCMA (por ejemplo, BCMA humano), para el tratamiento del mieloma múltiple. Tales células inmunosensibles pueden administrarse a un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) que lo necesite para el tratamiento del mieloma múltiple. En ciertas modalidades, la célula inmunosensible es una célula T. La célula T puede ser una célula T CD4<sup>+</sup> o una célula T CD8<sup>+</sup>. En ciertas modalidades, la célula T es una célula T CD4<sup>+</sup>. En otra modalidad, la célula T es una célula T CD8<sup>+</sup>.

Una célula inmunosensible descrita en el presente documento se puede transducir adicionalmente con al menos un ligando coestimulador, de manera que la célula inmunosensible coexpresa o se induce a coexpresar el CAR dirigido a BCMA y el al menos un ligando coestimulador. La interacción entre el CAR dirigido a BCMA y al menos un ligando coestimulador proporciona una señal no específica de antígeno importante para la activación completa de una célula inmunosensible (por ejemplo, célula T). Los ligandos coestimuladores incluyen, pero no se limitan a, miembros de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF) y ligandos de la superfamilia de inmunoglobulinas (Ig). El TNF es una citocina involucrada en la inflamación sistémica y estimula la reacción de fase aguda. Su función principal es la regulación de las células inmunitarias. Los miembros de la superfamilia TNF comparten una serie de características comunes. La mayoría de los miembros de la superfamilia TNF se sintetizan como proteínas transmembrana de tipo II (extremo C-terminal extracelular) que contienen un segmento citoplasmático corto y una región extracelular relativamente larga. Los miembros de la superfamilia del TNF incluyen, sin limitación, factor de crecimiento nervioso (NGF), CD40L (CD40L)/CD154, CD137L/4-1BBL, TNF- $\alpha$ , CD134L/OX40L/CD252, CD27L/CD70, ligando Fas (FasL), CD30L/CD153, factor de necrosis tumoral beta (TNF $\beta$ )/linfotóxina-alfa (LT $\alpha$ ), linfotóxina-beta (LT $\beta$ ), CD257/factor activador de células B (BAFF)/Blys/THANK/Tall-1, ligando del receptor de TNF inducido por glucocorticoides (GITRL) y ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF (TRAIL), LIGHT (TNFSF14). La superfamilia de inmunoglobulinas (Ig) es un gran grupo de proteínas solubles y de superficie celular que están involucradas en los procesos de reconocimiento, unión o adhesión de las células. Estas proteínas comparten características estructurales con las inmunoglobulinas: poseen un dominio inmunoglobulínico (pliegue). Los ligandos de la superfamilia de inmunoglobulinas incluyen, pero no se limitan a, CD80 y CD86, ambos ligandos de CD28, PD-L1/(B7-H1) que son ligandos de PD-1. En ciertas modalidades, el al menos un ligando coestimulador se selecciona del grupo que consiste en 4-1BBL, CD80, CD86, CD70, OX40L, CD48, TNFRSF14, PD-L1 y sus combinaciones. En ciertas modalidades, la célula inmunosensible se transduce con un ligando coestimulador que es 4-1BBL. En ciertas modalidades, la célula inmunosensible se transduce con dos ligandos coestimuladores que son 4-1BBL y CD80. Los CAR transducidos con al menos un ligando coestimulador se describen en la patente de Estados Unidos núm. 8,389,282.

Además, una célula inmunosensible descrita en el presente documento puede transducirse adicionalmente con al menos una citocina, de manera que la célula inmunosensible secreta la al menos una citocina, así como también exprese el CAR dirigido a BCMA. En ciertas modalidades, la al menos una citocina se selecciona del grupo que consiste en IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17, e IL-21. En ciertas modalidades, la citocina es IL-12.

Los linfocitos humanos específicos de BCMA o dirigidos a BCMA que pueden usarse en linfocitos periféricos de donantes, por ejemplo, los descritos en Sadelain, M., y otros 2003 Cancer Nacional Rev 3:35-45 (que describe linfocitos periféricos de donantes modificados genéticamente para expresar CAR), en Morgan, R.A., y otros 2006 Science 314:126-129 (que describe linfocitos periféricos de donantes modificados genéticamente para expresar un complejo receptor de células T que reconoce antígenos tumorales de longitud completa que comprende el heterodímero a y P), en Panelli, M.C., y otros 2000 J Immunol 164:495-504; Panelli, M.C., y otros 2000 J Immunol 164:4382-4392 (que describe cultivos de linfocitos derivados de linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) en biopsias de tumores), y en Dupont, J., y otros 2005 Cancer Res 65:5417-5427; Papanicolaou, G.A., y otros 2003 Blood 102:2498-2505 (que describe leucocitos de sangre periférica específicos de antígeno expandidos selectivamente in vitro que emplean células presentadoras de antígeno artificiales (AAPC) o células dendríticas pulsadas). Las células inmunosensibles (por ejemplo, células T) pueden ser autólogas y no autólogas (por ejemplo, alogénico), o derivarse in vitro a partir de células madre o progenitoras manipuladas.

En ciertas modalidades, una célula inmunosensible descrita en el presente documento (por ejemplo, célula T) expresa de aproximadamente 1 a aproximadamente 4, de aproximadamente 2 a aproximadamente 4, de

aproximadamente 3 a aproximadamente 4, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2, de aproximadamente 1 a aproximadamente 3, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 números de copias de vector/célula de un CAR dirigido a BCMA descrito en el presente documento.

5 La fuente no purificada de CTL puede ser cualquier fuente de células hematopoyéticas conocida en la técnica, tal como la médula ósea, fetal, neonatal o adulta u otra, por ejemplo, hígado fetal, sangre periférica o sangre de cordón umbilical. Se pueden emplear varias técnicas para separar las células. Por ejemplo, los métodos de selección negativa pueden eliminar inicialmente los que no son CTL. Los anticuerpos monoclonales son particularmente útiles para identificar marcadores asociados con linajes celulares particulares y/o etapas de diferenciación para selecciones tanto positivas como negativas.

10 Una gran proporción de células terminalmente diferenciadas puede eliminarse inicialmente mediante una separación relativamente cruda. Por ejemplo, las separaciones con perlas magnéticas pueden usarse inicialmente para eliminar grandes cantidades de células irrelevantes. Preferentemente, al menos aproximadamente 80 %, usualmente al menos el 70 % del total de células hematopoyéticas se eliminarán antes del aislamiento celular.

15 Los procedimientos de separación incluyen, pero no se limitan a, centrifugación en gradiente de densidad; restablecimiento; acoplamiento a partículas que modifican la densidad celular; separación magnética con perlas magnéticas recubiertas con anticuerpos; cromatografía de afinidad; agentes citotóxicos unidos a o usados junto con un mAb, que incluye, pero sin limitarse a, complemento y citotoxinas; y barrido con anticuerpo unido a una matriz sólida, por ejemplo placa, chip, elutriación o cualquier otra técnica conveniente.

20 Las técnicas de separación y análisis incluyen, pero no se limitan a, citometría de flujo, que puede tener grados variables de sofisticación, por ejemplo, una pluralidad de canales de color, canales de detección de dispersión de luz obtusa y de ángulo bajo, canales de impedancia.

25 Las células pueden seleccionarse contra células muertas mediante el empleo de colorantes asociados con células muertas tales como yoduro de propidio (PI). Preferentemente, las células se recogen en un medio que comprende 2 % de suero fetal de ternera (FCS) o 0,2 % de albúmina sérica bovina (BSA) o cualquier otro medio isotónico adecuado, preferentemente estéril.

#### IV. Vectores

35 La modificación genética de células inmunosensibles (por ejemplo, células T, células CTL, células NK) puede lograrse mediante la transducción de una composición celular sustancialmente homogénea con una construcción de ADN o ARN recombinante. El vector puede ser un vector retroviral (por ejemplo, gamma retroviral), que se emplea para la introducción de la construcción de ADN o ARN en el genoma de la célula huésped. Por ejemplo, un polinucleótido que codifica el CAR dirigido a BCMA puede clonarse en un vector retroviral y la expresión se puede impulsar desde su promotor endógeno, desde la repetición terminal larga retroviral o desde un promotor interno alternativo.

40 También pueden usarse vectores no virales o ARN. Puede usarse integración cromosómica aleatoria o integración dirigida (por ejemplo, mediante el uso de una nucleasa, nucleasas efectoras similares a activadores de la transcripción (TALEN), nucleasas con dedos de zinc (ZFN) y/o repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente espaciadas (CRISPR) o expresión transgénica (por ejemplo, mediante el uso de un ARN natural o modificado químicamente).

45 Para la modificación genética inicial de las células para proporcionar células que expresan CAR dirigido a BCMA, generalmente se emplea un vector retroviral para la transducción; sin embargo, puede usarse cualquier otro vector viral o sistema de suministro no viral adecuado. Para la modificación genética subsecuente de las células para proporcionar células que contienen un complejo presentador de antígeno que comprende al menos dos ligandos coestimuladores, también resulta efectiva la transferencia (transducción) de genes retrovirales. También son adecuadas combinaciones de vector retroviral y una línea de empaquetamiento adecuada, donde las proteínas de la cápside serán funcionales para infectar células humanas. Se conocen diversas líneas celulares productoras de virus anfitrión, que incluyen, pero sin limitarse a, PA12 (documento de Miller, y otros (1985) Mol. Cell. Biol. 5:431-437); PA317 (documento de Miller, y otros (1986) Mol. Cell. Biol. 6:2895-2902); y CRIP (documento de Danos, y otros (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:6460-6464). También son adecuadas las partículas no anfitrión, por ejemplo, partículas pseudotipadas con envoltura de VSVG, RD114 o GALV y cualquier otra conocida en la técnica.

50 Los posibles métodos de transducción también incluyen el cocultivo directo de las células con células productoras, por ejemplo, por el método de Bregni, y otros (1992) Blood 80:1418-1422, o cultivo con sobrenadante viral solo o reservas de vector concentradas con o sin factores de crecimiento y policlones apropiados, por ejemplo, mediante el método de Xu, y otros (1994) Exp. Hemat. 22:223-230; y Hughes, y otros (1992) J. Clin. Invest. 89:1817.

65 La transducción de vectores virales puede usarse para expresar un ligando coestimulador (por ejemplo, 4-1BBL e IL-12) en una célula inmunosensible. Preferentemente, el vector elegido exhibe una alta eficiencia de infección y una

integración y expresión estables (ver, por ejemplo, Cayouette y otros, *Human Gene Therapy* 8:423-430, 1997; Kido y otros, *Current Eye Research* 15:833-844, 1996; Bloomer y otros, *Journal of Virology* 71:6641-6649, 1997; Naldini y otros, *Science* 272:263-267, 1996; y Miyoshi y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 94:10319, 1997). Otros vectores virales que pueden usarse incluyen, por ejemplo, vectores virales adenovirales, lentivirales y adenoasociados, virus vaccinia, un virus de papiloma bovino o un virus del herpes, tal como el virus de Epstein-Barr (ver también, por ejemplo, los vectores de Miller, *Human Gene Therapy* 15-14, 1990; Friedman, *Science* 244:1275-1281, 1989; Eglitis y otros, *BioTechniques* 6:608-614, 1988; Tolstoshev y otros, *Current Opinion in Biotechnology* 1:55-61, 1990; Sharp, *The Lancet* 337:1277-1278, 1991; Cornetta y otros, *Nucleic Acid Research and Molecular Biology* 36:311-322, 1987; Anderson, *Science* 226:401-409, 1984; Moen, *Blood Cells* 17:407-416, 1991; Miller y otros, *Biotechnology* 7:980-990, 1989; Le Gal La Salle y otros, *Science* 259:988-990, 1993; y Johnson, *Chest* 107:77S-83S, 1995). Los vectores retrovirales están particularmente bien desarrollados y se han usado en entornos clínicos (Rosenberg y otros, *N. Engl. J. Med* 323:370, 1990; Anderson y otros, patente de Estados Unidos núm. 5,399,346).

En ciertas modalidades no limitantes, el vector que expresa un CAR dirigido a BCMA descrito en el presente documento es un vector retroviral, por ejemplo, un vector retroviral 293galv9.

También se pueden emplear enfoques no virales para la expresión de una proteína en la célula. Por ejemplo, se puede introducir una molécula de ácido nucleico en una célula mediante la administración del ácido nucleico en presencia de lipofección (Feigner y otros, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. U.S.A.* 84:7413, 1987; Ono y otros, *Neuroscience Letters* 17:259, 1990; Brigham y otros, *Am. J. Med. Sci.* 298:278, 1989; Staubinger y otros, *Methods in Enzymology* 101:512, 1983), conjugación asialoorosomucoide-pollilina (Wu y otros, *Journal of Biological Chemistry* 263:14621, 1988; Wu y otros, *Journal of Biological Chemistry* 264:16985, 1989), o mediante microinyección en condiciones quirúrgicas (Wolff y otros, *Science* 247:1465, 1990). Otros medios no virales para la transferencia de genes incluyen la transfección in vitro mediante el uso de fosfato cálcico, DEAE dextrano, electroporación y fusión de protoplastos. Los liposomas también pueden ser potencialmente beneficiosos para el suministro de ADN a una célula. El trasplante de genes normales en los tejidos afectados de un sujeto también puede lograrse mediante la transferencia de un ácido nucleico normal a un tipo de célula cultivable ex-vivo (por ejemplo, una célula primaria autóloga o heteróloga o su progenie), después de lo cual la célula (o sus descendientes) se inyectan en un tejido diana o se inyectan por vía sistémica. Los receptores recombinantes también pueden derivarse u obtenerse mediante el uso de transposasas o nucleasas dirigidas (por ejemplo, nucleasas con dedos de zinc, meganucleasas o nucleasas TALE). La expresión transitoria puede obtenerse mediante electroporación de ARN.

La expresión de ADNc para el uso en métodos de terapia con polinucleótidos puede dirigirse desde cualquier promotor adecuado (por ejemplo, los promotores de citomegalovirus humano (CMV), del virus de simio 40 (SV40) o de metalotioneína), y regularse por cualquier elemento regulador o intrón de mamífero apropiado (por ejemplo, una estructura potenciadora/promotora/intrón del factor de elongación 1). Por ejemplo, si se desea, pueden usarse potenciadores conocidos por dirigir preferentemente la expresión génica en tipos de células específicos para dirigir la expresión de un ácido nucleico. Los potenciadores usados pueden incluir, sin limitación, aquellos que se caracterizan como potenciadores específicos de células o tejidos. Alternativamente, si se usa un clon genómico como construcción terapéutica, la regulación puede estar mediada por secuencias reguladoras afines o, si se desea, por secuencias reguladoras derivadas de una fuente heteróloga, que incluye cualquiera de los promotores o elementos reguladores descritos anteriormente.

Las células resultantes pueden cultivarse en condiciones similares a las de las células no modificadas, de manera que las células modificadas pueden expandirse y usarse para diversos fines.

#### V. Polipéptidos y análogos y polinucleótidos

En el objeto descrito en el presente documento también se incluyen dominios extracelulares de unión a antígeno que se unen específicamente a un BCMA (por ejemplo, BCMA humano) (por ejemplo, un scFv (por ejemplo, un scFv humano), un Fab o un (Fab)<sub>2</sub>), polipéptidos CD3 $\zeta$ , CD8, CD28, etc. o fragmentos de los mismos, y polinucleótidos que los codifican que se modifican de manera que mejoren su actividad antitumoral cuando se expresan en una célula inmunosensible. El objeto descrito en el presente documento proporciona métodos para optimizar una secuencia de aminoácidos o una secuencia de ácido nucleico al producir una alteración en la secuencia. Dichas alteraciones pueden comprender ciertas mutaciones, eliminaciones, inserciones o modificaciones postraduccionales. El objeto descrito en el presente documento comprende además análogos de cualquier polipéptido natural del objeto descrito en el presente documento. Los análogos pueden diferir de un polipéptido natural del objeto descrito en el presente documento por diferencias en la secuencia de aminoácidos, por modificaciones postraduccionales o por ambas. Los análogos del objeto descrito en el presente documento pueden exhibir generalmente al menos aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o más de identidad con toda o parte de una secuencia de aminoácidos natural del objeto descrito en el presente documento. La longitud de la comparación de secuencias es de al menos 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 o más residuos de aminoácidos. Nuevamente, en un enfoque ilustrativo para determinar el grado de identidad, puede usarse un programa BLAST, con una puntuación de probabilidad entre  $e^{-3}$  y  $e^{-100}$  que indica una secuencia muy relacionada. Las modificaciones comprenden la

derivatización química de polipéptidos in vivo e in vitro, por ejemplo, acetilación, carboxilación, fosforilación o glicosilación; tales modificaciones pueden producirse durante la síntesis o procesamiento de polipéptidos o después del tratamiento con enzimas modificadoras aisladas. Los análogos también pueden diferir de los polipéptidos naturales del objeto descrito en el presente documento por alteraciones en la secuencia primaria. Estas incluyen variantes genéticas, tanto naturales como inducidas (por ejemplo, resultantes de mutagénesis aleatoria por irradiación o exposición a etanometilsulfato o por mutagénesis específica de sitio como se describe en Sambrook, Fritsch y Maniatis, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2da ed.), CSH Press, 1989, o Ausubel y otros, supra). También se incluyen péptidos, moléculas y análogos ciclados que contienen residuos distintos de los L-aminoácidos, por ejemplo, D-aminoácidos o aminoácidos sintéticos o no naturales, por ejemplo, beta ( $\beta$ ) o gamma ( $\gamma$ ) aminoácidos.

Además de los polipéptidos de longitud completa, el objeto descrito en el presente documento también proporciona fragmentos de cualquiera de los polipéptidos o dominios peptídicos del objeto descrito en el presente documento. Un fragmento puede tener al menos 5, 10, 13 o 15 aminoácidos. En ciertas modalidades, un fragmento tiene al menos 20 aminoácidos contiguos, al menos 30 aminoácidos contiguos o al menos 50 aminoácidos contiguos. En ciertas modalidades, un fragmento tiene al menos 60 a 80, 100, 200, 300 o más aminoácidos contiguos. Los fragmentos del objeto descrito en el presente documento pueden generarse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica o pueden ser el resultado del procesamiento normal de proteínas (por ejemplo, eliminación de aminoácidos del polipéptido naciente que no se requieren para la actividad biológica o eliminación de aminoácidos mediante corte y empalme alternativo de ARNm o eventos de procesamiento de proteínas alternativos).

Los análogos no proteicos tienen una estructura química diseñada para imitar la actividad funcional de una proteína de la invención. Dichos análogos se administran de acuerdo con métodos del objeto descrito en el presente documento. Dichos análogos pueden superar la actividad fisiológica del polipéptido original. Los métodos de diseño de análogos se conocen bien en la técnica, y la síntesis de análogos puede llevarse a cabo de acuerdo con tales métodos mediante la modificación de las estructuras químicas de manera que los análogos resultantes aumenten la actividad antineoplásica del polipéptido original cuando se expresa en una célula inmunosensible. Estas modificaciones químicas incluyen, pero no se limitan a, la sustitución de grupos R alternativos y la variación del grado de saturación en átomos de carbono específicos de un polipéptido de referencia. Los análogos de proteínas pueden ser relativamente resistentes a la degradación in vivo, lo que da como resultado un efecto terapéutico más prolongado tras la administración. Los ensayos para medir la actividad funcional incluyen, pero no se limitan a, los descritos en los ejemplos más abajo.

De acuerdo con el objeto descrito en el presente documento, los polinucleótidos que codifican un dominio extracelular de unión a antígeno que se une específicamente a BCMA (por ejemplo, BCMA humano) (por ejemplo, un scFv (por ejemplo, un scFv humano), un Fab o un (Fab)<sub>2</sub>), CD3 $\xi$ , CD8, CD28) pueden modificarse mediante optimización de codones. La optimización de codones puede alterar secuencias génicas tanto naturales como recombinantes para lograr los niveles más altos posibles de productividad en cualquier sistema de expresión dado. Los factores que están involucrados en las diferentes etapas de la expresión de proteínas incluyen la adaptabilidad de codones, la estructura del ARNm y varios elementos cis en la transcripción y traducción. Puede usarse cualquier método o tecnología de optimización de codones adecuado que sea conocido por los expertos en la técnica para modificar los polinucleótidos del objeto descrito en el presente documento, que incluye, pero sin limitarse a, OptimumGene™, optimización Encor y Blue Heron.

## VI. Administración

Los CAR dirigidos a BCMA y las células inmunosensibles que los expresan del objeto descrito en el presente documento pueden proporcionarse por vía sistémica o directamente a un sujeto para tratar o prevenir una neoplasia. En ciertas modalidades, los CAR dirigidos a BCMA y las células inmunosensibles que los expresan se inyectan directamente en un órgano de interés (por ejemplo, un órgano afectado por una neoplasia). Alternativa o adicionalmente, los CAR dirigidos a BCMA y las células inmunosensibles que los expresan se proporcionan indirectamente al órgano de interés, por ejemplo, mediante administración en el sistema circulatorio (por ejemplo, la vasculatura del tumor). Se pueden proporcionar agentes de expansión y diferenciación antes, durante o después de la administración de células y composiciones para aumentar la producción de células T in vitro o in vivo.

Los CAR dirigidos a BCMA y las células inmunosensibles que los expresan del objeto descrito en el presente documento pueden administrarse en cualquier vehículo fisiológicamente aceptable, normalmente por vía intravascular, aunque también pueden introducirse en el hueso u otro sitio conveniente donde las células puedan encontrar un sitio apropiado para la regeneración y diferenciación (por ejemplo, el timo). Usualmente, pueden administrarse al menos  $1 \times 10^5$  células, que llegan eventualmente a  $1 \times 10^{10}$  o más. Una población celular que comprende células inmunosensibles que expresan un CAR dirigido a BCMA puede comprender una población de células purificadas. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente el porcentaje de células inmunosensibles en una población celular mediante el uso de varios métodos bien conocidos, tales como la clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS). Los intervalos de pureza en poblaciones celulares que comprenden células inmunosensibles modificadas genéticamente que expresan un CAR específico de BCMA pueden ser de aproximadamente 50 % a aproximadamente 55 %, de aproximadamente 55 % a aproximadamente 60

%, de aproximadamente 65 % a aproximadamente 70 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 75 %, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 80 %, de aproximadamente 80 % a aproximadamente 85 %; de aproximadamente 85 % a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 90 % a aproximadamente 95 % o de aproximadamente 95 a aproximadamente 100 %. Los expertos en la técnica pueden ajustar fácilmente las dosis (por ejemplo, una disminución de la pureza puede requerir un aumento de la dosis). Las células inmunosensibles pueden introducirse mediante inyección, catéter o similar. Si se desea, también pueden incluirse factores, que incluyen, pero sin limitarse a, interleucinas, por ejemplo, IL-2, IL-3, IL-6, IL-11, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, así como también las otras interleucinas, los factores estimulantes de colonias, tales como G-, M- y GM-CSF, interferones, por ejemplo  $\gamma$ -interferón.

Las composiciones del objeto descrito en el presente documento comprenden composiciones farmacéuticas que comprenden células inmunosensibles que expresan un CAR dirigido a BCMA y un portador farmacéuticamente aceptable. La administración puede ser autóloga o no autóloga. Por ejemplo, las células inmunosensibles que expresan un CAR dirigido a BCMA y las composiciones que las comprenden pueden obtenerse de un sujeto y administrarse al mismo sujeto o a un sujeto diferente compatible. Las células T derivadas de sangre periférica del objeto descrito en el presente documento o su progenie (por ejemplo, derivados in vivo, ex vivo o in vitro) pueden administrarse por medio de inyección localizada, que incluye administración con catéter, inyección sistémica, inyección localizada, inyección intravenosa o administración parenteral. Cuando se administra una composición farmacéutica del objeto descrito en el presente documento (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende células inmunosensibles que expresan un CAR dirigido a BCMA), esta puede formularse en una forma inyectable de dosificación unitaria (solución, suspensión, emulsión).

#### VII. Formulaciones

Las células inmunosensibles que expresan un CAR generalmente dirigido a BCMA y las composiciones que las comprenden del objeto descrito en el presente documento pueden proporcionarse convenientemente como preparaciones líquidas estériles, por ejemplo, soluciones, suspensiones, emulsiones, dispersiones o composiciones viscosas acuosas isotónicas, que pueden tamponarse a un pH seleccionado. Las preparaciones líquidas normalmente son más fáciles de preparar que los geles, otras composiciones viscosas y las composiciones sólidas. Adicionalmente, las composiciones líquidas son algo más convenientes de administrar, especialmente mediante inyección. Por otro lado, las composiciones viscosas pueden formularse dentro del intervalo de viscosidad apropiado para proporcionar períodos de contacto más prolongados con tejidos específicos. Las composiciones líquidas o viscosas pueden comprender portadores, que pueden ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, solución salina, solución salina tamponada con fosfato, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares) y mezclas adecuadas de los mismos.

Se pueden preparar soluciones inyectables estériles mediante la incorporación de las composiciones que comprenden células inmunosensibles que expresan un CAR generalmente dirigido a BCMA del objeto descrito en el presente documento en la cantidad requerida del solvente apropiado con varias cantidades de los otros ingredientes, según se desee. Dichas composiciones pueden estar mezcladas con un portador, diluyente o excipiente adecuado tal como agua estéril, solución salina fisiológica, glucosa, dextrosa o similares. Las composiciones también pueden liofilizarse. Las composiciones pueden contener sustancias auxiliares tales como agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes (por ejemplo, metilcelulosa), agentes tampón del pH, aditivos gelificantes o potenciadores de la viscosidad, conservantes, agentes aromatizantes, colorantes y similares, en dependencia de la vía de administración y de la preparación deseada. Se pueden consultar textos estándar, tales como "REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE", 17ma edición, 1985, para preparar preparaciones adecuadas, sin experimentación indebida.

Se pueden añadir varios aditivos que mejoran la estabilidad y esterilidad de las composiciones, que incluyen conservantes antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes y tampones. La prevención de la acción de los microorganismos puede asegurarse por varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede provocarse mediante el uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina. Sin embargo, de acuerdo con la presente invención, cualquier vehículo, diluyente o aditivo usado tendría que ser compatible con las células inmunosensibles que expresan un CAR generalmente dirigido a BCMA del objeto descrito en el presente documento.

Las composiciones pueden ser isotónicas, es decir, pueden tener la misma presión osmótica que la sangre y el fluido lagrimal. La isotonicidad deseada de las composiciones del objeto descrito en el presente documento puede lograrse mediante el uso de cloruro de sodio u otros agentes farmacéuticamente aceptables tales como dextrosa, ácido bórico, tartrato de sodio, propilenglicol u otros solutos inorgánicos u orgánicos. El cloruro de sodio es particularmente preferido para los tampones que contienen iones de sodio.

La viscosidad de las composiciones, si se desea, puede mantenerse en el nivel seleccionado mediante el uso de un agente espesante farmacéuticamente aceptable. Puede usarse metilcelulosa porque está fácil y económicamente disponible y es fácil de trabajar. Otros agentes espesantes adecuados incluyen, por ejemplo, goma xantana, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómero y similares. La concentración del espesante puede depender

del agente seleccionado. El punto importante es usar una cantidad que logre la viscosidad seleccionada. Obviamente, la elección de portadores y otros aditivos adecuados dependerá de la vía de administración exacta y de la naturaleza de la forma farmacéutica particular, por ejemplo, forma farmacéutica líquida (por ejemplo, si la composición se va a formular en forma de solución, suspensión, gel u otra forma líquida, tal como una forma de liberación prolongada o una forma rellena de líquido).

Los expertos en la técnica reconocerán que los componentes de las composiciones deben seleccionarse de modo que sean químicamente inertes y no afecten la viabilidad o eficacia de las células inmunosensibles como se describe en el objeto descrito en el presente documento. Esto no presentará ningún problema para los expertos en principios químicos y farmacéuticos, o los problemas pueden evitarse fácilmente al hacer referencia a textos estándar o mediante experimentos simples (que no involucren experimentación indebida), a partir de esta descripción y los documentos citados en la presente descripción.

Una consideración acerca del uso terapéutico de las células inmunosensibles del objeto descrito en el presente documento es la cantidad de células necesarias para lograr un efecto óptimo. La cantidad de células a administrar variará para el sujeto en tratamiento. En ciertas modalidades, se administran a un sujeto de aproximadamente  $10^4$  a aproximadamente  $10^{10}$ , de aproximadamente  $10^5$  a aproximadamente  $10^9$ , o de aproximadamente  $10^6$  a aproximadamente  $10^8$  células inmunosensibles del objeto descrito en el presente documento. Pueden administrarse células más efectivas en cantidades incluso más pequeñas. En ciertas modalidades, se administran a un sujeto humano al menos aproximadamente  $1 \times 10^8$ , aproximadamente  $2 \times 10^8$ , aproximadamente  $3 \times 10^8$ , aproximadamente  $4 \times 10^8$ , y aproximadamente  $5 \times 10^8$  células inmunosensibles del objeto descrito en el presente documento. La determinación precisa de lo que se consideraría una dosis efectiva puede basarse en factores individuales de cada sujeto, que incluyen su talla, edad, sexo, peso y estado del sujeto en particular. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las dosis a partir de esta descripción y del conocimiento en la técnica.

El experto en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad de células y aditivos, vehículos y/o portadores opcionales en las composiciones a administrar en los métodos del objeto descrito en el presente documento. Típicamente, cualquier aditivo (además de la(s) célula(s) activa(s) y/o agente(s)) está presente en una cantidad de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 50 % en peso) de solución en solución salina tamponada con fosfato, y el ingrediente activo está presente en el orden de microgramos a miligramos, tal como de aproximadamente 0,0001 % en peso a aproximadamente 5 % en peso, de aproximadamente 0,0001 % en peso a aproximadamente 1 % en peso, de aproximadamente 0,0001 % en peso a aproximadamente 0,05 % en peso, de aproximadamente 0,001 % en peso a aproximadamente 20 % en peso, de aproximadamente 0,01 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, o de aproximadamente 0,05 % en peso a aproximadamente 5 % en peso. Para cualquier composición que se administrará a un animal o ser humano, y para cualquier método de administración particular, debe determinarse la toxicidad, tal como mediante la determinación de la dosis letal (LD) y LD50 en un modelo animal adecuado, por ejemplo, un roedor tal como un ratón; y la dosificación de la(s) composición(ones), la concentración de los componentes en la misma y el momento de administración de la(s) composición(ones), que provocan una respuesta adecuada. Tales determinaciones no requieren experimentación indebida en base al conocimiento del experto, esta descripción y los documentos citados en la presente descripción. Y el tiempo para las administraciones secuenciales puede determinarse sin experimentación indebida.

#### VIII. Métodos de Tratamiento

Microambiente tumoral. Los tumores tienen un microambiente hostil a la respuesta inmunitaria del huésped que involucra una serie de mecanismos por parte de las células malignas para que estas se protejan del reconocimiento y la eliminación por el sistema inmunitario. Este "microambiente tumoral hostil" comprende una variedad de factores inmunosupresores que incluyen células T reguladoras (Treg)  $CD4^+$  infiltrantes, células supresoras de origen mielóide (MDSC), macrófagos asociados a tumores (TAM), citocinas inmunosupresoras que incluyen IL-10 y TGF- $\beta$ , y expresión de ligandos dirigidos a receptores inmunosupresores expresados en células T activadas (CTLA-4 y PD-1). Estos mecanismos de inmunosupresión desempeñan una función en el mantenimiento de la tolerancia y la supresión de respuestas inmunitarias inapropiadas; sin embargo, dentro del microambiente tumoral, estos mecanismos previenen una respuesta inmunitaria antitumoral efectiva. En conjunto, estos factores inmunosupresores pueden inducir una marcada anergia o apoptosis de células T modificadas con CAR transferidas de forma adoptiva al encontrarse con células tumorales diana.

Desafíos en inmunología tumoral. La inmunidad tumoral efectiva requiere el reconocimiento de los antígenos tumorales y la eliminación del tumor sin oposición por parte de las células efectoras inmunitarias. Los antígenos tumorales deben contener epítopos peptídicos presentados por el tumor y que pueden ser reconocidos por linfocitos T citotóxicos (CTL) específicos. Los CTL preparados deben expandirse hasta un número suficiente y migrar a sitios tumorales, en donde maduran hasta convertirse en efectores para realizar sus funciones, que las células T auxiliares mejoran y las Treg y los macrófagos inhibidores atenúan.

Terapia de células T dirigida con linfocitos T manipulados. La ingeniería de células T es una estrategia innovadora para resolver potencialmente muchas deficiencias observadas previamente en enfoques inmunoterapéuticos anteriores. Durante el año pasado, los investigadores han informado remisiones completas espectaculares en

pacientes con leucemia quimiorrefractaria<sup>16,17</sup> y melanoma metastásico<sup>18-20</sup> en recidiva, obtenidas con células T autólogas de sangre periférica dirigidas a un antígeno definido (CD19 y NY-ESO-1, respectivamente).

5 Justificación de un enfoque genético: La ingeniería celular puede usarse para redirigir las células T hacia antígenos tumorales y mejorar la función de las células T. Un impulso para la modificación genética de las células T es el potencial para mejorar la supervivencia y expansión de las células T y compensar la muerte, la anergia y la inmunosupresión de las células T. El direccionamiento genético de las células T también puede refinarse para prevenir la destrucción no deseada de los tejidos normales.

10 Receptores de antígeno quiméricos (CAR): Las células T específicas de tumor pueden generarse mediante la transferencia de genes que codifican CAR<sup>21-26</sup>. Los CAR de segunda generación comprenden un dominio de unión a antígeno tumoral fusionado a un dominio de señalización intracelular que puede activar células T y un dominio coestimulador diseñado para aumentar la potencia y persistencia de las células T<sup>27</sup>. Por lo tanto, el diseño de CAR puede conciliar el reconocimiento de antígenos con la transducción de señales, dos funciones que se llevan a cabo fisiológicamente por parte de dos complejos separados, el heterodímero TCR y el complejo CD3. El dominio extracelular de unión a antígeno del CAR usualmente se deriva de un anticuerpo monoclonal (mAb) murino o de receptores o sus ligandos. Por lo tanto, el reconocimiento de antígenos no está restringido al MHC<sup>28,29</sup> y por lo tanto es aplicable a cualquier paciente que exprese el antígeno diana, mediante el uso del mismo CAR. La unión del antígeno a los CAR desencadena la fosforilación de motivos de activación de inmunorreceptor basado en tirosina (ITAM) en el dominio intracelular, lo que inicia una cascada de señalización requerida para la inducción de la citólisis, la secreción de citocinas y la proliferación. Debido a que se evita la restricción del reconocimiento de antígenos por parte del MHC, la función de las células T dirigidas a CAR no se ve afectada por la regulación negativa del HLA ni por defectos en la maquinaria de procesamiento de antígenos.

25 Requisitos de células T para su expansión y supervivencia: La proliferación de células T específicas de tumor es necesaria ex-vivo y posiblemente es conveniente in vivo. La proliferación de células T debe ir acompañada de la supervivencia de las células T para permitir la expansión y persistencia absoluta de las células T. Para proliferar en respuesta al antígeno, las células T deben recibir dos señales. Una la proporciona el reconocimiento por parte del TCR de los complejos péptido antigénico/MHC que se presentan en la superficie de las células presentadoras de antígenos (APC)<sup>25</sup>. La otra la proporciona un receptor coestimulador de células T, tal como los receptores CD28 o 4-1BB. Mientras que la actividad citolítica de las células T no requiere coestimulación concomitante, existe una necesidad crítica de proporcionar señales coestimuladoras para mantener las funciones antitumorales de las células T transferidas de forma adoptiva, como se demostró previamente<sup>23,27,30-32</sup>.

35 Monitoreo inmunológico: Los linfocitos son "fármacos" multifuncionales que exhiben efectos que evolucionan dinámicamente después de la infusión. Tras el encuentro con el antígeno, las células T específicas de tumor activan y/o liberan una variedad de proteínas que pueden desencadenar la destrucción del tumor, la proliferación de células T y el reclutamiento o inmunomodulación de otras células inmunitarias. Por lo tanto, medir qué proteínas se secretan a partir de qué células, en qué cantidad y en qué momento, produce información profunda sobre por qué un paciente en particular responde o no y proporciona retroalimentación crítica para diseñar ensayos más efectivos. Estos sistemas de ensayo permitirán comparaciones directas y significativas de enfoques clínicos y, por lo tanto, ayudarán a diseñar estrategias terapéuticas racionales de próxima generación.

45 Para el tratamiento, la cantidad administrada es una cantidad efectiva para producir el efecto deseado. Una cantidad efectiva puede proporcionarse en una o una serie de administraciones. Puede proporcionarse una cantidad efectiva en forma de bolo o mediante perfusión continua.

50 Una "cantidad efectiva" (o "cantidad terapéuticamente efectiva") es una cantidad suficiente para efectuar un resultado clínico beneficioso o deseado tras el tratamiento. Una cantidad efectiva puede administrarse a un sujeto en una o más dosis. En términos de tratamiento, una cantidad efectiva es una cantidad que es suficiente para mitigar, mejorar, estabilizar, revertir o retardar la progresión de la enfermedad, o reducir de cualquier otra manera las consecuencias patológicas de la enfermedad. La cantidad efectiva generalmente la determina el médico caso por caso y está dentro del conocimiento de un experto en la técnica. Típicamente, se tienen en cuenta varios factores al determinar una dosis adecuada para lograr una cantidad efectiva. Estos factores incluyen la edad, el sexo y el peso del sujeto, la afección que se trata, la gravedad de la afección y la forma y concentración efectiva de las células inmunosensibles administradas.

60 Para la inmunoterapia adoptiva mediante el uso de células T específicas de antígeno, típicamente se infunden dosis de células en el intervalo de aproximadamente  $10^6$  a aproximadamente  $10^{10}$  (por ejemplo, aproximadamente  $10^9$ ). Tras la administración de las células inmunosensibles al sujeto y la subsecuente diferenciación, se inducen células inmunosensibles que se dirigen específicamente contra un antígeno específico (por ejemplo, BCMA). La "inducción" de células T puede incluir la inactivación de células T específicas de antígeno, tal como por eliminación o anergia. La inactivación es particularmente útil para establecer o restablecer la tolerancia, tal como en los trastornos autoinmunitarios. Las células inmunosensibles del objeto descrito en el presente documento pueden administrarse mediante cualquier método conocido en la técnica, que incluyen, pero sin limitarse a, administración pleural, administración intravenosa, administración subcutánea, administración intraganglionar, administración intratumoral,



administración intratecal, administración intrapleural, administración intraperitoneal y administración directa al timo. En ciertas modalidades, las células inmunosensibles y las composiciones que las comprenden se administran por vía intravenosa al sujeto que las necesita.

5 El objeto descrito en el presente documento proporciona varios métodos de uso de las células inmunosensibles (por ejemplo, células T) que expresan un CAR dirigido a BCMA. Por ejemplo, el objeto descrito en el presente documento proporciona métodos para reducir la carga tumoral en un sujeto. En un ejemplo no limitante, el método para reducir la carga tumoral comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la célula inmunosensible descrita en el presente documento, para inducir de esta manera la muerte de las células tumorales en el sujeto. La célula  
10 inmunosensible descrita en el presente documento puede reducir el número de células tumorales, reducir el tamaño del tumor y/o erradicar el tumor en el sujeto. Los ejemplos no limitantes de tumores adecuados incluyen mieloma múltiple, linfoma no hodgkiniano, linfoma hodgkiniano, leucemia linfocítica crónica (CLL), glioblastoma y macroglobulinemia de Waldenstrom. En ciertas modalidades, el tumor es mieloma múltiple.

15 El objeto descrito en el presente documento también proporciona métodos para aumentar o prolongar la supervivencia de un sujeto que tiene una neoplasia. En un ejemplo no limitante, el método para aumentar o prolongar la supervivencia de un sujeto que tiene una neoplasia comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la célula inmunosensible descrita en el presente documento, para aumentar o prolongar de esta manera la supervivencia del sujeto. El método puede reducir o erradicar la carga tumoral en el sujeto. El objeto descrito en el presente documento proporciona además métodos para tratar o prevenir una neoplasia en un sujeto, que  
20 comprende administrar al sujeto la célula inmunosensible descrita en el presente documento.

Como se usa en la presente descripción, el término "neoplasia" se refiere a una enfermedad caracterizada por la proliferación patológica de una célula o tejido y su subsecuente migración a o invasión de otros tejidos u órganos.  
25 Típicamente el crecimiento de la neoplasia es descontrolado y progresivo, y se produce en condiciones que no provocarían o causarían el cese de la multiplicación de células normales. Las neoplasias pueden afectar una variedad de tipos de células, tejidos u órganos, que incluyen pero sin limitarse a, un órgano seleccionado del grupo que consiste en vejiga, colon, hueso, cerebro, mama, cartílago, glía, esófago, trompa de Falopio, vesícula biliar, corazón, intestinos, riñón, hígado, pulmón, ganglio linfático, tejido nervioso, ovarios, pleura, páncreas, próstata,  
30 músculo esquelético, piel, médula espinal, bazo, estómago, testículos, timo, tiroides, tráquea, vías urogenitales, uréter, uretra, útero y vagina, o un tejido o tipo de célula de los mismos. Las neoplasias incluyen cánceres, tales como sarcomas, carcinomas o plasmocitomas (tumores malignos de las células plasmáticas).

Los cánceres cuyo crecimiento puede inhibirse mediante el uso de las células inmunosensibles del objeto descrito en el presente documento comprenden cánceres que típicamente son sensibles a la inmunoterapia. Los ejemplos no limitantes de cánceres para el tratamiento incluyen mieloma múltiple, linfoma no hodgkiniano, linfoma hodgkiniano, leucemia linfocítica crónica (CLL), glioblastoma y macroglobulinemia de Waldenstrom. En ciertas modalidades, el cáncer es mieloma múltiple.  
35

Además, el objeto descrito en el presente documento proporciona métodos para aumentar la producción de citocinas que activan el sistema inmunitario en respuesta a una célula cancerosa en un sujeto. En un ejemplo no limitante, el método comprende administrar al sujeto la célula inmunosensible descrita en el presente documento. La citocina que activa el sistema inmunitario puede ser el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-3, IL-6, IL-11, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, factor regulador de interferón 7 (IRF7) y sus combinaciones. En ciertas modalidades, las células inmunosensibles que incluyen un CAR específico de BCMA del objeto descrito en el presente documento aumentan la producción de GM-CSF, IFN- $\gamma$  y/o TNF- $\alpha$ .  
40  
45

Los sujetos humanos adecuados para terapia comprenden típicamente dos grupos de tratamiento que pueden distinguirse mediante criterios clínicos. Los sujetos con "enfermedad avanzada" o "alta carga tumoral" son aquellos portadores de un tumor clínicamente medible (por ejemplo, mieloma múltiple). Un tumor clínicamente medible es aquel que puede detectarse en base a la masa tumoral (por ejemplo, mediante palpación, tomografía computarizada, ecografía, mamografía o radiografía; los marcadores bioquímicos o histopatológicos positivos por sí solos son insuficientes para identificar esta población). Se administra a estos sujetos una composición farmacéutica incorporada en el objeto descrito en el presente documento para provocar una respuesta antitumoral, con el objetivo de mitigar su afección. Idealmente, como resultado se produce una reducción de la masa tumoral, pero cualquier mejoría clínica constituye un beneficio. La mejora clínica comprende la disminución del riesgo o la tasa de progresión o la reducción de las consecuencias patológicas del tumor (por ejemplo, mieloma múltiple).  
50  
55

Un segundo grupo de sujetos adecuados se conoce en la técnica como "grupo adyuvante". Estos son individuos que han tenido antecedentes de neoplasia (por ejemplo, mieloma múltiple), pero han respondido a otro modo de terapia. La terapia previa puede haber incluido, pero no se restringe a, resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia tradicional. Como resultado, estos individuos no tienen ningún tumor clínicamente medible. Sin embargo, se sospecha que corren riesgo de progresión de la enfermedad, ya sea cerca del sitio del tumor original o por metástasis. Este grupo puede subdividirse en individuos de alto riesgo y de bajo riesgo. La subdivisión se realiza en base a las características observadas antes o después del tratamiento inicial. Estas características son conocidas en la técnica clínica y se definen adecuadamente para cada neoplasia diferente. Las características típicas de los  
60  
65

subgrupos de alto riesgo son aquellas en las que el tumor (por ejemplo, mieloma múltiple) ha invadido los tejidos vecinos, o que muestran afectación de los ganglios linfáticos. Otro grupo tiene predisposición genética a la neoplasia (por ejemplo, mieloma múltiple) pero aún no ha evidenciado signos clínicos de neoplasia (por ejemplo, mieloma múltiple). Por ejemplo, las mujeres que dan positivo para una mutación genética asociada con el cáncer de mama, pero que aún están en edad fértil, pueden desear recibir uno o más de los fragmentos de unión a antígeno descritos en la presente descripción en el tratamiento profiláctico para prevenir la aparición de neoplasia hasta que sea adecuado realizar cirugía preventiva.

Los sujetos pueden tener una forma avanzada de enfermedad (por ejemplo, mieloma múltiple), en cuyo caso el objetivo del tratamiento puede incluir la mitigación o reversión de la progresión de la enfermedad y/o la mejora de los efectos secundarios. Los sujetos pueden tener antecedentes de la afección, para la cual ya se han tratado, en cuyo caso el objetivo terapéutico incluirá típicamente una disminución o retraso en el riesgo de recurrencia.

Se pueden introducir modificaciones adicionales en las células inmunosensibles que expresan CAR dirigido a BCMA (por ejemplo, células T) para evitar o minimizar los riesgos de complicaciones inmunológicas (conocidas como "transformación maligna de células T"), por ejemplo, enfermedad de injerto contra huésped (GvHD), o cuando los tejidos sanos expresan los mismos antígenos diana que las células tumorales, lo que conduce a resultados similares a los de GvHD. Una posible solución a este problema es manipular genéticamente un gen suicida en las células T que expresan CAR. Los genes suicidas adecuados incluyen, pero no se limitan a, la timidina cinasa del virus del herpes simple (hsv-tk), el gen suicida de caspasa 9 inducible (iCasp-9) y un polipéptido del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano truncado (EGFRt). En ciertas modalidades, el gen suicida es un polipéptido EGFRt. El polipéptido EGFRt puede permitir la eliminación de células T mediante la administración de anticuerpo monoclonal anti-EGFR (por ejemplo, cetuximab). El EGFRt se puede unir covalentemente al extremo 3' del dominio intracelular del CAR dirigido a BCMA. El gen suicida puede incluirse dentro del vector que comprende ácidos nucleicos que codifican los CAR dirigidos a BCMA descritos en el presente documento. De esta manera, la administración de un profármaco diseñado para activar el gen suicida (por ejemplo, un profármaco (por ejemplo, AP1903 que puede activar iCasp-9) durante la transformación maligna de células T (por ejemplo, GVHD) desencadena la apoptosis en las células T que expresan CAR activadas por gen suicida.

## IX. Equipos

El objeto descrito en el presente documento proporciona equipos para el tratamiento o prevención de una neoplasia (por ejemplo, mieloma múltiple). En ciertas modalidades, el equipo comprende una composición terapéutica o profiláctica que contiene una cantidad efectiva de una célula inmunosensible que comprende un CAR dirigido a BCMA en forma farmacéutica unitaria. En modalidades particulares, las células expresan además al menos un ligando coestimulador. En ciertas modalidades, el equipo comprende un contenedor estéril que contiene una vacuna terapéutica o profiláctica; dichos contenedores pueden ser cajas, ampollas, botellas, viales, tubos, bolsas, bolsitas, empaques tipo ampolla u otras formas de contenedores adecuadas conocidas en la técnica. Dichos recipientes pueden fabricarse de plástico, vidrio, papel laminado, lámina metálica u otros materiales adecuados para contener medicamentos.

Si se desea, la célula inmunosensible se proporciona junto con instrucciones para administrar la célula a un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una neoplasia (por ejemplo, mieloma múltiple). Las instrucciones generalmente incluirán información sobre el uso de la composición para el tratamiento o prevención de una neoplasia (por ejemplo, mieloma múltiple). En otras modalidades, las instrucciones incluyen al menos uno de los siguientes: descripción del agente terapéutico; esquema de dosificación y administración para el tratamiento o prevención de una neoplasia (por ejemplo, mieloma múltiple) o síntomas de la misma; precauciones; advertencias; indicaciones; contraindicaciones; información acerca de sobredosis; reacciones adversas; farmacología animal; estudios clínicos; y/o referencias. Las instrucciones pueden imprimirse directamente en el contenedor (cuando esté presente), o como una etiqueta aplicada al contenedor, o como una hoja, folleto, tarjeta o carpeta separada suministrada dentro o con el contenedor.

## Ejemplos

La práctica de la presente invención emplea, a menos que se indique de cualquier otra manera, técnicas convencionales de biología molecular (que incluyen técnicas recombinantes), microbiología, biología celular, bioquímica e inmunología, que están dentro del conocimiento del experto. Tales técnicas se explican completamente en la bibliografía, tal como "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", segunda edición (Sambrook, 1989); "Oligonucleotide Synthesis" (Gait, 1984); "Animal Cell Culture" (Freshney, 1987); "Methods in Enzymology" "Handbook of Experimental Immunology" (Weir, 1996); "Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells" (Miller y Calos, 1987); "Current Protocols in Molecular Biology" (Ausubel, 1987); "PCR: The Polymerase Chain Reaction", (Mullis, 1994); "Current Protocols in Immunology" (Coligan, 1991). Estas técnicas son aplicables a la producción de los polinucleótidos y polipéptidos de la invención y, como tales, pueden considerarse al elaborar y llevar a la práctica la invención. En las secciones siguientes se analizarán técnicas particularmente útiles para modalidades particulares.

Los siguientes ejemplos se brindan para proporcionar a los expertos en la técnica una divulgación y descripción

completas de cómo preparar y usar los métodos de ensayo, tamizaje y terapéuticos de la invención, y no están destinados a limitar el alcance de lo que los inventores consideran como su invención, que es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

#### 5 Ejemplo 1 - Expresión de BCMA en varios tejidos

La expresión de BCMA humano se evaluó en varios tejidos normales y malignos mediante la investigación de perfiles de expresión génica en bases de datos tales como la enciclopedia de líneas celulares de cáncer y BioGPS. Como se muestra en la Figura 2, el BCMA humano se expresó altamente en linfoma y mieloma múltiple, pero no en otros tejidos malignos. La expresión normal parecía limitada a células B y células plasmáticas. La posible erradicación de células T con CAR dirigido a BCMA de estos tipos de células normales puede no tener efectos adversos significativos en base a la experiencia con los pacientes de los inventores con células T con CAR dirigido a CD 19. Cualquier falta de producción fisiológica de anticuerpos puede abordarse con tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas.

#### 15 Ejemplo 2 - Construcción de CAR 28z específicos de BCMA

Se generaron múltiples scFv completamente humanos únicos para BCMA y se generaron CAR basados en estos scFv. Se identificaron múltiples scFv mediante el tamizaje de una biblioteca de fagos de scFv completamente humanos ( $> 6 \times 10^{10}$  scFv) con proteína de fusión BCMA-Fc y después células 3T3 que expresan BCMA humano. Después de la secuenciación, se encontraron 57 clones únicos y positivos para BCMA-Fc de 79 clones positivos secuenciados; la tasa de clones únicos fue del 72 %. El análisis FACS de clones de anticuerpos de fagos contra BCMA-3T3 y líneas celulares 3T3 originales dio como resultado la confirmación de 25 clones positivos únicos.

25 El scFv ET140-153 (o "scFv ET140-3"), scFv ET140-174 (o "scFv ET140-24"), scFv ET 140-187 (o "scFv ET 140-37"), scFv ET 140-190 (o "scFv ET 140-40") y scFv ET 140-204 (o "scFv ET 140-54") se usaron para generar los CAR dirigidos a BCMA 28z 3, 24, 37, 40 y 54, respectivamente. Estos CAR 28z dirigidos a BCMA tienen una estructura similar, por ejemplo, cada uno tiene un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD28 y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3 $\zeta$  y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido CD28, como se muestra en la Figura 1. Cada uno de estos CAR dirigidos a BCMA se clonó en un vector retroviral. Estos vectores virales se transdujeron después en células de empaquetamiento viral HEK 293galv9 para generar una línea de empaquetamiento estable para la generación de células T CAR<sup>+</sup>.

35 Se transdujeron células T humanas (células T humanas no seleccionadas (CD4 y CD8) de un donante sano) con retrovirus para expresar cada uno de estos CAR dirigidos a BCMA de manera que las células T expresaran estos CAR 28z dirigidos a BCMA. La expresión en la superficie celular de CAR dirigidos a BCMA en células T humanas se determinó por medio de la unión de la proteína de fusión BCMA-Fc conjugada con A647. Se evaluó la expresión en la superficie celular de CAR24 28z dirigido a BCMA y la detección en la superficie celular se validó mediante citometría de flujo, como se muestra en la Figura 3.

40 Se evaluó la actividad de reacción cruzada de diecisiete scFv humanos entre BCMA humano y BCMA de ratón. Como se muestra en la Figura 4, ciertos scFv, por ejemplo, scFv ET140- 153 (o "scFv ET140-3") y scFv ET140-192 (o "scFv ET140-42") reaccionaron de forma cruzada con BCMA de ratón, por lo tanto, este scFv puede usarse para estudios singénicos en ratones.

#### 45 Ejemplo 3 - Actividad de CAR específicos de BCMA

Se evaluó la actividad antitumoral de los CAR 28z específicos de BCMA descritos en el presente documento. Los datos in vitro mostraron que los CAR específicos de BCMA destruían específicamente a las células presentadoras de BCMA, que incluyen líneas celulares MM. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 5, las células T que expresan el CAR24 28z específico de BCMA destruyeron las células 3T3 que sobreexpresan BCMA (pero no las 3T3 de control que sobreexpresan un antígeno irrelevante). Como se muestra en la Figura 6, las células T que expresan los CAR 28z 24, 40 y 54 específicos de BCMA destruyeron líneas celulares MM humanas.

#### 55 Ejemplo 4 - Datos de tamizaje de anticuerpos anti-BCMA

Tamizaje por ELISA: La Figura 21 muestra los resultados representativos del tamizaje por ELISA de proteínas contra el antígeno BCMA mediante el uso de clones de anticuerpos de fagos de scFv específicos (ET140-3, ET140-24, ET140-37, ET140-40 y ET140-54). Las placas de ELISA se recubrieron con proteína de fusión ECD de BCMA humana-Fc, proteína de fusión control-Fc o PBS solo como control en blanco, respectivamente. En las placas recubiertas se incubaron clones de fagos individuales de grupos de cribado de presentación en fagos enriquecidos contra la proteína de fusión ECD de BCMA-Fc. La unión de los clones de fagos se detectó mediante anticuerpos anti-M13 conjugados con HRP y se reveló mediante el uso del sustrato TMB. La absorbancia se leyó a 450 nm.

65 Tamizaje por FACS: La Figura 22 muestra una figura representativa de un análisis FACS de los clones de anticuerpos de fagos específicos de BCMA ET 140-3, ET 140-24, ET 140-37, ET140- 40 y ET 140-54. Los clones de

fagos se incubaron con la línea celular 3T3-BCMA y después con anticuerpo de ratón anti-M13. Por último, se añadió a la reacción el 2do anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con APC después de volver a lavar. La unión se midió por FACS y se expresó como intensidad de fluorescencia media (MFI). Las células incubadas solo con el 2do anticuerpo, el fago auxiliar M13 K07 y las células solas se usaron como controles negativos.

5 Ejemplo 5 - Construcción de CAR BBz específicos de BCMA

Se generaron múltiples scFv completamente humanos únicos para BCMA como se describió en el Ejemplo 2. El scFv ET140-153 (o "scFv ET140-3"), scFv ET140-174 (o "scFv ET140-24"), scFv ET 140-187 (o "scFv ET 140-37"), scFv ET 140-190 (o "scFv ET 140-40") y scFv ET 140-204 (o "scFv ET 140-54") se usaron para generar los CAR BBz dirigidos a BCMA 3, 24, 37, 40 y 54, respectivamente. Cada uno de estos CAR BBz dirigidos a BCMA tiene un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD8 y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3ξ y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido 4-1BB, como se muestra en la Figura 7. Cada uno de estos CAR dirigidos a BCMA se clonó en un vector retroviral SFG; como ejemplo, los vectores de CAR que contienen 4-1BB se muestran en las Figuras 8-12.

Ejemplo 6 - Actividad de células T con CAR dirigido a BCMA

Como se muestra en la Figura 13, el CAR24 28z específico de BCMA lisó las líneas celulares MM humanas L363, NCL-H929 y U266, en comparación con las células T con CAR dirigido irrelevantemente a 4hll-28z MUC16. La citotoxicidad exhibida por el CAR24 28z específico de BCMA observado fue específica para BCMA, ya que no lisaba la línea celular Raji de linfoma de Burkett positiva para CD 19 negativa para BCMA, como se muestra en la Figura 13.

25 Ejemplo 7 - Inducción de la secreción de citocinas por células T con CAR dirigido a BCMA

El cocultivo de células T con CAR24 28z dirigido a BCMA específicamente con la línea celular de MM indujo un perfil de secreción de citocinas consistente con la activación de células T. La Figura 14 muestra la secreción de IL-2 después de 24 h de cocultivo de células T con CAR con líneas celulares tumorales humanas (relación E:T 1:1). El linfoma linfoplasmocítico (CD19<sup>+</sup>) con células T con CAR dirigido a CD19 (control positivo) y la línea celular de MM con células T con CAR24 28z dirigido a BCMA presentaron una mayor producción de citocinas. IFNγ, IL-6, TNFα, sCD40L y GM-CSF tenían todos perfiles de secreción similares (no se muestran los datos).

35 Ejemplo 8 - Actividad antitumoral de células T con CAR dirigido a BCMA

Las células T con CAR54 28z dirigido a BCMA mediaron una respuesta inmunitaria antimieloma. Se inyectaron 1x10<sup>7</sup> células de la línea celular de mieloma humano U266 por vía IV en ratones NSG el día 0. El día 4 Se inyectaron por vía IV 1x10<sup>6</sup> células T con CAR de segunda generación dirigido a BCMA o dirigido a CD 19. Las imágenes del día 11 (día 7 s/p inyección de células T con CAR) muestran que, a diferencia de las células T con CAR dirigido irrelevante (CD19); las células T con CAR54 28z dirigido a BCMA pueden mediar una respuesta antitumoral. Ver la Figura 15.

Ejemplo 9 - Actividad de células T con CAR dirigido a BCMA

Se evaluó la capacidad de las células T con CAR dirigido a BCMA para lisar específicamente la línea celular de mieloma humano (HMCL). Se incubaron células T con CAR dirigido a CD19 o células T con CAR24 28z dirigido a BCMA con líneas de células tumorales SET2 que expresan GFP (leucemia mieloide aguda (AML), CD19<sup>+</sup>BCMA<sup>-</sup>); BCWM1 (linfoma linfoplasmocítico (LPL), CD19<sup>+</sup>BCMA<sup>-</sup>); L363 (mieloma múltiple (MM), CD19<sup>+</sup>BCMA<sup>+</sup>). En el tiempo 0, el porcentaje de línea tumoral GFP<sup>+</sup> se muestra en la Figura 16A. A las 36 h, las células T con CAR dirigido a CD 19 de control positivo han destruido específicamente la línea LPL GFP<sup>+</sup> y, de manera similar, las células T con CAR24 28z dirigido a BCMA han destruido específicamente la línea de MM GFP<sup>+</sup>. Ver la Figura 16B.

Ejemplo 10 - Mapeo de epítomos de anticuerpos anti-BCMA

55 Los péptidos BCMA se ordenaron en base a la secuencia de ECD con biotina N-terminal + enlazador SGSG +15 aminoácidos con 1 espacio de aminoácido. La biblioteca de péptidos se muestra en la Tabla 24.

Tabla 24

60	ET140-p1	SGSGLQMAGQCSQNEYFDS [SEQ ID NO: 236]	ET140-P21	SGSGIPCQLRCSSNTPPLT [SEQ ID NO: 256]
	ET140-p2	SGSGQMAGQCSQNEYFDSL [SEQ ID NO: 237]	ET140-P22	SGSGPCQLRCSSNTPPLTC [SEQ ID NO: 257]
	ET140-p3	SGSGMAGQCSQNEYFDSL [SEQ ID NO: 238]	ET140-P23	SGSGCQLRCSSNTPPLTCQ [SEQ ID NO: 258]
65	ET140-p4	SGSGAGQCSQNEYFDSL [SEQ ID NO: 239]	ET140-P24	SGSGQLRCSSNTPPLTCQR [SEQ ID NO: 259]

		NO: 239]			[SEQ ID NO: 259]
	ET140-p5	SGSGGQCSQNEYFDSLLHA [SEQ ID	ET140-P25		SGSGLRCSSTPPLTCQRY
		NO: 240]			[SEQ ID NO: 260]
5	ET140-p6	SGSGQCSQNEYFDSLLHAC [SEQ ID	ET140-P26		SGSGRCSSTPPLTCQRYC
		NO: 241]			[SEQ ID NO: 261]
	ET140-p7	SGSGCSQNEYFDSLLHACI [SEQ ID	ET140-P27		SGSGCSSSTPPLTCQRYCN
		NO: 242]			[SEQ ID NO: 262]
	ET140-p8	SGSGSQNEYFDSLLHACIP [SEQ ID	ET140-P28		SGSGSSSTPPLTCQRYCNA
		NO: 243]			[SEQ ID NO: 263]
10	ET140-p9	SGSGQNEYFDSLLHACIPC [SEQ ID	ET140-P29		SGSGSSTPPLTCQRYCNAS
		NO: 244]			[SEQ ID NO: 264]
	ET140-p10	SGSGNEYFDSLLHACIPCQ [SEQ ID	ET140-P30		SGSGNTPPLTCQRYCNASV
		NO: 245]			[SEQ ID NO: 265]
	ET140-p11	SGSGEYFDSLLHACIPCQL [SEQ ID	ET140-P31		SGSGTPPLTCQRYCNASVT
15		NO: 246]			[SEQ ID NO: 266]
	ET140-p12	SGSGYFDSLLHACIPCQLR [SEQ ID	ET140-P32		SGSGPPLTCQRYCNASVTN
		NO: 247]			[SEQ ID NO: 267]
	ET140-p13	SGSGFDSLLHACIPCQLRC [SEQ ID	ET140-P33		SGSGPLTCQRYCNASVTNS
		NO: 248]			[SEQ ID NO: 268]
20	ET140-p14	SGSGDSSLHACIPCQLRCS [SEQ ID	ET140-P34		SGSGLTCQRYCNASVTNSV
		NO:249]			[SEQ ID NO: 269]
	ET140-p15	SGSGSLLHACIPCQLRCSS [SEQ ID	ET140-P35		SGSGTCQRYCN ASVTNSVK
		NO: 250]			[SEQ ID NO: 270]
	ET140-p16	SGSGLLHACIPCQLRCSSN [SEQ ID	ET140-P36		SGSGCQRYCNASVTNSVKG
25		NO: 251]			[SEQ ID NO: 271]
	ET140-p17	SGSGLHACIPCQLRCSSNT [SEQ ID	ET140-P37		SGSGQRYCNASVTNSVKGT
		NO: 252]			[SEQ ID NO: 272]
	ET140-p18	SGSGHACIPCQLRCSSNTP [SEQ ID	ET140-P38		SGSGRYCN ASVTNSVKGTN
		NO: 253]			[SEQ ID NO: 273]
30	ET140-p19	SGSGACIPCQLRCSSNTPP [SEQ ID	ET140-P39		SGSGYCNASVTNSVKGNTA
		NO: 254]			[SEQ ID NO: 274]
	ET140-P20	SGSGCIPCQLRCSSNTPPL [SEQ ID			
		NO: 255]			

35 Los péptidos se usaron para recubrir placas de estreptavidina a 2 ug/ml en PBST (PBS + Tween-20 al 0,05 %). Después de lavar y bloquear con BSA al 3 %. Después del lavado, se añadió a los pocillos 1 ug/ml de ET140-3, ET140-24, ET140-54 o ET901 mlgG1, respectivamente. "mlgG1" usado en todos los ejemplos representa que la región variable es completamente humana y la parte Fc es IgG1 de ratón. Después se añadió a cada pocillo el anticuerpo de detección anti-IgG de ratón con HRP. Por último, el color se reveló mediante el uso del sustrato TMB.

40 Se registró la A<sub>450</sub> para el análisis de datos. Los resultados se muestran en la Figura 17- 20. Como se muestra en las Figuras 17 y 20, ET140-3 se unió a los péptidos 7-13 (es decir, los aminoácidos 8-22, 9-23, 10-24, 11-25, 12-26, 13-27 y 14-28) de la SEQ ID NO:71. Como se muestra en las Figuras 18 y 19, no se encontraron epítomos lineales para ET140-24 o ET140-54.

45 Resumen. Se evaluaron 3 anticuerpos ET140 (mlgG1) junto con el control de isotipo ET901 mlgG1 para determinar su epítomo de unión hacia BCMA-ECD. Se usó una biblioteca de péptidos que consiste en 39 péptidos (biotina N-terminal + enlazador SGSG + 15 aminoácidos, con 1 aminoácido desplazado) para ELISA de mapeo de epítomos. Esto permite buscar el epítomo de unión lineal de BCMA-ECD. Se usó ET901 mlgG1 como referencia de fondo para cada péptido. Solo se puede identificar ET 140-3 por su región epitópica: una región que comprende los aminoácidos 14-22 de la SEQ ID NO:71, por ejemplo, los aminoácidos 8-28 de la SEQ ID NO: 71.

ET 140-24 y ET 140-54 no mostraron ninguna unión significativa hacia la biblioteca de péptidos. Esto indicó que estos dos anticuerpos pueden reconocer un epítomo conformacional en lugar de un epítomo lineal de BCMA.

55 Ejemplo 11 - Antígeno recombinante de anticuerpos anti-BCMA mediante resonancia de plasmones superficiales

Cinética de interacción entre ET140-153 mlgG1 (o "ET140-3 mlgG1"), ET 140-174 mlgG1 (o "ET 140-24 mlgG1"), ET 140-204 mlgG1 (o "ET 140-54 mlgG1") y el antígeno recombinante BCMA se midió mediante el uso de un instrumento BIAcore X100. En resumen, se inmovilizaron 50 µg/ml de estreptavidina modificada en un chip sensor CAP al hacer fluir el reactivo de biotina CAPture a través de las celdas de flujo a 2 µl/min durante 5 minutos. Se cargaron 10 ug/ml de proteína BCMA-Fc biotinilada en la celda de flujo a una velocidad de 30 pl/min durante 3 minutos. Siguiendo el protocolo estándar de cinética, se realizó una serie de inyecciones de ESK1 entre 0,6 y 15 µg/ml, cada etapa consistía en una inyección de 3 minutos a 30 µl/min y una disociación de 3 minutos. Posteriormente, la superficie se regeneró durante 2 minutos con una solución que consiste en guanidina 8 M-HCl al 75 % v/v y NaOH 1 M al 25 % v/v. Las constantes cinéticas se obtuvieron mediante el ajuste global (modelo de unión de Langmuir 1:1) mediante el uso del programa informático de evaluación de BIAcore X100 (versión 2.0.1). Los datos de afinidad de unión se

muestran en la Tabla 25.

Tabla 25

Proteína	K <sub>D</sub>
ET140-24 mIgG1	KD: 4,8 nM (BiaCore)
ET140-54 mIgG1	KD: 8,1 nM (BiaCore)
ET140-3 mIgG1	KD: 1,2 nM (BiaCore)

Referencias

1. Frigyesi, I., y otros Robust isolation of malignant plasma cells in multiple myeloma. *Blood* 123, 1336-1340 (2014).
2. Tai, Y.T., y otros Novel afucosylated anti-B cell maturation antigen- monomethyl auristatin F antibody-drug conjugate (GSK2857916) induces potent and selective anti-multiple myeloma activity. *Blood* (2014).
3. Carpenter, R.O., y otros B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 19, 2048-2060 (2013).
4. Brentjens, R.J., y otros Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood* 118, 4817-4828 (2011).
5. Brentjens, R.J., y otros Eradication of systemic B-cell tumors by genetically targeted human T lymphocytes co-stimulated by CD80 and interleukin-15. *Nature medicine* 9, 279-286 (2003).
6. Brentjens, R.J., y otros CD19-Targeted T Cells Rapidly Induce Molecular Remissions in Adults with Chemotherapy-Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Science translational medicine* 5, 177ra138 (2013).
7. Davila, M.L., y otros Efficacy and Toxicity Management of 19-28z CAR T Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Science translational medicine* 6, 224ra225 (2014).
8. Siegel, R., Naishadham, D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians* 63, 11-30 (2013).
9. Boyd, K.D., y otros The clinical impact and molecular biology of del(17p) in multiple myeloma treated with conventional or thalidomide-based therapy. *Genes, chromosomes & cancer* 50, 765-774 (2011).
10. Shaughnessy, J.D., Jr., y otros A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood* 109, 2276-2284 (2007).
11. Gahrton, G., y otros Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *European Group for Bone Marrow Transplantation. The New England journal of medicine* 325, 1267-1273 (1991).
12. Pegram, H.J., y otros Tumor-targeted T cells modified to secrete IL-12 eradicate systemic tumors without need for prior conditioning. *Blood* 119, 4133-4141 (2012).
13. Sabrina Bertilaccio, M.T., y otros Low-Dose Lenalidomide Improves CAR-Based Immunotherapy In CLL By Reverting T-Cell Defects In Vivo. *Blood* 122, 4171 (2013).
14. Bataille, R., y otros The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of "many and multiple myelomas" and of new targets for myeloma therapy. *Haematologica* 91, 1234-1240 (2006).
15. Morgan, R.A., y otros Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy* 18, 843-851 (2010).
16. Brentjens, R.J., y otros Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood* 118, 4817-4828 (2011).
17. Brentjens, R.J., y otros CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Science translational medicine* 5, 177ra138 (2013).
18. Hunder, N.N., y otros Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4+ T cells against NY-ESO-1. *N.Engl. J.Med.* 358, 2698-2703 (2008).
19. Rosenberg, S.A., Restifo, N.P., Yang, J.C., Morgan, R.A. & Dudley, M.E. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat.Rev.Cancer* 8, 299-308 (2008).

20. Dudley, M.E., y otros Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *J Clin Oncol* 26, 5233-5239 (2008).
- 5 21. Brentjens, R.J., y otros Genetically targeted T cells eradicate systemic acute lymphoblastic leukemia xenografts. *Clin.Cancer Res.* 13, 5426-5435 (2007).
22. Gade, T.P., y otros Targeted elimination of prostate cancer by genetically directed human T lymphocytes. *Cancer Res.* 65, 9080-9088 (2005).
- 10 23. Maher, J., Brentjens, R.J., Gunset, G., Riviere, I. & Sadelain, M. Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCRzeta /CD28 receptor. *Nat.Biotechnol* 20, 70-75 (2002).
24. Kershaw, M.H., y otros Gene-engineered T cells as a superior adjuvant therapy for metastatic cancer. *J Immunol* 173, 2143-2150 (2004).
- 15 25. Sadelain, M., Brentjens, R. & Riviere, I. The promise and potential pitfalls of chimeric antigen receptors. *Curr Opin Immunol* (2009).
26. Hollyman, D., y otros Manufacturing validation of biologically functional T cells targeted to CD 19 antigen for autologous adoptive cell therapy. *Jimmunother* 32, 169-180 (2009).
- 20 27. Sadelain, M., Brentjens, R. & Riviere, I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer discovery* 3, 388-398 (2013).
- 25 28. Riviere, I., Sadelain, M. & Brentjens, R.J. Novel strategies for cancer therapy: the potential of genetically modified T lymphocytes. *Curr Hematol Rep* 3, 290-297 (2004).
29. Stephan, M.T., y otros T cell-encoded CD80 and 4-1BBL induce auto- and transco-stimulation, resulting in potent tumor rejection. *Nat.Med.* 13, 1440-1449 (2007).
- 30 30. Krause, A., y otros Antigen-dependent CD28 signaling selectively enhances survival and proliferation in genetically modified activated human primary T lymphocytes. *J Exp Med* 188, 619-626 (1998).
- 35 31. Gong, M.C., y otros Cancer patient T cells genetically targeted to prostate-specific membrane antigen specifically lyse prostate cancer cells and release cytokines in response to prostate-specific membrane antigen. *Neoplasia.* 1, 123-127 (1999).
32. Lyddane, C., y otros Cutting Edge: CD28 controls dominant regulatory T cell activity during active immunization. *J.Immunol.* 176, 3306-3310 (2006).
- 40 33. Carpenter y otros, B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2013 Apr 15;19(8):2048-60.
- 45 34. WO2013/154760
35. Maus y otros, *Cancer Immunol Res* (2003); 1(1):26-31

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un receptor de antígeno quimérico (CAR), que comprende un dominio extracelular de unión a antígeno, un dominio transmembrana y un dominio intracelular, en donde el dominio extracelular de unión a antígeno es un fragmento variable de cadena sencilla (scFv) que se une al antígeno de maduración de células B (BCMA); en donde el scFv comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 53 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 54.
- 10 2. El CAR de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el scFv comprende una secuencia enlazadora entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera; opcionalmente en donde el enlazador comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 69.
- 15 3. El CAR de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el scFv comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 85.
- 20 4. El CAR de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el scFv del CAR se une a BCMA con una afinidad de unión ( $K_D$ ) de aproximadamente  $1 \times 10^{-9}$  M a aproximadamente  $3 \times 10^{-6}$  M, o de aproximadamente  $1 \times 10^{-9}$  M a aproximadamente  $1 \times 10^{-8}$  M.
- 25 5. El CAR de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el dominio transmembrana comprende un polipéptido CD8, un polipéptido CD28, un polipéptido CD3 $\zeta$ , un polipéptido CD4, un polipéptido 4-1BB, un polipéptido OX40, un polipéptido ICOS, un polipéptido CTLA-4, un polipéptido PD-1, un polipéptido LAG-3, un polipéptido 2B4, un polipéptido BTLA, un péptido sintético (no basado en una proteína asociada con la respuesta inmunitaria) o una de sus combinaciones.
- 30 6. El CAR de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el dominio transmembrana comprende un polipéptido CD8 o un polipéptido CD28.
- 35 7. El CAR de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el dominio intracelular comprende un polipéptido CD3 $\zeta$ .
- 40 8. El CAR de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el dominio intracelular comprende además a) al menos una región de señalización; opcionalmente en donde la al menos una región de señalización comprende un polipéptido CD28, un polipéptido 4-1BB, un polipéptido OX40, un polipéptido ICOS, un polipéptido DAP-10, un polipéptido PD-1, un polipéptido CTLA-4, un polipéptido LAG-3, un polipéptido 2B4, un polipéptido BTLA, un péptido sintético (no basado en una proteína asociada con la respuesta inmunitaria) o una de sus combinaciones; o b) al menos una región de señalización, en donde la al menos una región de señalización es una región de señalización coestimuladora; opcionalmente en donde la región de señalización coestimuladora comprende un polipéptido CD28, un polipéptido 4-1BB, un polipéptido OX40, un polipéptido ICOS, un polipéptido DAP-10 o una de sus combinaciones.
- 45 9. El CAR de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la al menos una región de señalización o la región de señalización coestimuladora comprende un polipéptido CD28 o un polipéptido 4-1BB.
- 50 10. El CAR de acuerdo con la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en donde el dominio transmembrana comprende un polipéptido CD28, el dominio intracelular comprende un polipéptido CD3 $\zeta$  y la región de señalización coestimuladora comprende un polipéptido 4-1BB.
- 55 11. El CAR de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el CAR se expresa de forma recombinante o se expresa a partir de un vector.
- 60 12. El CAR de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el vector es un vector retroviral, un vector adenoviral, un vector lentiviral, un vector viral adenoasociado, un vector del virus vaccinia, un vector del virus del papiloma bovino o un vector del virus del herpes; opcionalmente en donde el vector retroviral es un vector  $\gamma$ -retroviral.
- 65 13. Una célula inmunosensible que comprende el CAR de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12.
- 60 14. La célula inmunosensible de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la célula inmunosensible se transduce con el CAR.
- 65 15. La célula inmunosensible de acuerdo con la reivindicación 13 o la reivindicación 14, en donde:
  - (a) el CAR se expresa constitutivamente en la superficie de la célula inmunosensible;
  - (b) la célula inmunosensible se transduce además con al menos un ligando coestimulador de manera que la



- célula inmunosensible expresa al menos un ligando coestimulador;  
 opcionalmente en donde el al menos un ligando coestimulador se selecciona del grupo que consiste en 4-1BBL, CD80, CD86, CD70, OX40L, CD48, TNFRSF14 y sus combinaciones; y/o  
 (c) la célula inmunosensible se transduce además con al menos una citocina de manera que la célula inmunosensible secreta la al menos una citocina; opcionalmente en donde la al menos una citocina se selecciona del grupo que consiste en IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11, IL- 12, IL-15, IL-17, IL-21, y sus combinaciones.
- 5
16. La célula inmunosensible de una cualquiera de las reivindicaciones 13-15, en donde la célula inmunosensible es una célula T, una célula citolítica natural (NK), un linfocito T citotóxico (CTL), una célula T reguladora, una célula progenitora linfoide y una célula precursora de células T.
- 10
17. La célula inmunosensible de una cualquiera de las reivindicaciones 13-16, en donde la célula inmunosensible es una célula T; opcionalmente en donde la célula T es una célula T CD4<sup>+</sup> o una célula T CD8<sup>+</sup>.
- 15
18. Una molécula de ácido nucleico que codifica el receptor de antígeno quimérico (CAR) de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12.
- 20
19. Un vector que comprende la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 18.
20. Una célula huésped que expresa la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 18; opcionalmente en donde la célula huésped es una célula T.
- 25
21. Una célula inmunosensible de una cualquiera de las reivindicaciones 13-17, para el uso en la reducción de la carga tumoral en un sujeto y/o para el uso en el aumento o prolongación de la supervivencia de un sujeto que tiene una neoplasia.
- 30
22. La célula inmunosensible para el uso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el tumor o la neoplasia se selecciona del grupo que consiste en mieloma múltiple, linfoma no hodgkiniano, linfoma hodgkiniano, leucemia linfocítica crónica (CLL), glioblastoma y macroglobulinemia de Waldenstrom.
- 35
23. La célula inmunosensible para el uso de acuerdo con la reivindicación 21 o la reivindicación 22, en donde el tumor o la neoplasia es mieloma múltiple.
- 40
24. La célula inmunosensible para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 21-23, en donde el sujeto es un ser humano; y/o en donde la célula inmunosensible es una célula T.
- 45
25. Un método para producir una célula inmunosensible que se une a BCMA, que comprende introducir en la célula inmunosensible una molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 18.
- 50
26. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de las células inmunosensibles de una cualquiera de las reivindicaciones 13-17 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 55
27. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en donde las células inmunosensibles son autólogas, no autólogas o derivadas in vitro de células madre o progenitoras manipuladas.
- 60
28. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, en donde (i) las células inmunosensibles son células T y/o (ii) las células inmunosensibles no autólogas son alogénicas.
- 65
29. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 26-28, que comprende de aproximadamente 10<sup>4</sup> a aproximadamente 10<sup>10</sup>, de aproximadamente 10<sup>5</sup> a aproximadamente 10<sup>9</sup>, o de aproximadamente 10<sup>6</sup> a aproximadamente 10<sup>8</sup> de las células inmunosensibles.
30. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 26-29, en donde la composición farmacéutica es para el uso en el tratamiento de una neoplasia; opcionalmente en donde la neoplasia es mieloma múltiple.
31. Un equipo para el uso en el tratamiento de una neoplasia, que comprende las células inmunosensibles de una cualquiera de las reivindicaciones 13-17; opcionalmente, en donde el equipo comprende además instrucciones escritas para el uso de la célula inmunosensible para tratar a un sujeto que tiene una neoplasia.
32. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 30, en donde la neoplasia se selecciona del grupo que consiste en mieloma múltiple, linfoma no hodgkiniano, linfoma hodgkiniano, leucemia linfocítica crónica (CLL), glioblastoma y macroglobulinemia de Waldenstrom; opcionalmente en donde la neoplasia es mieloma múltiple.

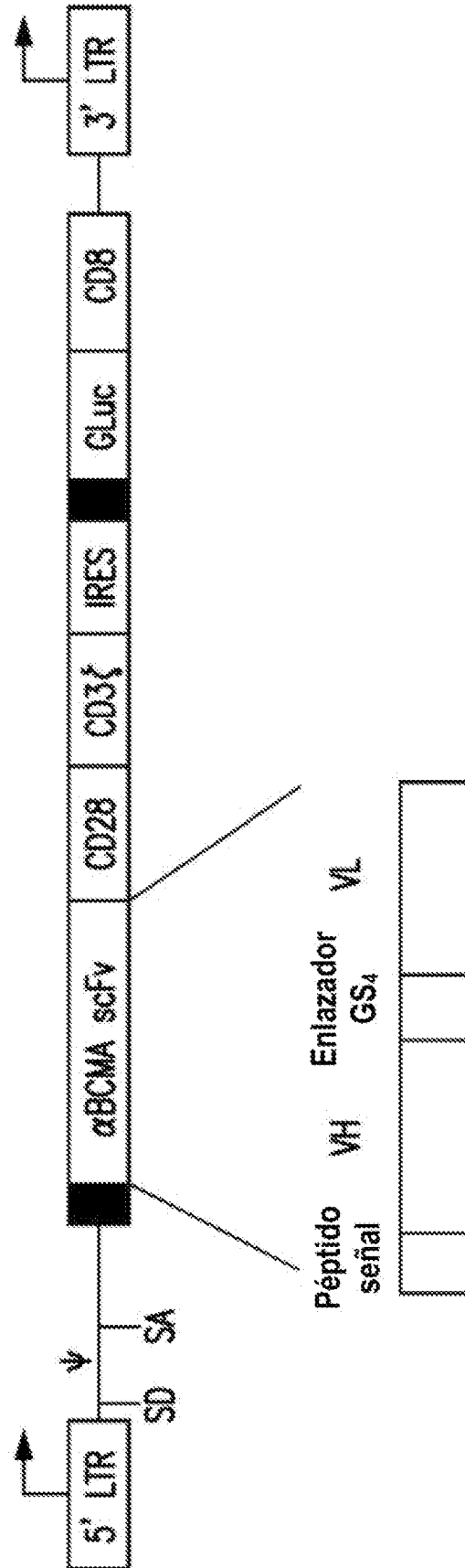


Figura 1

ID de Entrez de BCMA (TNFRSF17): 608

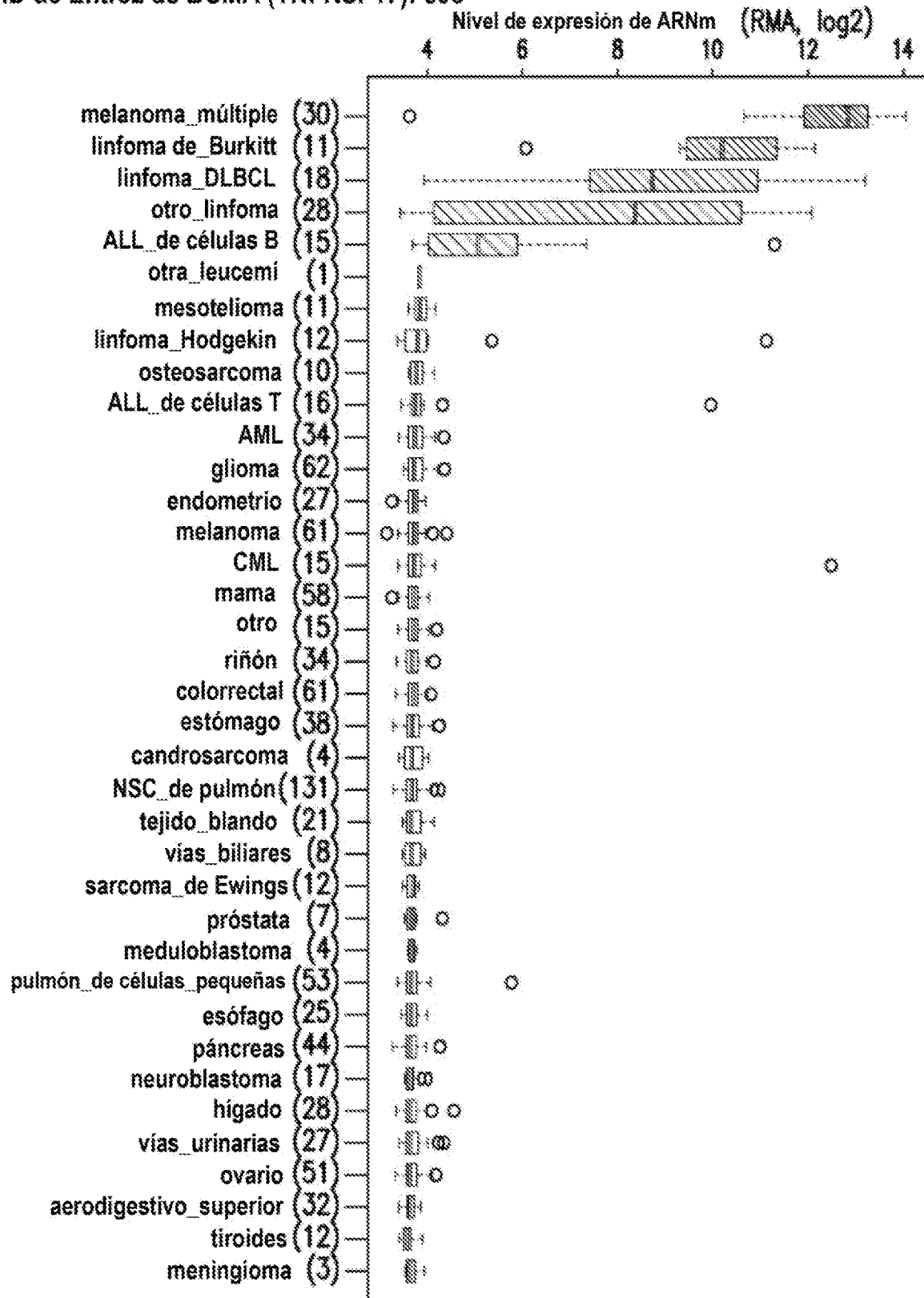


Figura 2A

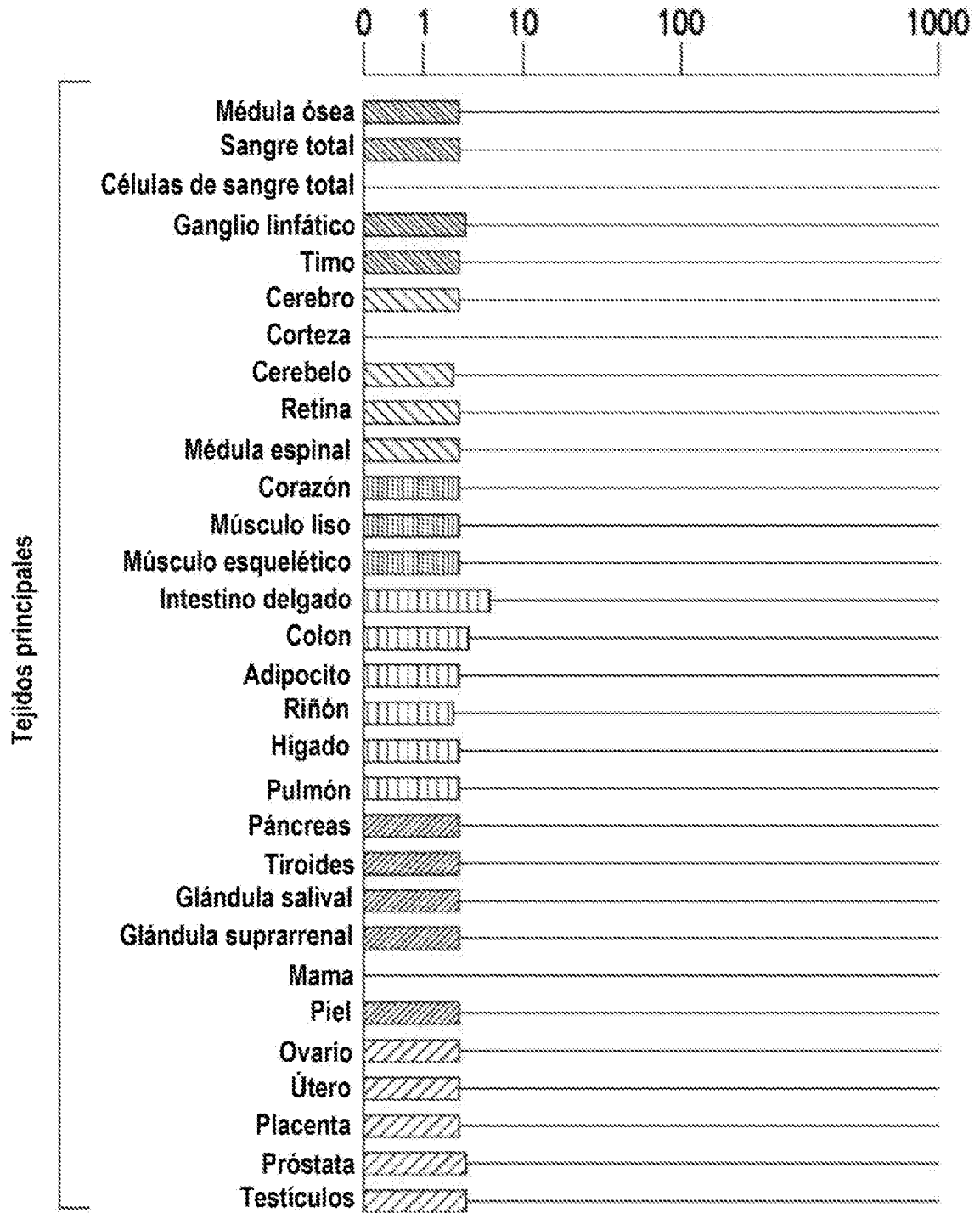


Figura 2B

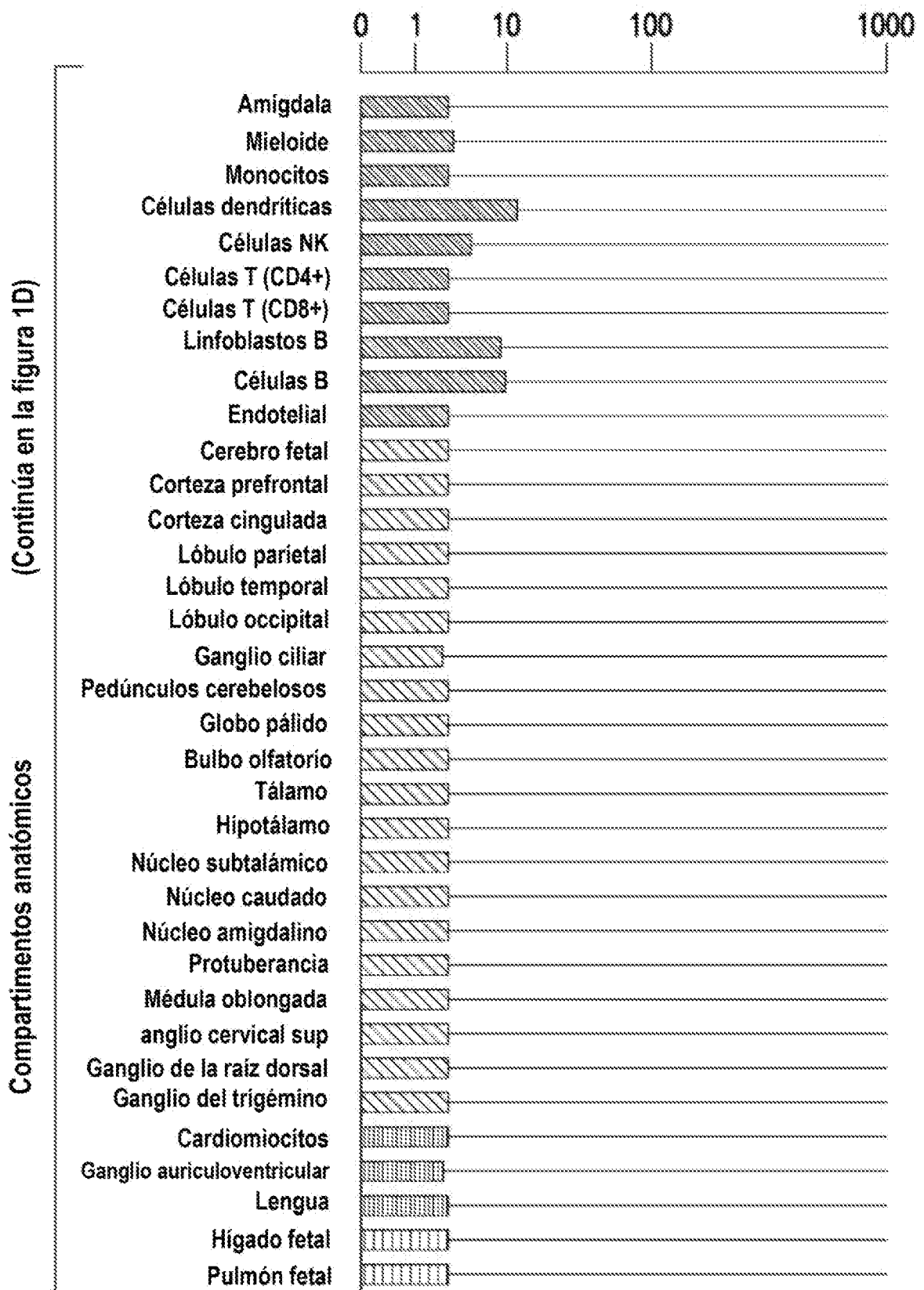


Figura 2C

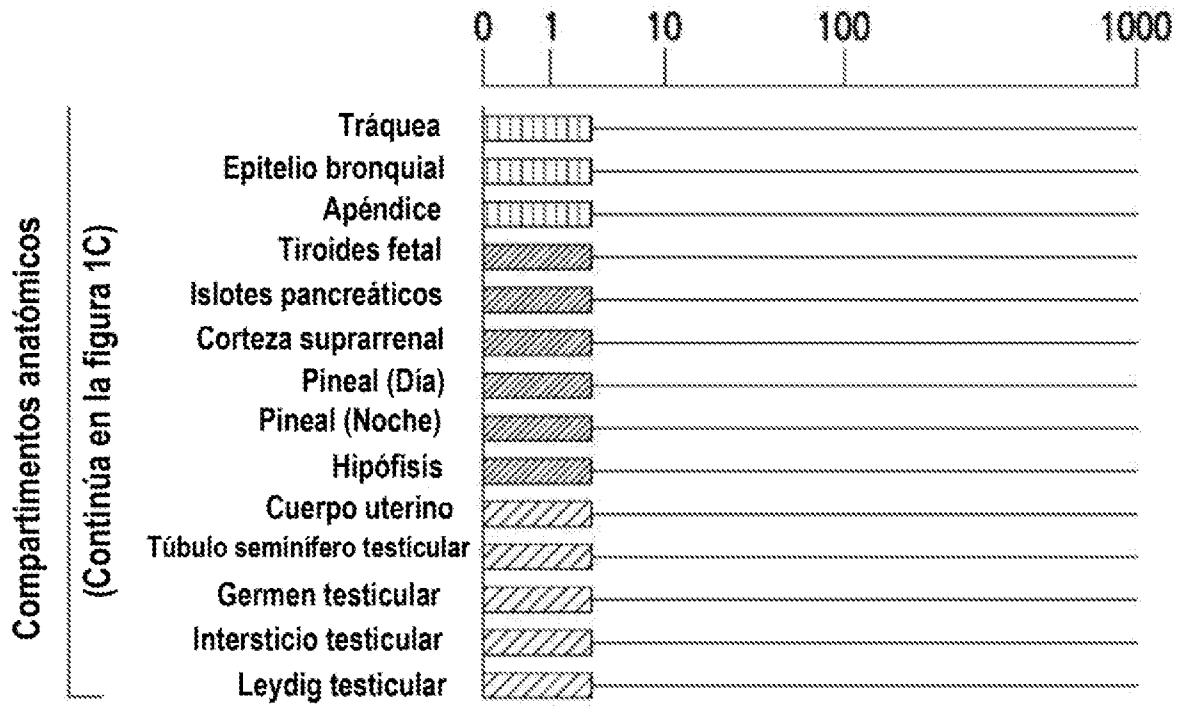


Figura 2D

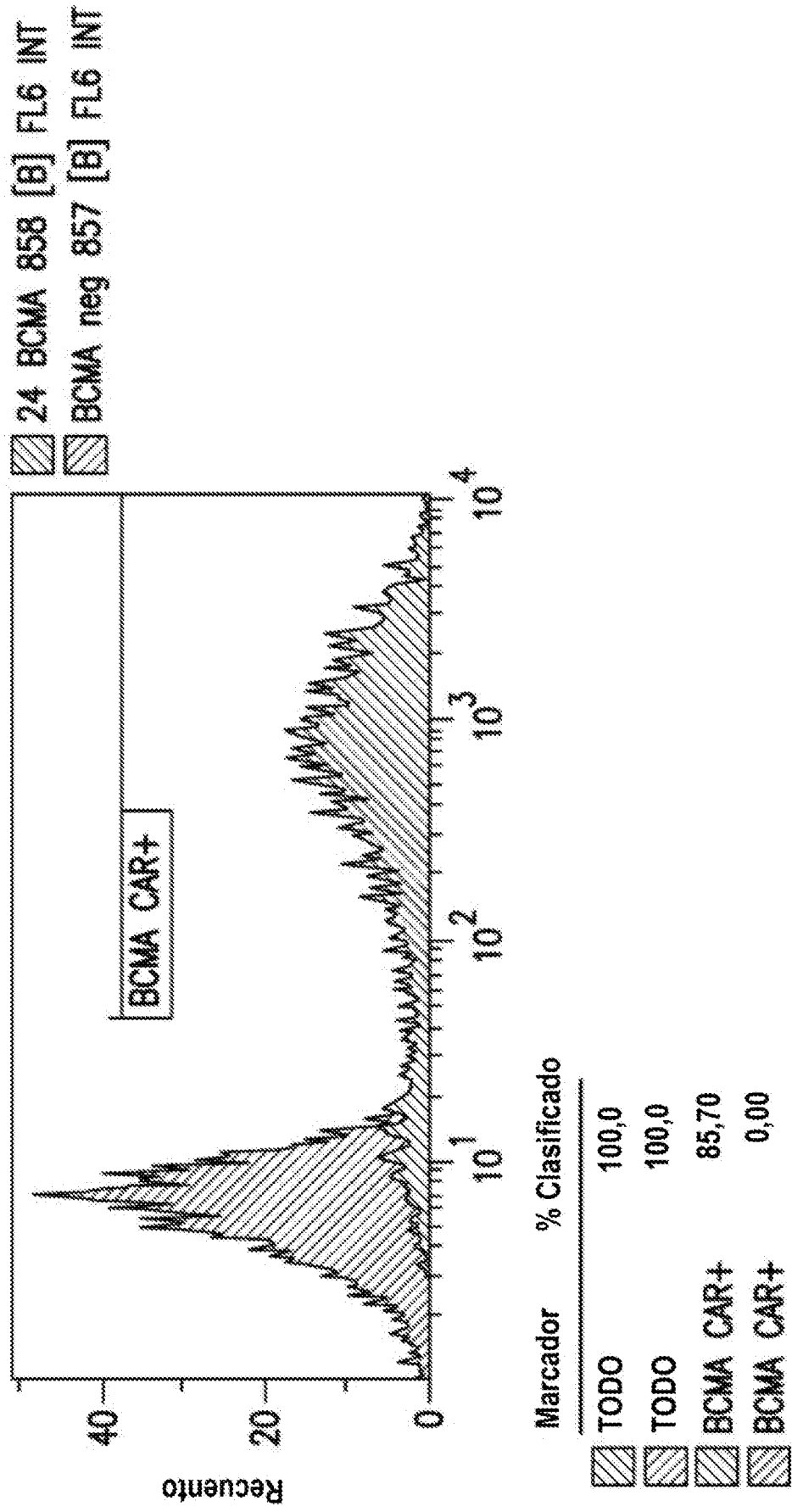


Figura 3

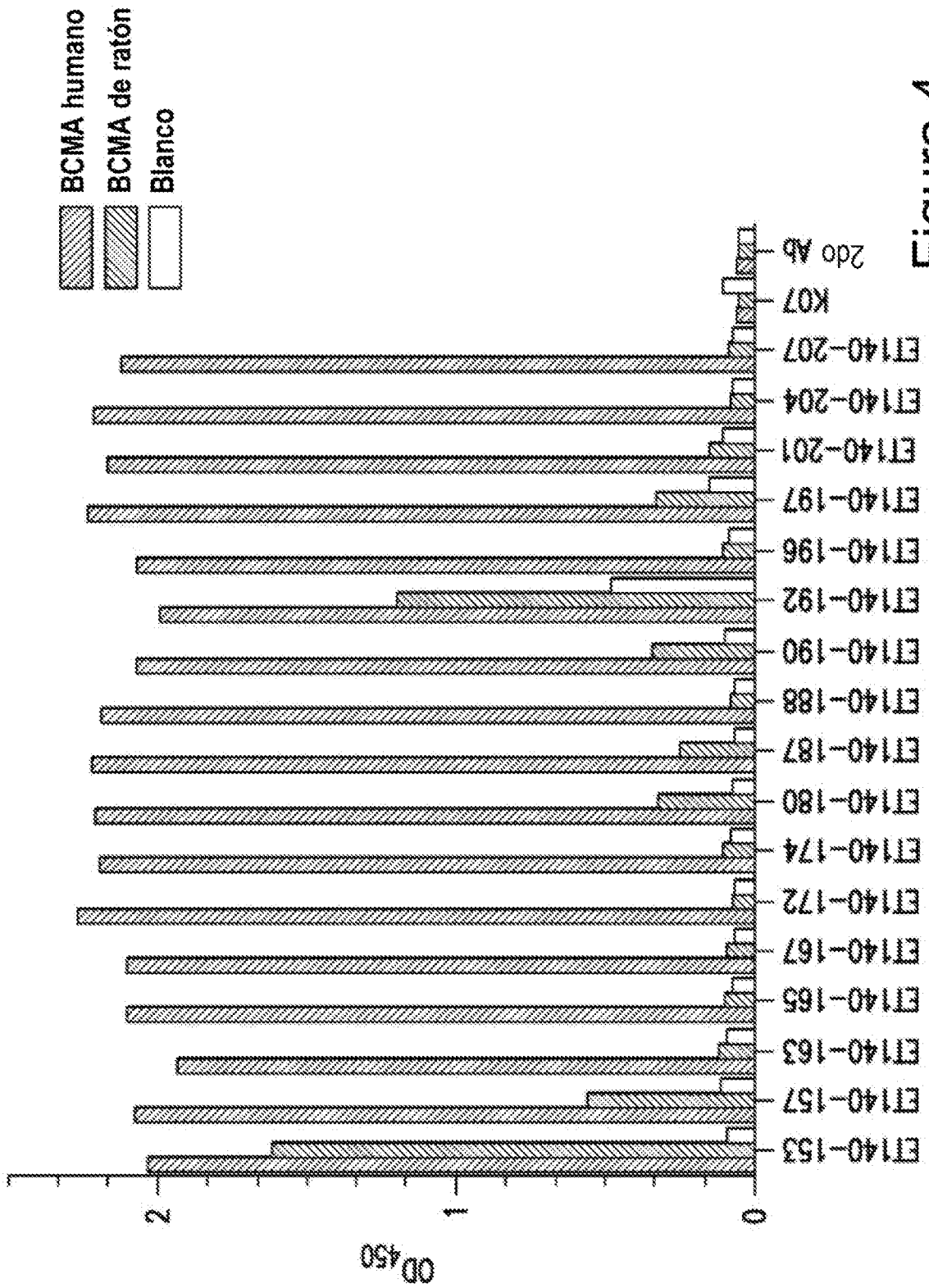
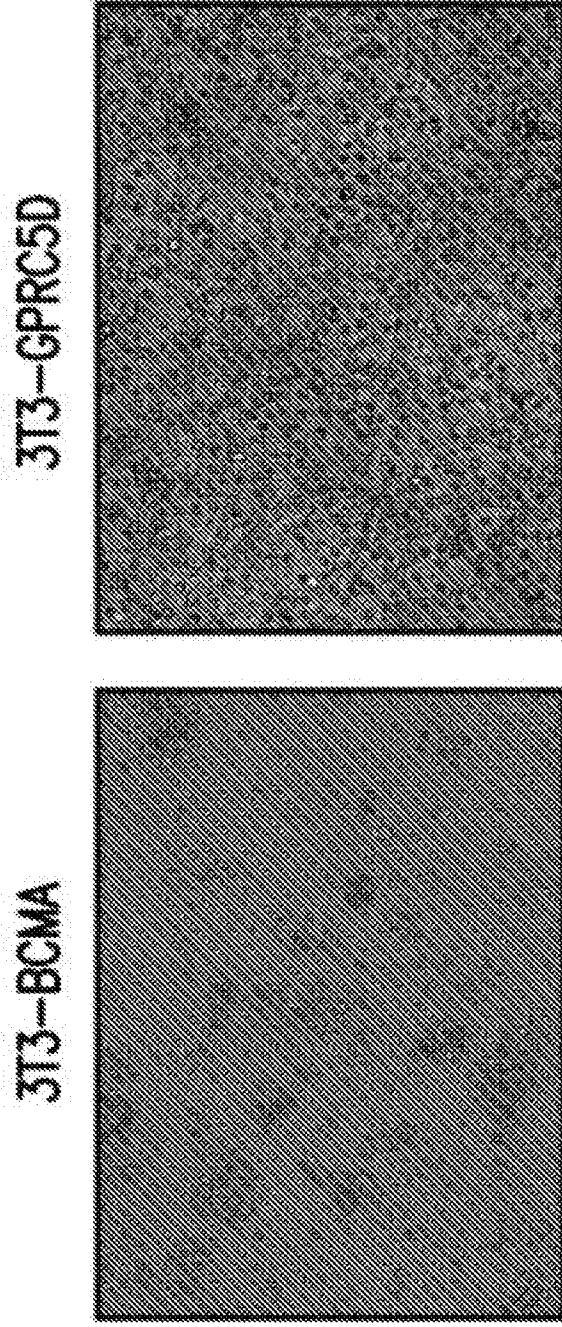


Figura 4





Células T con CAR  
(24) contra  $\alpha$ BCMA-  
28z

Figura 5

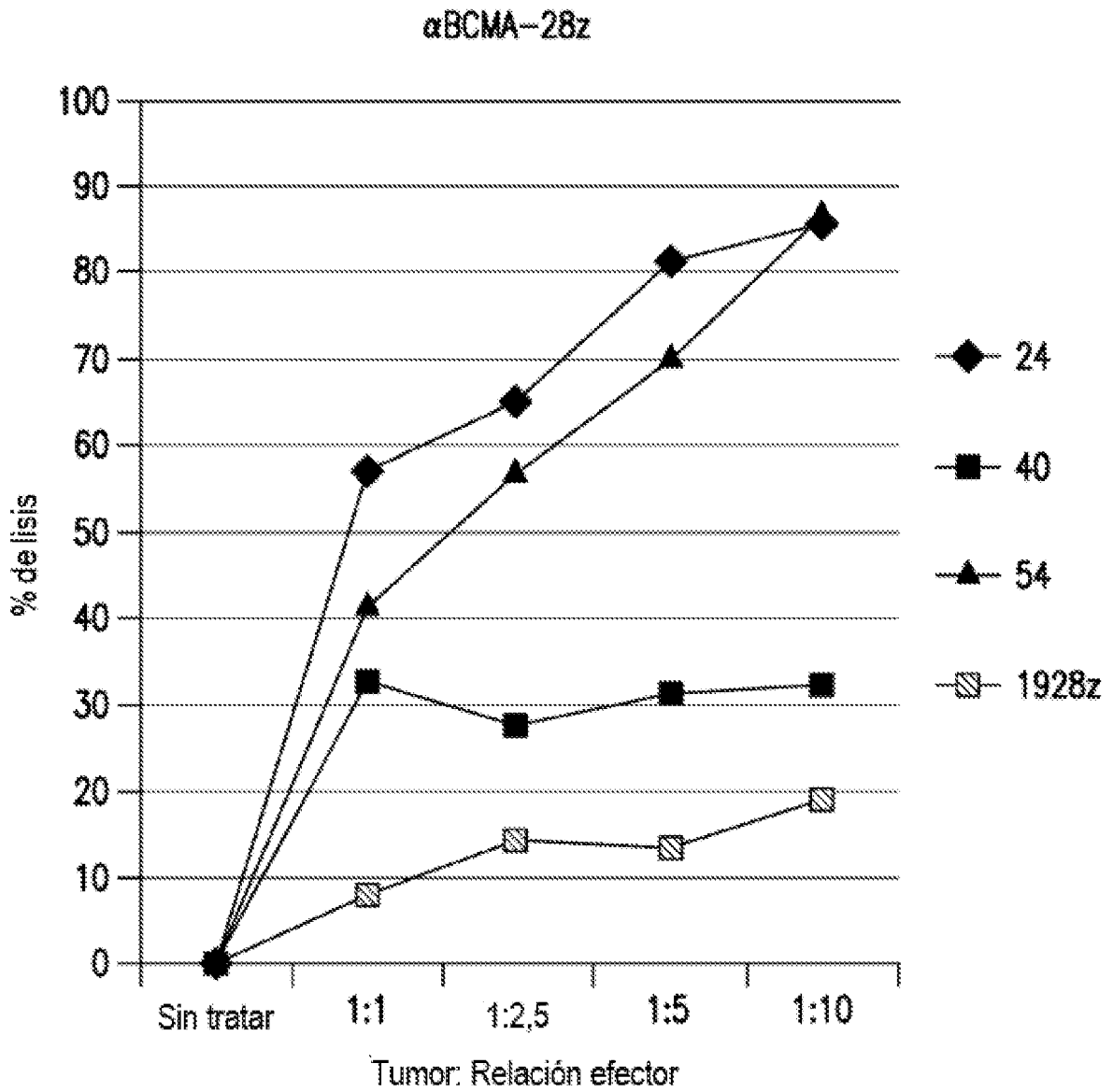


Figura 6

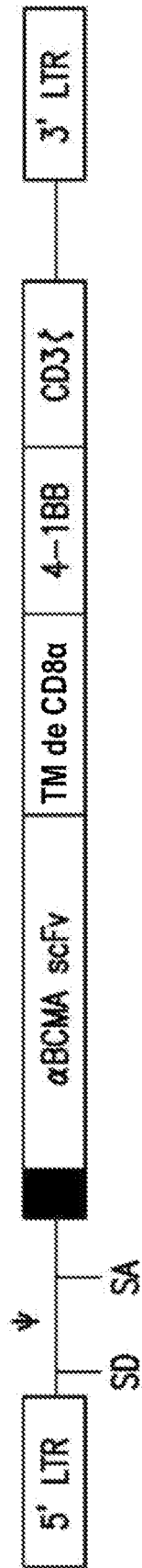


Figura 7

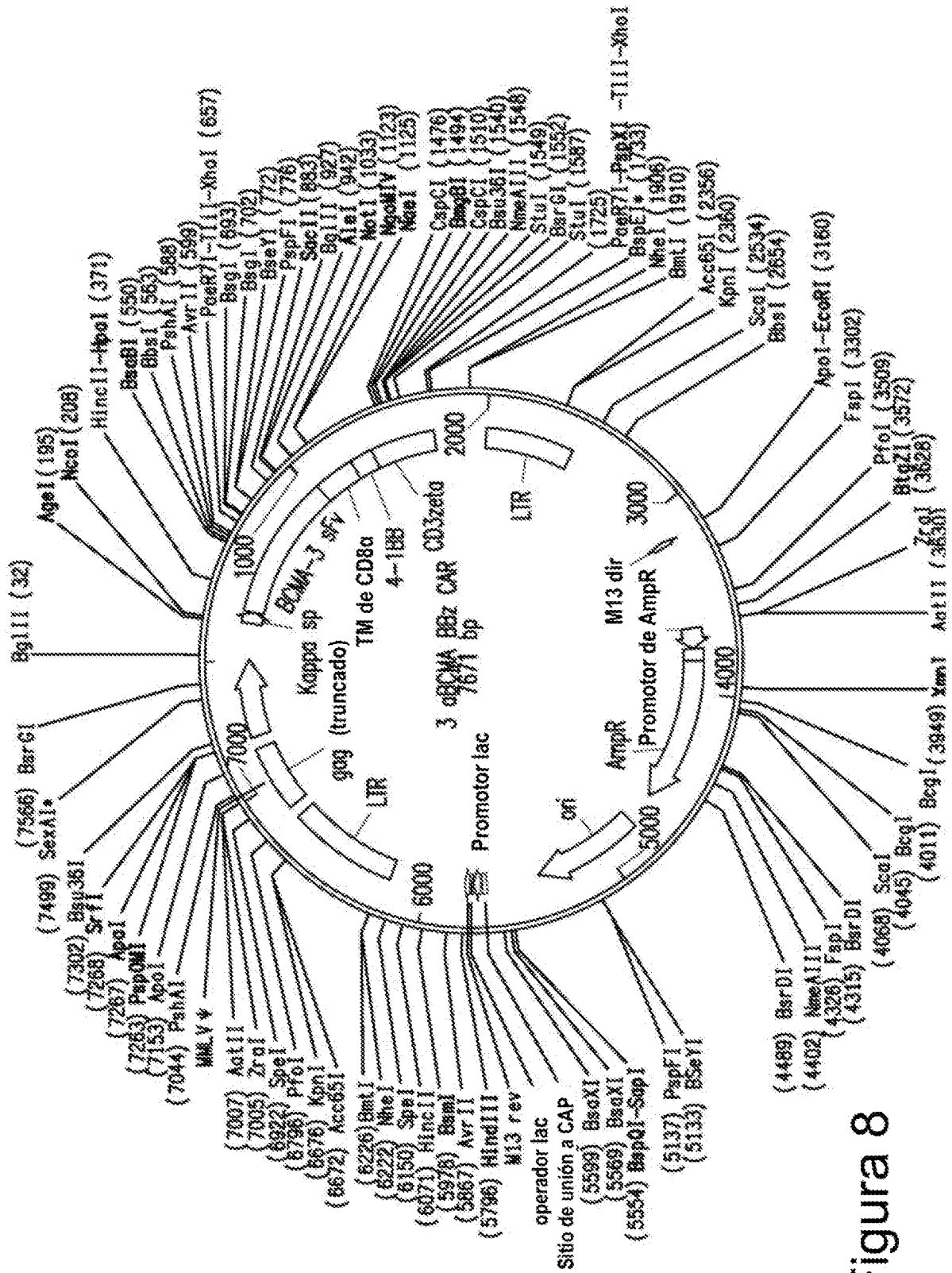


Figura 8

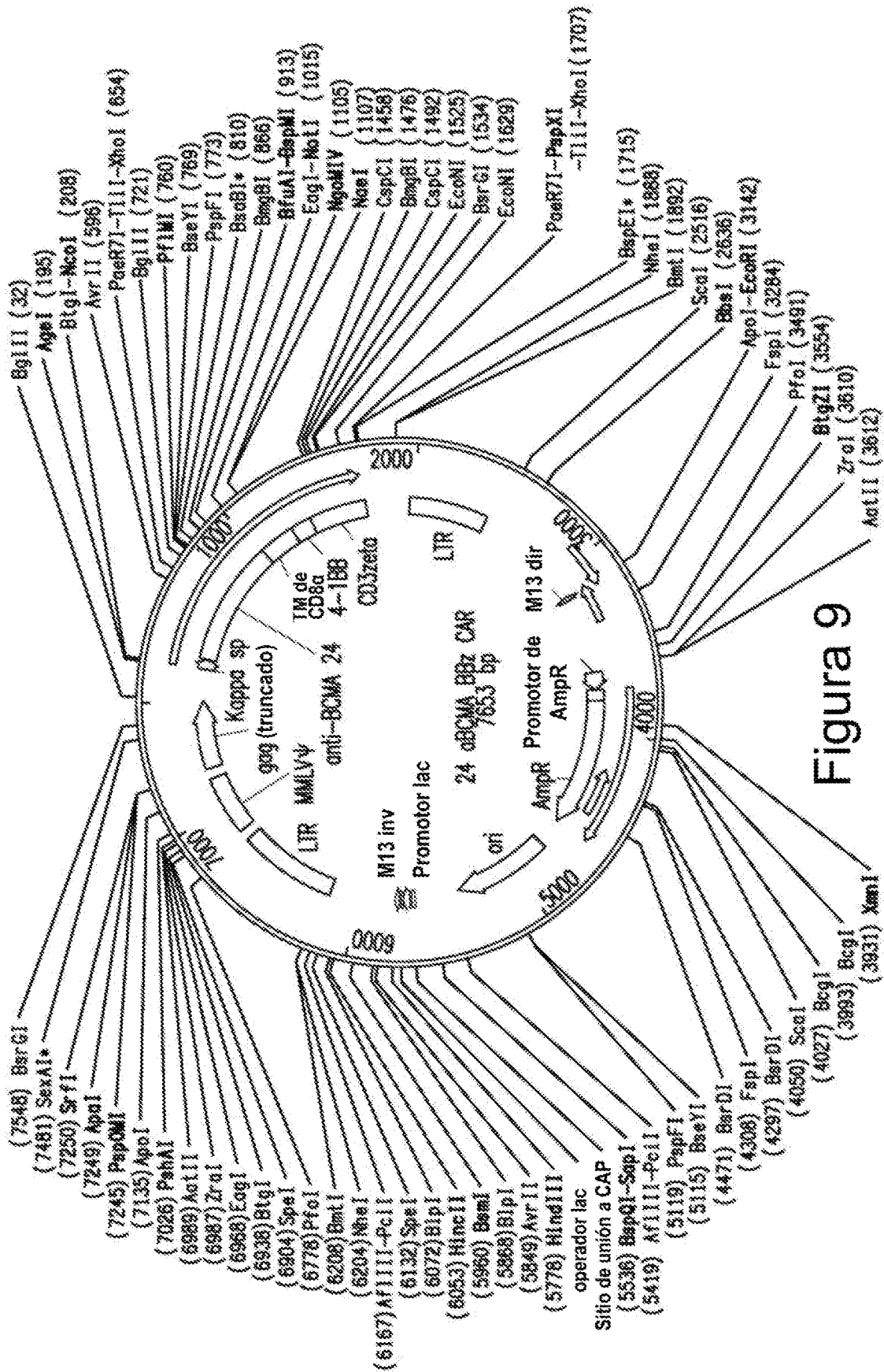


Figura 9

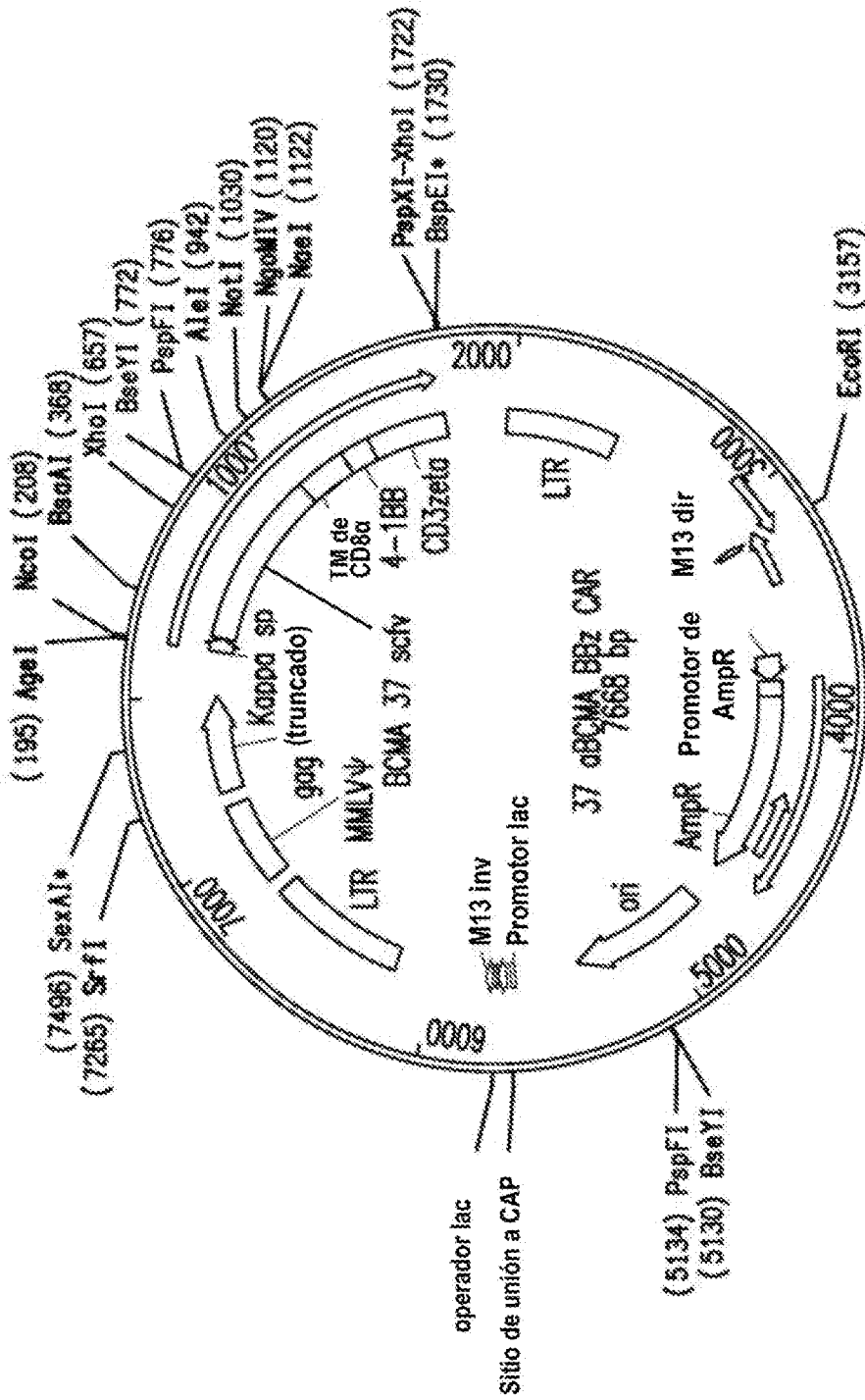


Figura 10

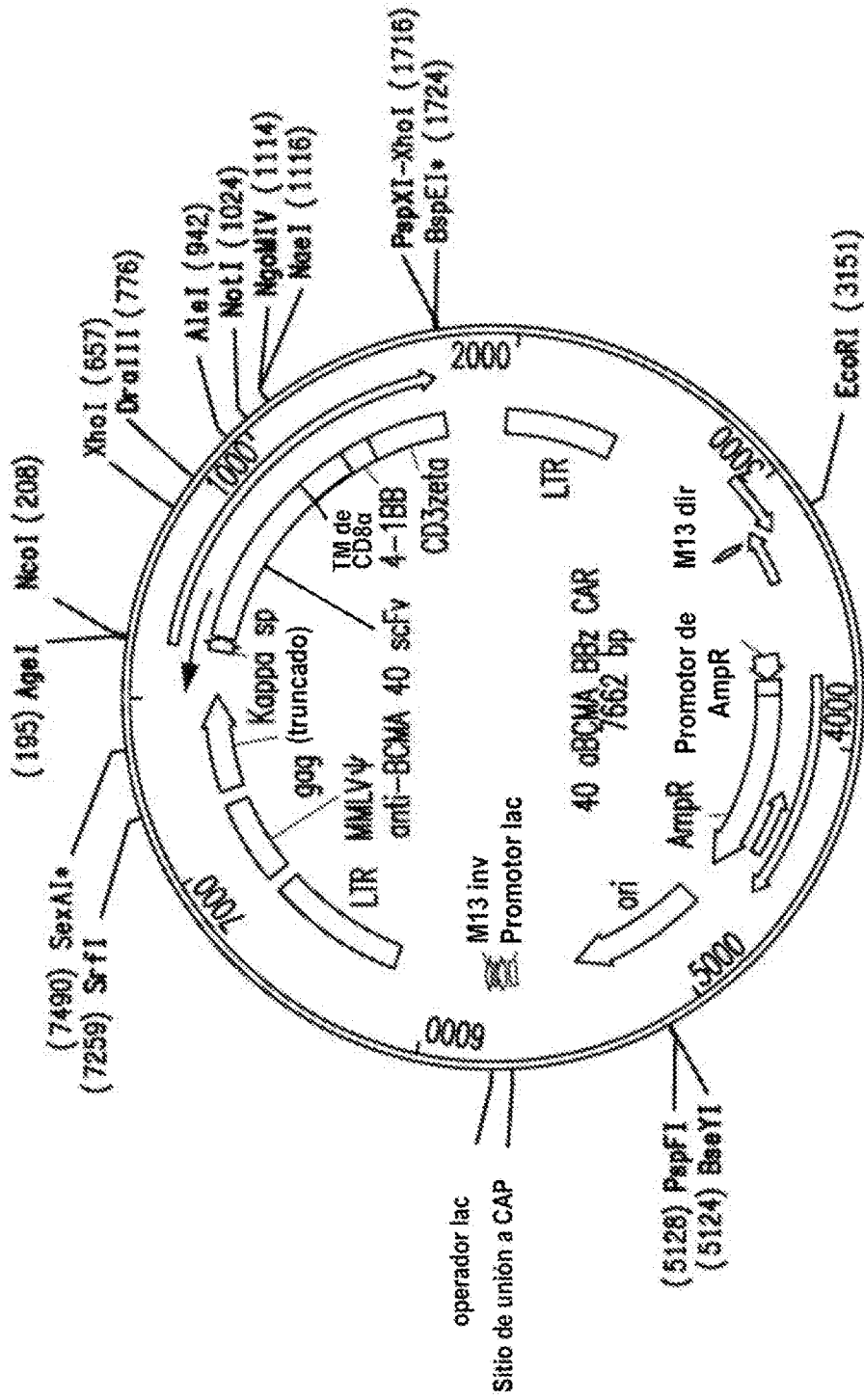


Figura 11





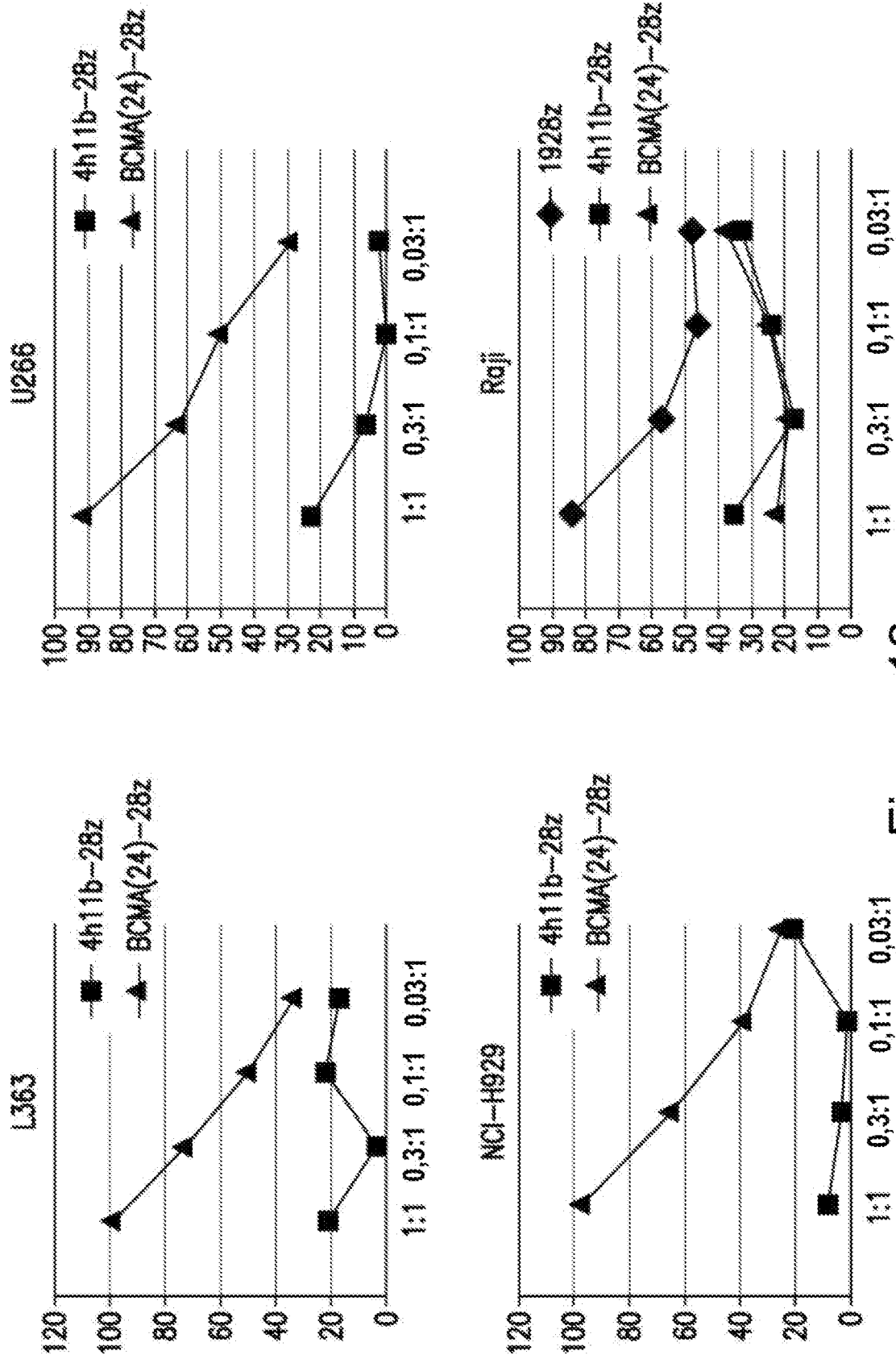
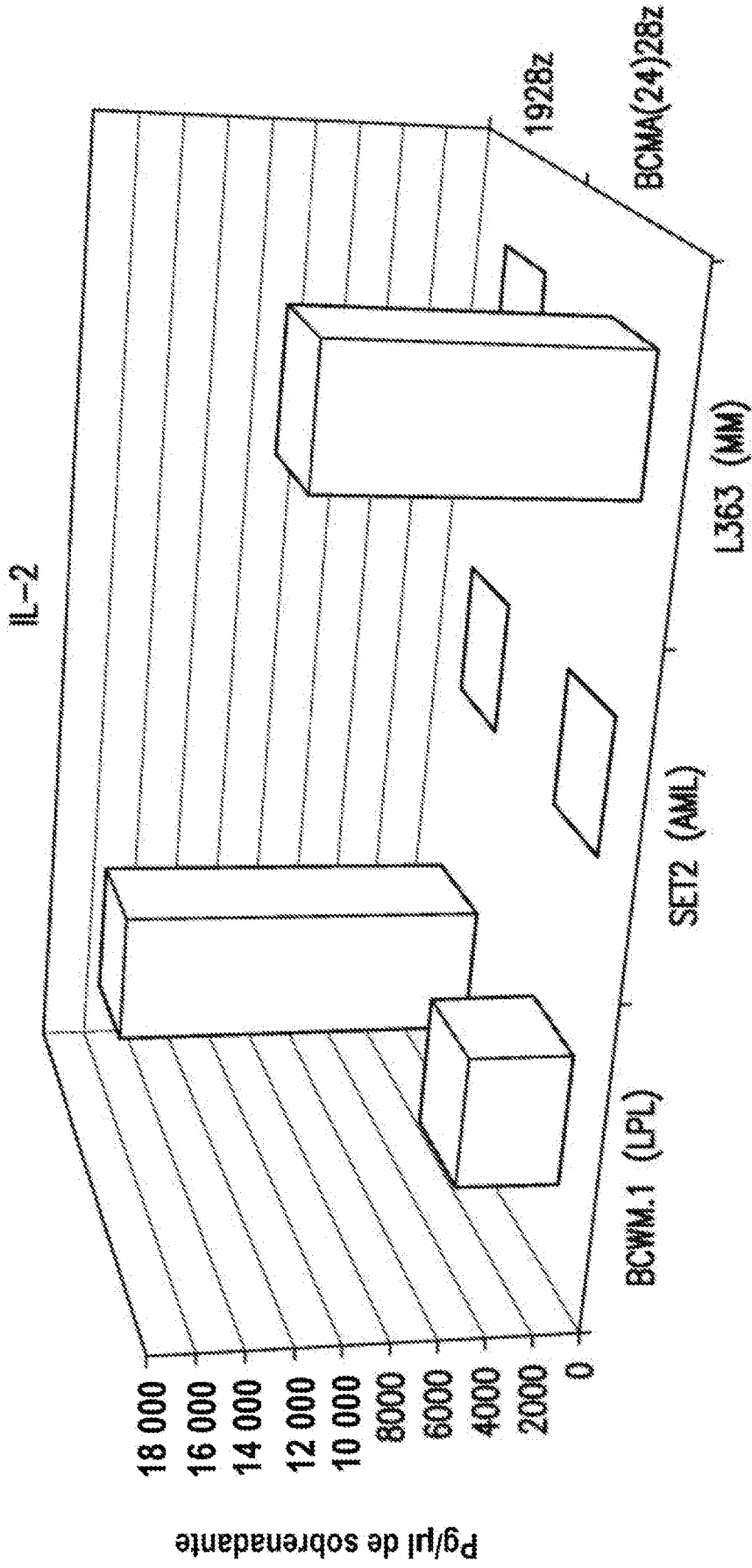


Figura 13



IFNg, IL-6, TNFa, sCD40L, GM-CSF

Figura 14

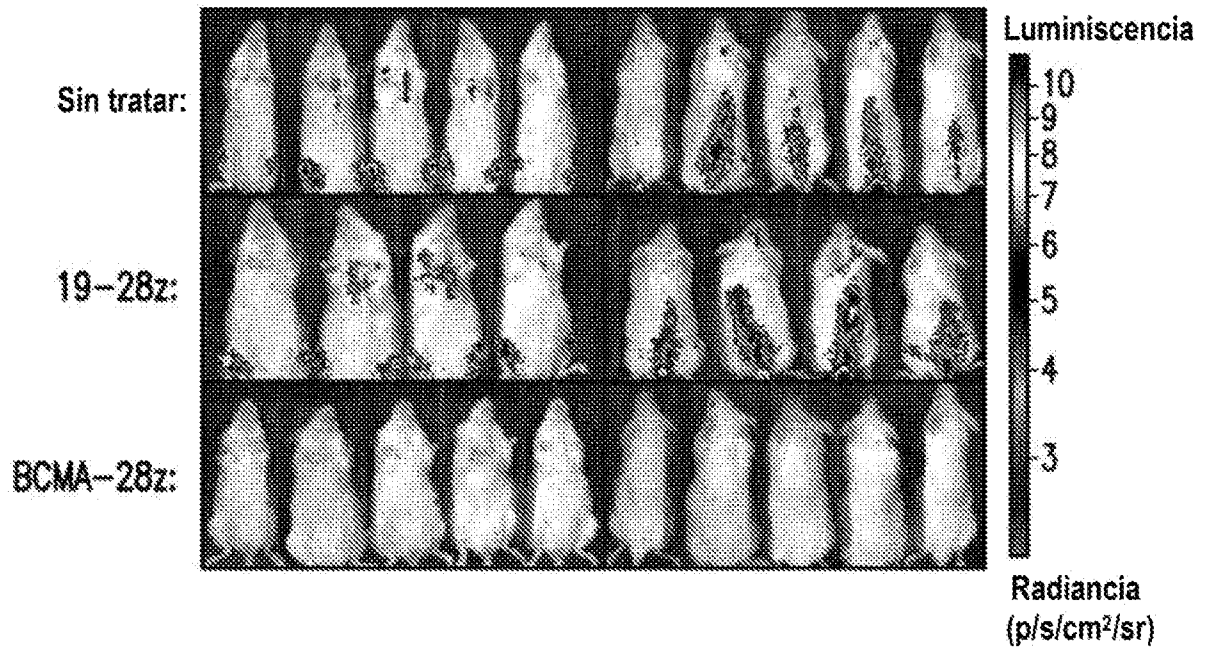


Figura 15

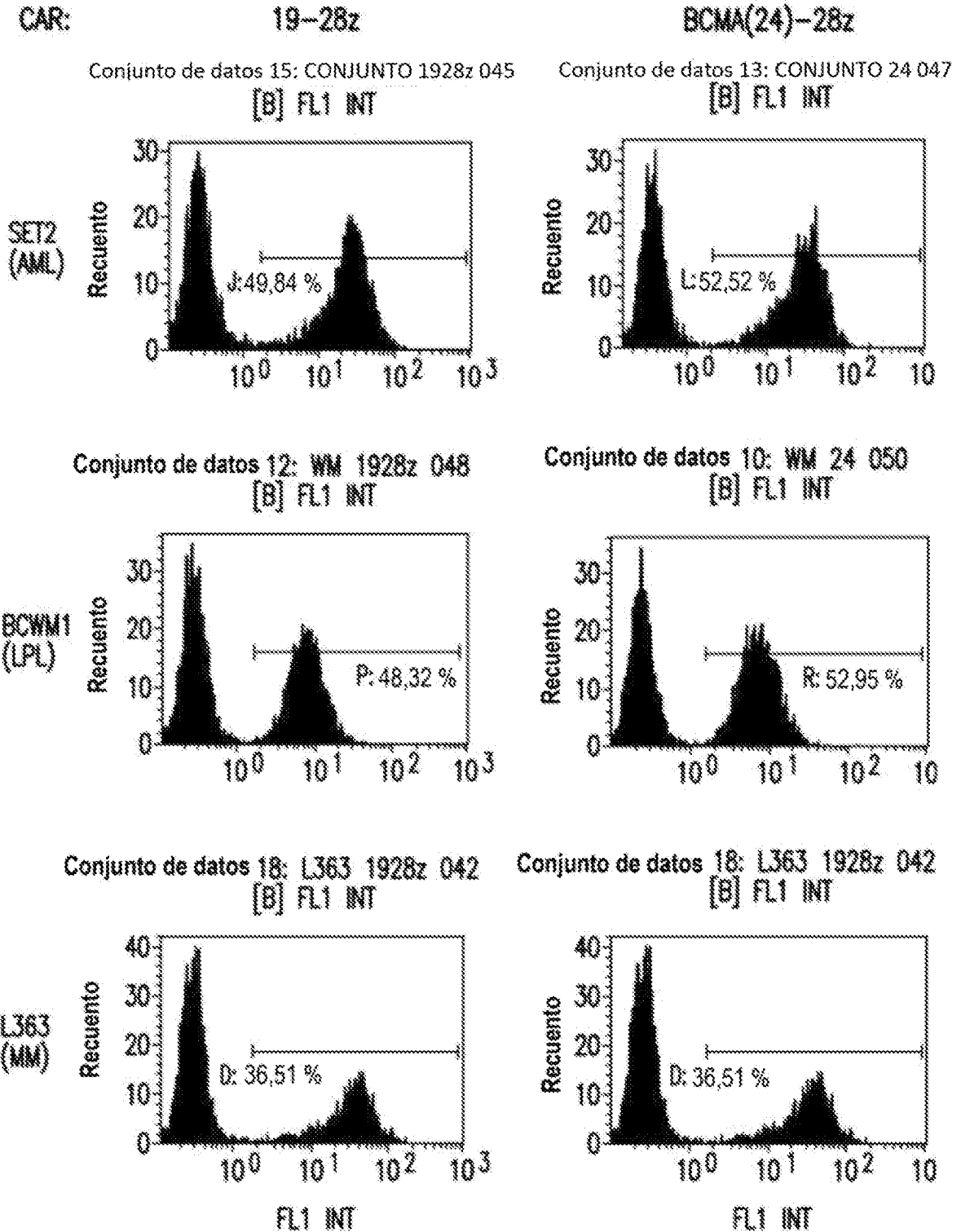


Figura 16A

CAR:

19-28z

BCMA(24)-28z

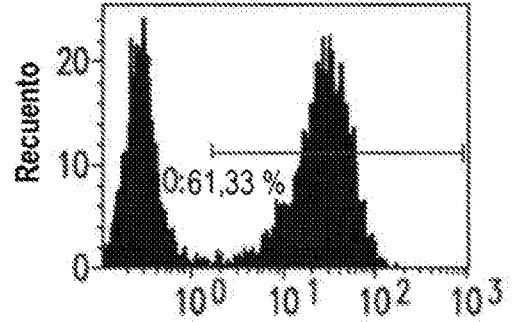
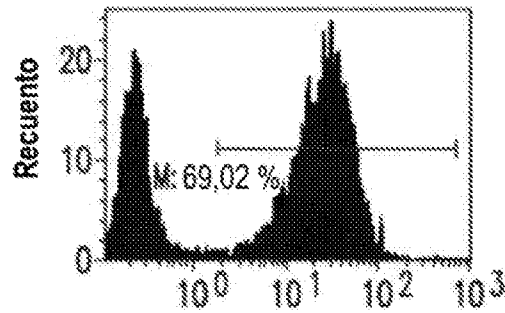
Conjunto de datos 6: CONJUNTO 1928z099

Conjunto de datos 4: CONJUNTO 24 101

[B] FL1 INT

[B] FL1 INT

SET2  
(AML)



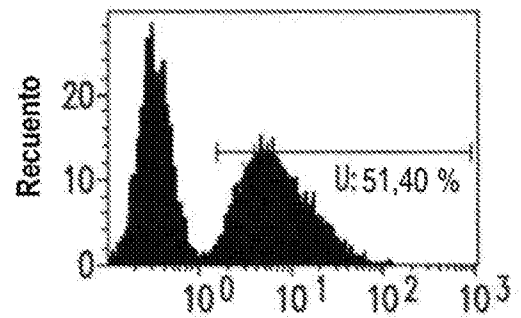
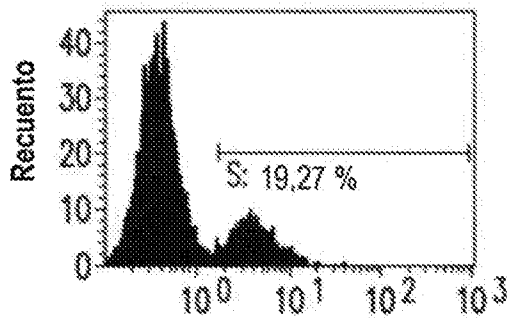
Conjunto de datos 3: WM 1928z 102

Conjunto de datos 1: WM 24 104

[B] FL1 INT

[B] FL1 INT

BCWM1  
(LPL)



Conjunto de datos 9: CONJUNTO 1928z 096

Conjunto de datos 7: L363 24 098

[B] FL1 INT

[B] FL1 INT

L363  
(MM)

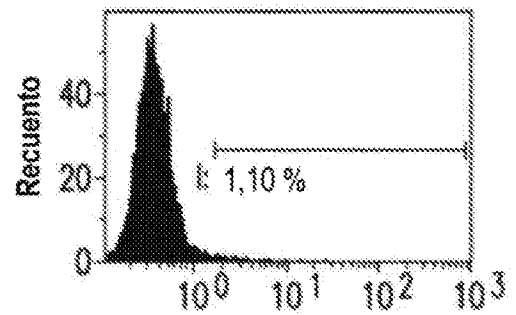
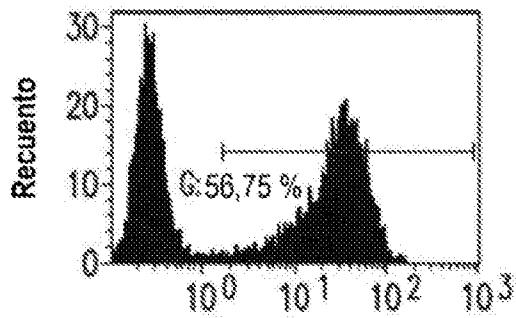
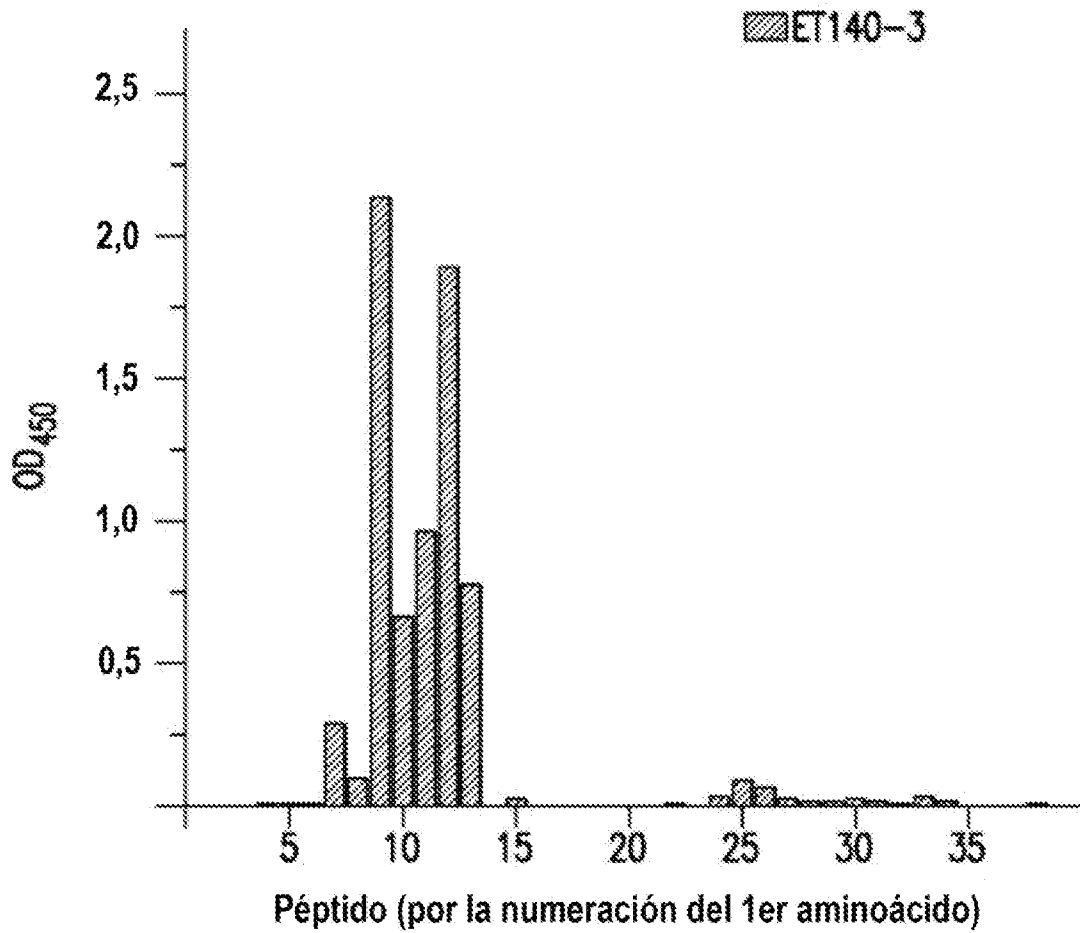


Figura 16B



Epítipo: aminoácido #7-27

1                    11                    21                    31                    41                    51  
 LQ MAGQ CSON EYEDSLHAC IPCQLRC SSN TPPLTCQRYC NASVTNSVKG TNA

Figura 17

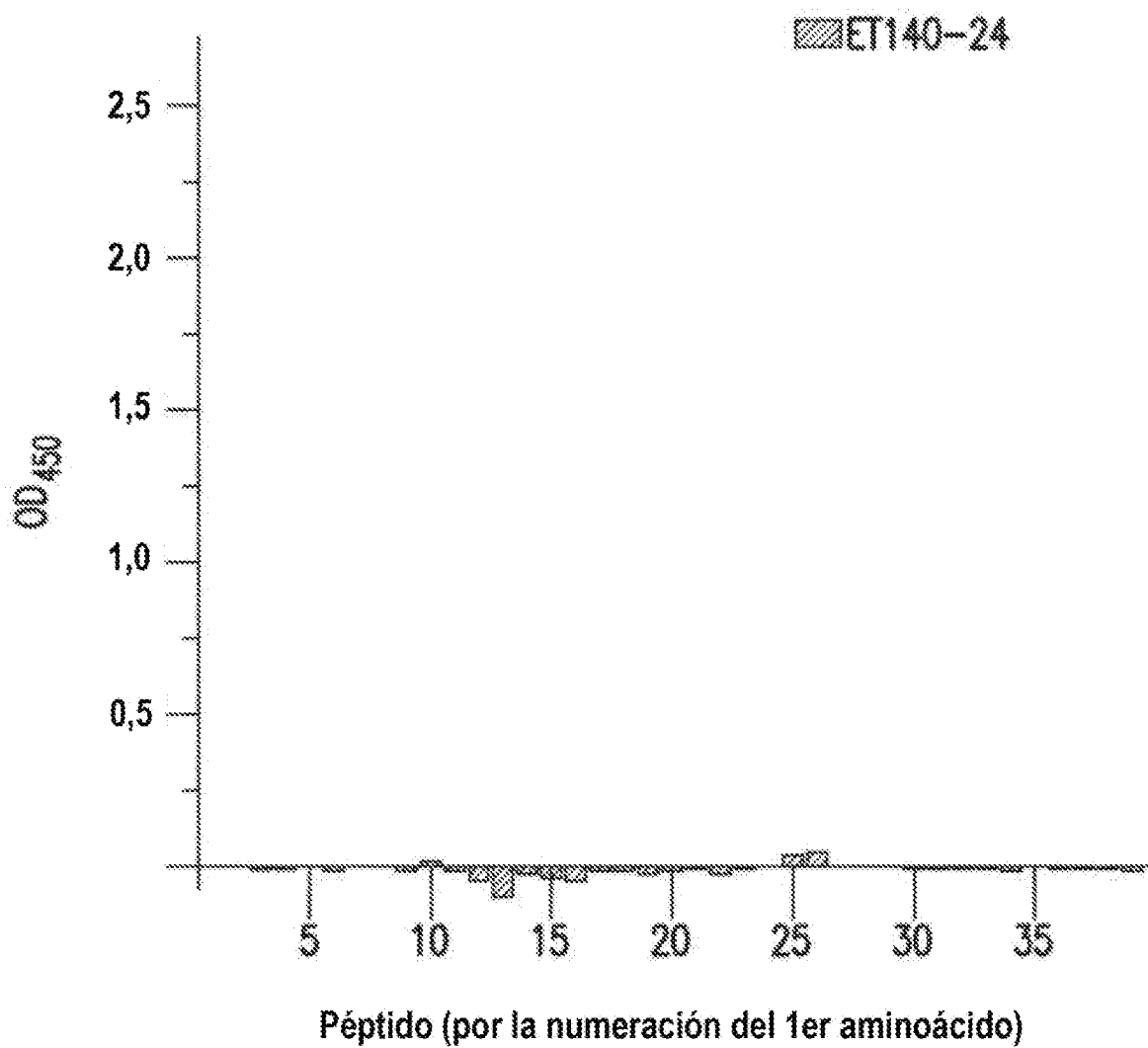


Figura 18

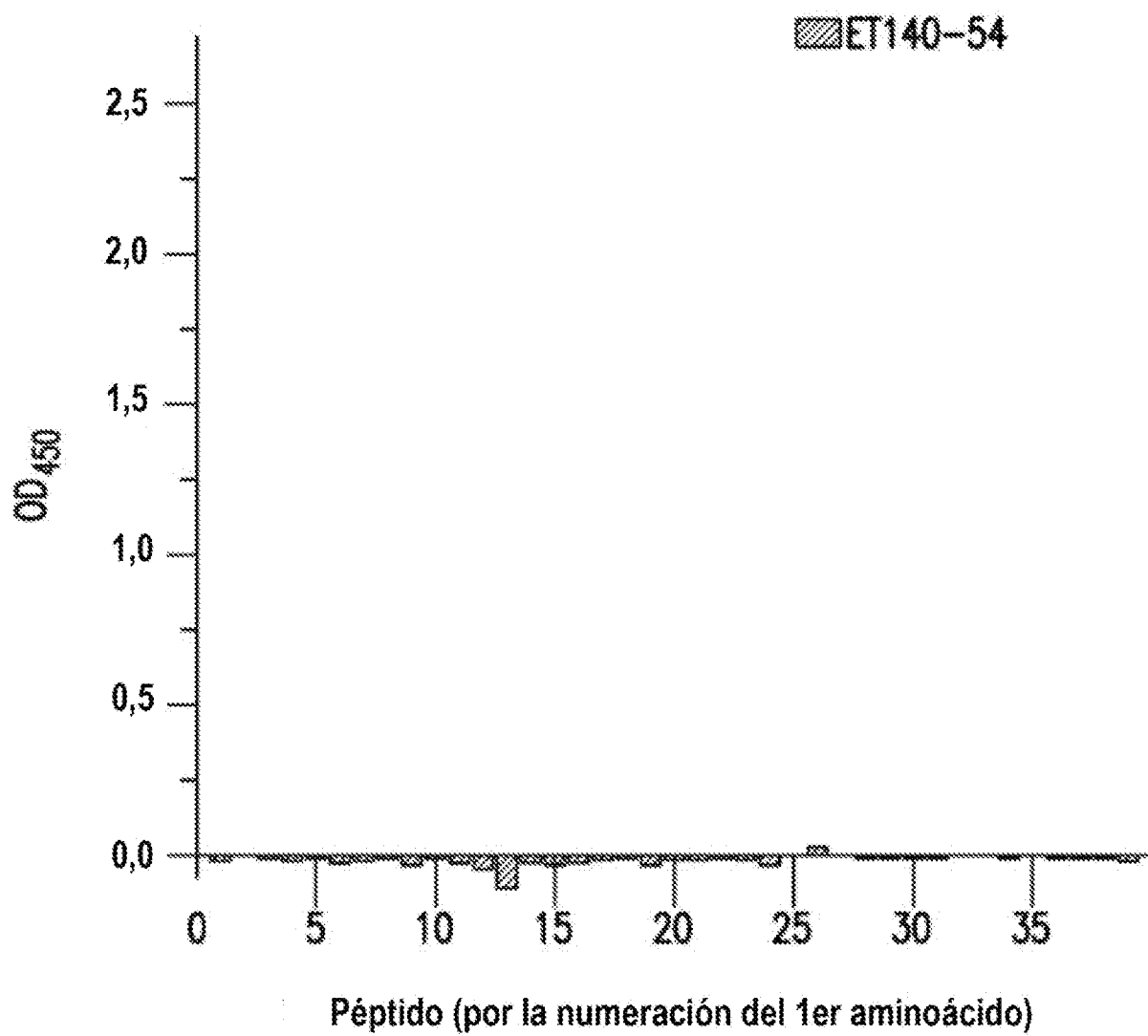


Figura 19



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
E1140-3 mg/g	0,084	0,076	0,086	0,094	0,08	0,127	0,381	0,178	2,249	0,758	1,067	2,08
E1140-24 mg/g	0,084	0,079	0,08	0,081	0,073	0,105	0,087	0,083	0,104	0,115	0,094	0,137
E1140-54 mg/g	0,069	0,076	0,083	0,073	0,069	0,095	0,075	0,073	0,087	0,087	0,085	0,139
901mg/g	0,084	0,075	0,089	0,088	0,073	0,118	0,087	0,078	0,116	0,094	0,108	0,186
	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
E1140-3 mg/g	1,027	0,124	0,328	0,266	0,155	0,097	0,098	0,087	0,089	0,131	0,113	0,382
E1140-24 mg/g	0,143	0,105	0,268	0,231	0,15	0,099	0,104	0,083	0,086	0,098	0,109	0,357
E1140-54 mg/g	0,138	0,104	0,276	0,263	0,146	0,105	0,099	0,081	0,077	0,111	0,101	0,325
901mg/g	0,252	0,126	0,305	0,282	0,162	0,112	0,126	0,094	0,089	0,12	0,114	0,354

	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
E1140-3 mg/g	0,583	0,225	0,12	0,109	0,109	0,111	0,107	0,099	0,116	0,099	0,072	0,089
E1140-24 mg/g	0,537	0,212	0,1	0,101	0,09	0,083	0,085	0,092	0,083	0,069	0,076	0,084
E1140-54 mg/g	0,494	0,2	0,103	0,093	0,083	0,08	0,08	0,092	0,084	0,07	0,071	0,085
901mg/g	0,492	0,162	0,098	0,096	0,09	0,086	0,087	0,094	0,086	0,079	0,072	0,088
	37	38	39									
E1140-3 mg/g	0,085	0,08	0,072	0,074	0,07	0,066	0,068	0,072	0,074	0,065	0,07	0,069
E1140-24 mg/g	0,086	0,071	0,071	0,079	0,092	0,084	0,077	0,077	0,078	0,068	0,064	0,069
E1140-54 mg/g	0,083	0,069	0,074	0,078	0,065	0,065	0,07	0,069	0,066	0,067	0,069	0,061
901 mg/g	0,09	0,075	0,085	0,083	0,084	0,078	0,071	0,075	0,068	0,066	0,064	0,066

Figura 20

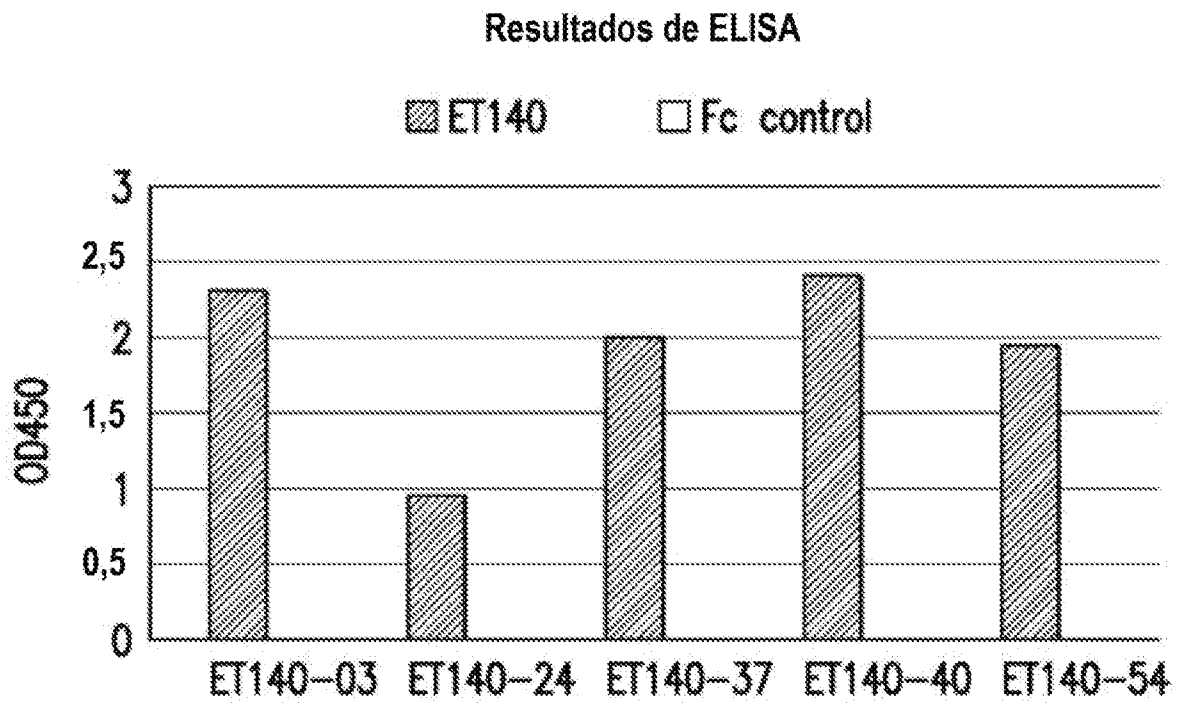


Figura 21

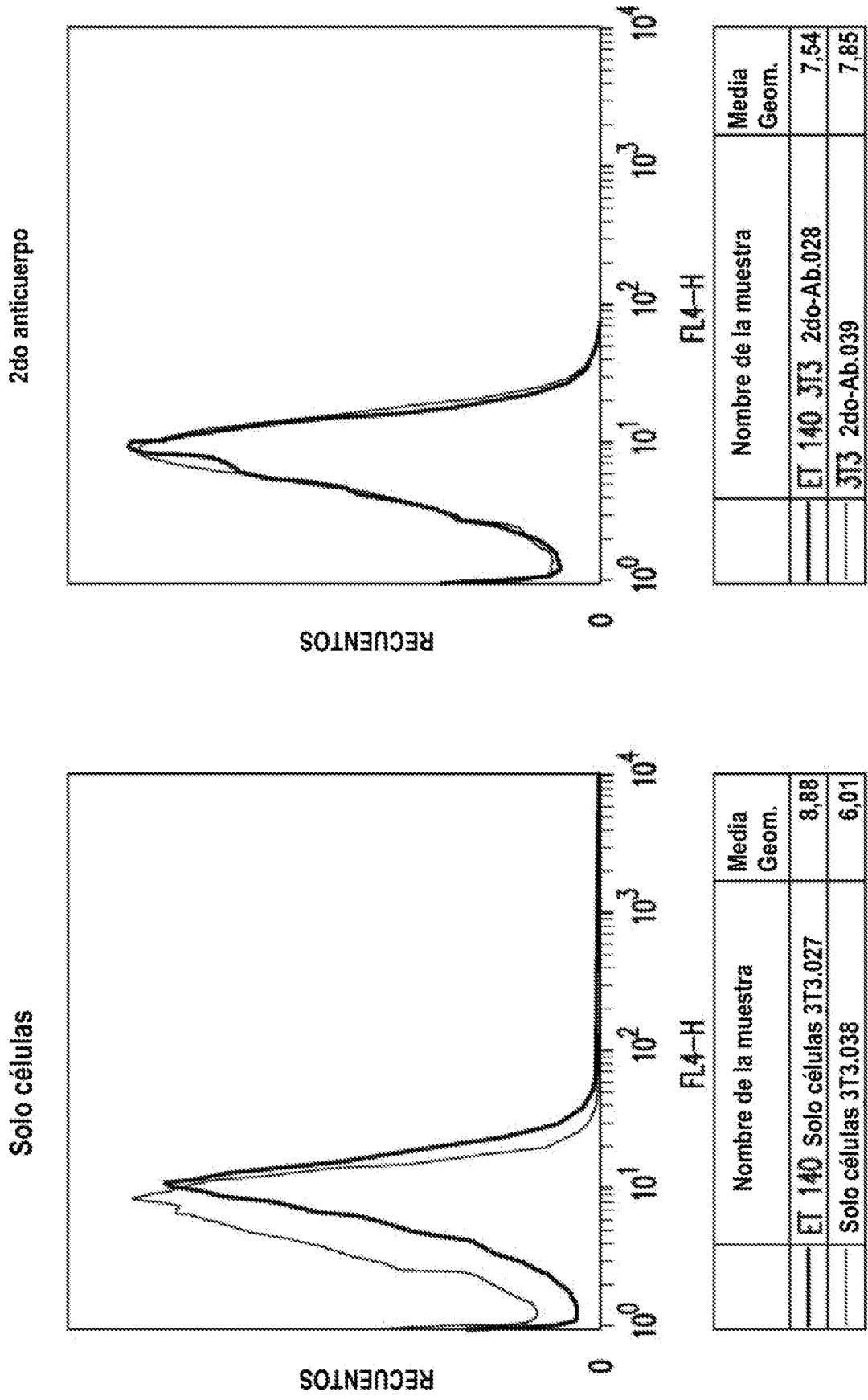


Figura 22A

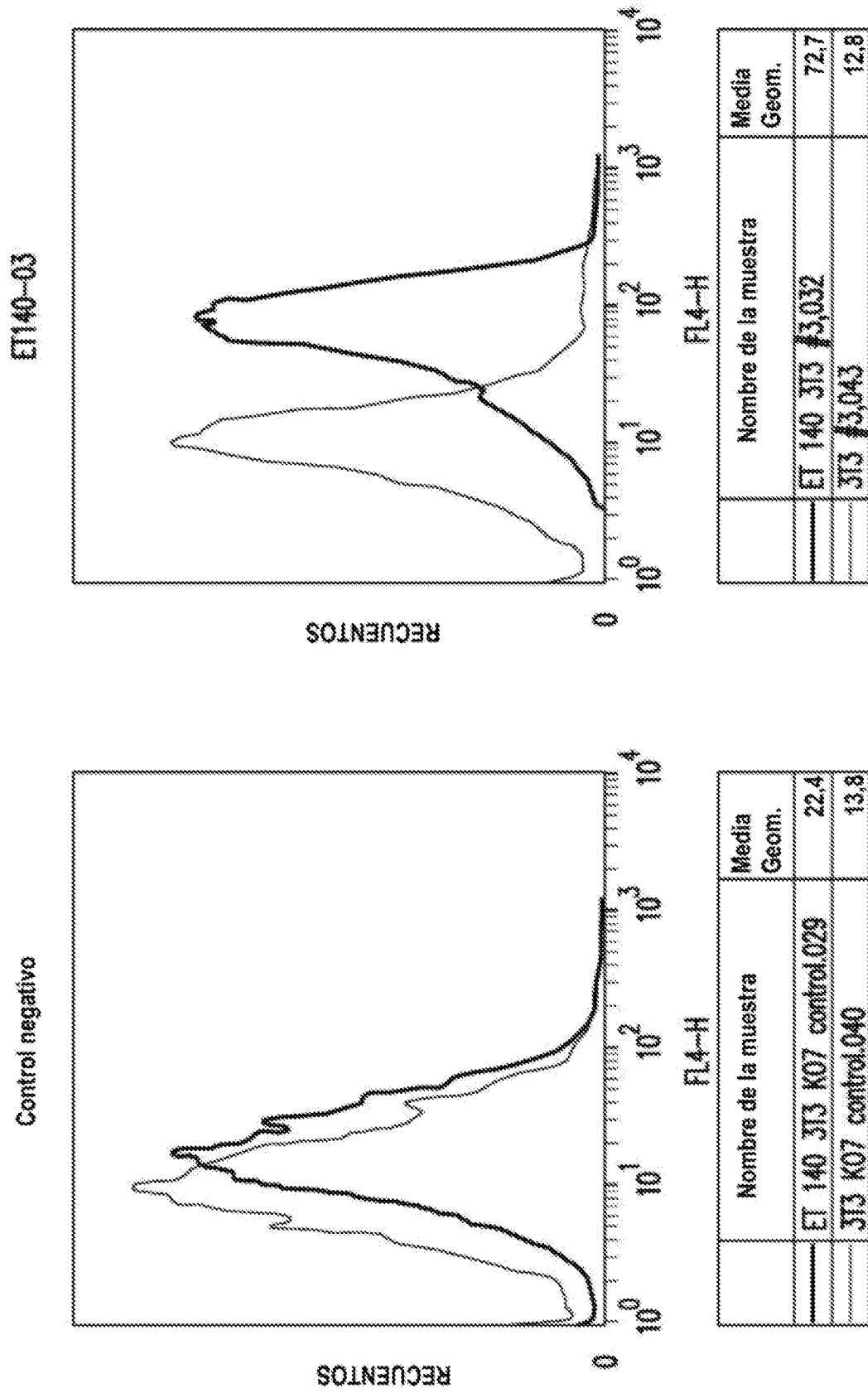


Figura 22B

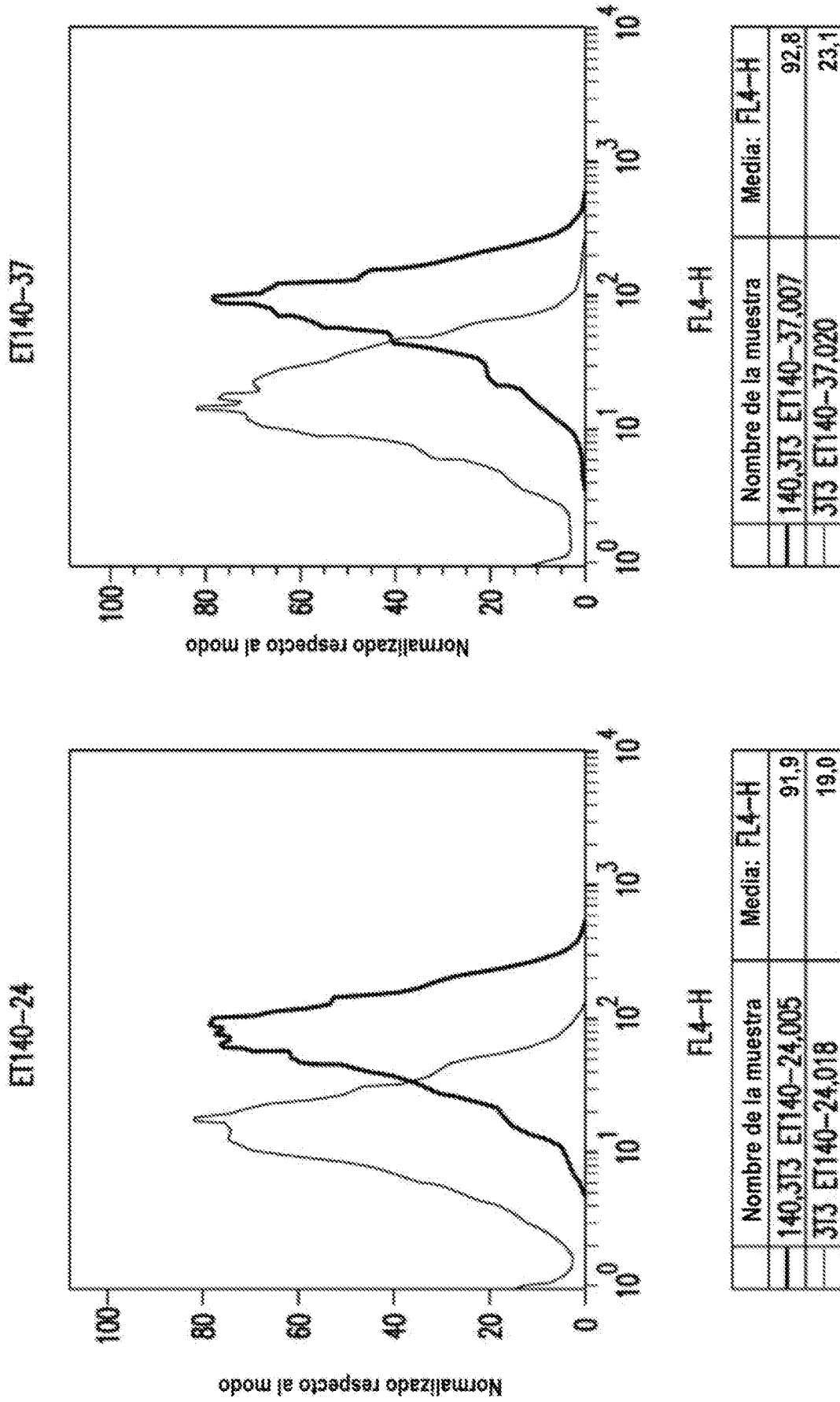


Figura 22C

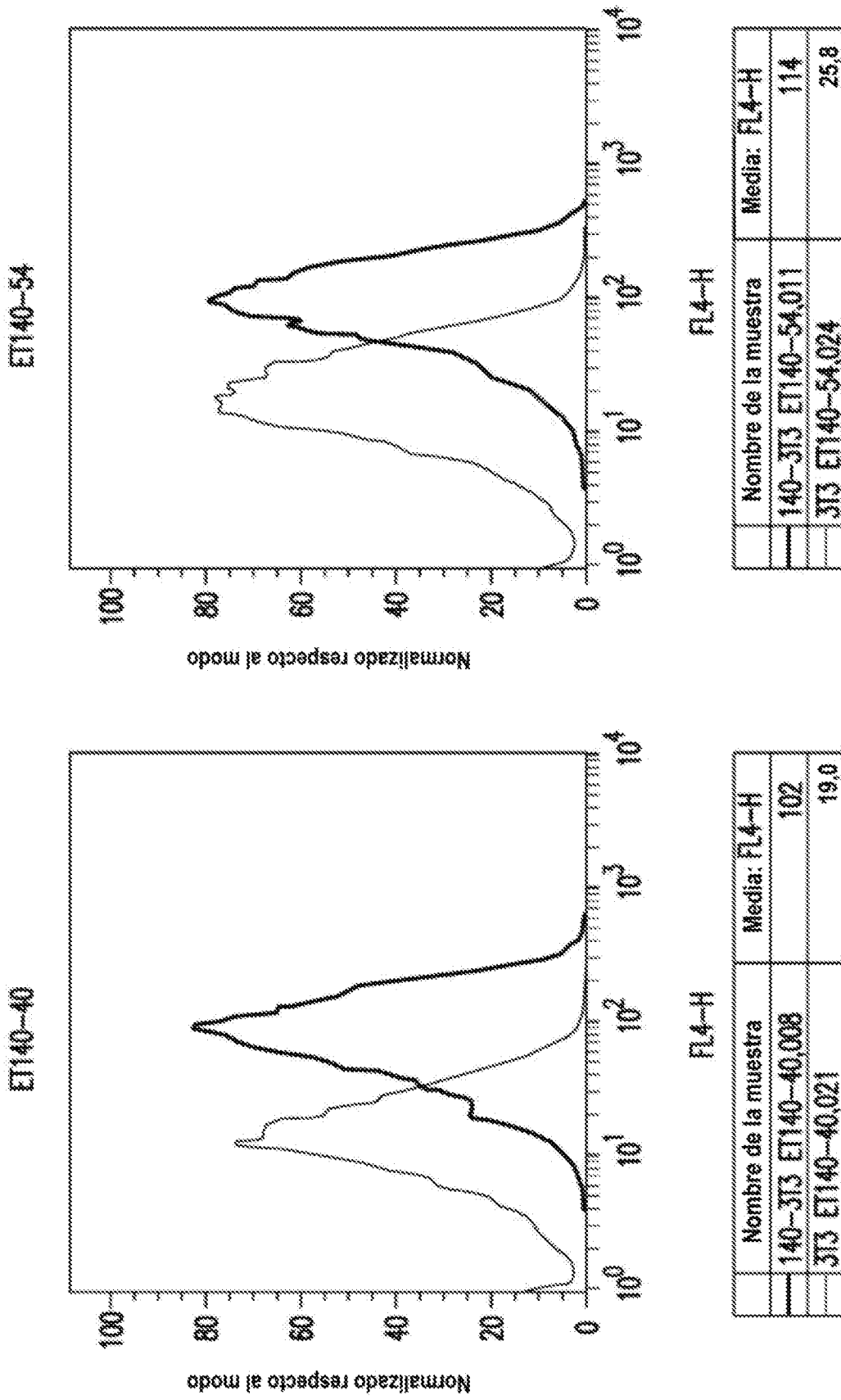


Figura 22D