

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091088** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.09.18

(51) Int. Cl. *A61K 31/454* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.11.01

(54) **АНТИТЕЛА И ХИМЕРНЫЕ АНТИГЕННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ, СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ДЛЯ В-КЛЕТОЧНОГО АНТИГЕНА СОЗРЕВАНИЯ**

(31) 62/580,431; 62/596,772

(32) 2017.11.01; 2017.12.08

(33) US

(86) PCT/US2018/058767

(87) WO 2019/089969 2019.05.09

(88) 2019.06.20

(71) Заявитель:
ДЖУНО ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Сазер Блайт Д., Шамах Стивен М.,
Чэнь Янь, Ву Ребекка, Хоскинс
Коллин, Пазмань Чаба, Датта-
Симмонз Джуи, Харрингтон
Кимберли (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к ВСМА-связывающим молекулам, включая анти-ВСМА антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, такие как вариабельные области тяжелой цепи (VH) и одноцепочечные фрагменты антител, и химерным рецепторам, содержащим анти-ВСМА-связывающие молекулы, такие как химерные антигенные рецепторы (CAR). В некоторых вариантах осуществления анти-ВСМА антитела или их антигенсвязывающие фрагменты специфически связываются с ВСМА-1. Анти-ВСМА антитела включают человеческие антитела, включая антитела, конкурирующие за связывание с ВСМА с эталонными антителами, такими как не являющееся человеческим эталонное антитело. Также представлены генетически сконструированные клетки, экспрессирующие CAR или ВСМА-связывающие молекулы, и их применение, такое как адоптивная клеточная терапия.

A1

202091088

202091088

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-562640EA/032

АНТИТЕЛА И ХИМЕРНЫЕ АНТИГЕННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ, СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ДЛЯ В-КЛЕТОЧНОГО АНТИГЕНА СОЗРЕВАНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/580,431, поданной 1 ноября 2017 г., озаглавленной «ANTIBODIES AND CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS SPECIFIC FOR B-CELL MATURATION ANTIGEN», и предварительной заявке на патент США № 62/596,772, поданной 8 декабря 2017 года, озаглавленной «AANTIBODIES AND CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS SPECIFIC FOR B-CELL MATURATION ANTIGEN», содержание которых включено во всей полноте в виде ссылки.

ВКЛЮЧЕНИЕ СПИСКА ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ В ВИДЕ ССЫЛКИ

[0002] Настоящая заявка подана вместе со списком последовательностей в электронном формате. Список последовательностей представлен в виде файла 735042004340SeqList.txt, созданного 1 ноября 2018 года, размером 373 килобайта. Информация, представленная в списке последовательностей, поданном в электронном формате, включена во всей своей полноте в виде ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0003] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к ВСМА-связывающим молекулам, в частности, к анти-ВСМА антителам, включая фрагменты антител. Настоящее изобретение дополнительно относится к рекомбинантным рецепторам, содержащим такие антитела, включая химерные антигенные рецепторы (CAR), которые содержат такие антитела. Изобретение также относится к генно-модифицированным клеткам, экспрессирующим такие рецепторы и антитела, и их применению в адоптивной клеточной терапии.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] В-клеточный антиген созревания (BCMA) представляет собой трансмембранный белок типа III, экспрессируемый на зрелых В-лимфоцитах. При связывании BCMA со своими лигандами, В-клеточным активатором семейства TNF (BAFF) и лигандом, индуцирующим пролиферацию (APRIL), в В-клетку поступает сигнал, способствующий выживанию клеток, который, как было установлено, необходим для выживания плазматических клеток. Экспрессия BCMA связана с несколькими заболеваниями, включая рак, аутоиммунные расстройства и инфекционные заболевания. Учитывая роль BCMA в различных заболеваниях и состояниях, включая рак, BCMA является терапевтической мишенью. Доступны различные BCMA-связывающие молекулы, включая анти-BCMA антитела и химерные антигенные рецепторы, содержащие участки анти-BCMA антител, и клетки, экспрессирующие такие химерные антигенные рецепторы. Необходимы улучшенные BCMA-связывающие молекулы и сконструированные клетки, нацеленные на BCMA. Например, существует потребность в

молекулах и клетках с пониженной иммуногенностью и в полностью человеческих антителах, включая фрагменты антител, которые специфически связываются с ВСМА, и в химерных рецепторах, экспрессирующих такие человеческие антитела, для использования в адоптивной клеточной терапии. В настоящем описании представлены варианты осуществления, которые удовлетворяют таким потребностям.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Настоящее изобретение относится к ВСМА-связывающим молекулам, включая полипептиды, такие как анти-ВСМА антитела, включая фрагменты антигенсвязывающих антител, такие как однодоменные антитела (например, только с областью V_H), одноцепочечные фрагменты антител, включая фрагменты scFv, и полипептиды содержащие такие антитела, включая слитые белки, рецепторы, например, рекомбинантные рецепторы, в том числе химерные рецепторы, такие как химерные антигенные рецепторы (CAR), содержащие антитело в качестве антиген-распознающего компонента. В конкретных вариантах осуществления антитела представляют собой человеческие антитела, такие как одноцепочечные фрагменты человеческих антител, включая scFv.

[0006] Настоящее изобретение относится к антителам или их антигенсвязывающим фрагментам, включая фрагменты, которые специфически связываются с ВСМА, таким как человеческий ВСМА. В некоторых вариантах осуществления антитела содержат конкретные определяющие комплементарность области (CDR), включая CDR тяжелой цепи (т.е. CDR-H1, CDR-H2 и/или CDR-H3) и CDR легкой цепи (т.е. CDR-L1, CDR-L2 и/или CDR-L3), например любые из представленных в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включают переменную область тяжелой цепи (V_H). В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включают V_H область и переменную область легкой цепи (V_L).

[0007] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, причем антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H область, содержащую определяющую комплементарность область 3 тяжелой цепи (CDR-H3), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 7-11, 149-157, 279-287 и 376-378, или CDR-H3, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533.

[0008] В некоторых аспектах настоящего изобретения представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, причем антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H область, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533, например, по меньшей мере, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности.

[0009] В некоторых из любых таких вариантов осуществления V_H область

содержит CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$ (SEQ ID NO:355), где X_1 представляет собой A, D, E, G, L, V или W; X_2 представляет собой A, D, G, L, P, Q или S; X_3 представляет собой A, D, G, L или Y; X_4 представляет собой D, G, P, R, S, V, Y или отсутствует; X_5 представляет собой D, I, P, S, T, Y или отсутствует; X_6 представляет собой A, G, I, S, T, V, Y или отсутствует; X_7 представляет собой A, D, E, F, L, P, S, Y или отсутствует; X_8 представляет собой P, Q, T, Y или отсутствует; X_9 представляет собой D, G, R, Y или отсутствует; X_{10} представляет собой A, F, Y или отсутствует; X_{11} представляет собой D, F или отсутствует; X_{12} представляет собой F или отсутствует; X_{13} представляет собой D, T или Y; и X_{14} представляет собой I, L, N, V или Y.

[0010] В некоторых из любых таких вариантов осуществления V_H область включает CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 7-11, 149-157, 279-287 и 376-378, или CDR-H3, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533.

[0011] В некоторых из любых таких вариантов осуществления V_H область содержит определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (CDR-H1), содержащую аминокислотную последовательность $X_1X_2X_3MX_4$ (SEQ ID NO:353), где X_1 представляет собой D или S; X_2 представляет собой Y или S; X_3 представляет собой A, G, W или Y; и X_4 представляет собой H, Q или S; и/или определяющую комплементарность область 2 тяжелой цепи (CDR-H2), содержащую аминокислотную последовательность $X_1IX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}YX_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}$ (SEQ ID NO:354), где X_1 представляет собой F, G, H, V, W или Y; X_2 представляет собой N, R, S или V; X_3 представляет собой P, Q, S, V, W или Y; X_4 представляет собой K или отсутствует; X_5 представляет собой A или отсутствует; X_6 представляет собой D, G, N, S, или Y; X_7 представляет собой G или S; X_8 представляет собой G или S; X_9 представляет собой E, G, N, T или S; X_{10} представляет собой I, K или T; X_{11} представляет собой E, G, N или Y; X_{12} представляет собой A или V; X_{13} представляет собой A, D или Q; X_{14} представляет собой K или S; X_{15} представляет собой F или V; X_{16} представляет собой K или Q; и X_{17} представляет собой E или G.

[0012] В некоторых из любых таких вариантов осуществления V_H область содержит CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 1-3 и 140-144; и/или CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 4-6, 145-148 и 372-374.

[0013] В некоторых из любых таких вариантов осуществления область V_H содержит CDR-H1, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID: 110-115, 247-256, 518-531 и 533; и/или CDR-H2, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533.

[0014] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения представлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые включают CDR-

H1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 1-3 и 140-144; или CDR-H1, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533; CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 4-6, 145-148 и 372-374, или CDR-H2, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533; и/или CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 7-11, 149-157, 279-287 и 376-378, или CDR-H3, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533.

[0015] В некоторых из любых таких вариантов осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включают V_H область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, выбранные из CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 4 и 7, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 8, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 9, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 10, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 3, 6 и 11, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 140, 145 и 149, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 141, 145 и 149, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 141, 145 и 150, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 142, 146 и 151, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 152, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 143, 147 и 153, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 144, 148 и 154, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 3, 6 и 155, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 156, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 157, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 6 и 376, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 3, 372 и 376, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 3, 6 и 376, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 3, 6 и 377, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID

NO: 2, 373 и 152, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 378, соответственно; или CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 374 и 9, соответственно.

[0016] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предоставлены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие V_H область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533.

[0017] В некоторых из любых таких вариантов осуществления V_H область содержит каркасную область 1 (FR1), FR2, FR3 и/или FR4, имеющую, по меньшей мере 90% идентичности последовательности, соответственно, FR1, FR2, FR3 и/или FR4, содержащейся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой одной из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533. В некоторых вариантах осуществления V_H область содержит последовательность каркасной области 1 (FR1), FR2, FR3 и/или FR4, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности, соответственно, FR1, FR2, FR3 и/или FR4, содержащейся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой одной из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533. В некоторых вариантах осуществления V_H область содержит FR1, FR2, FR3 и/или FR4, выбранную из: FR1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 59-63, 195-203 и 434-439; FR2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 64-66 и 204-209; FR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 67-69, 210-216, 441 и 443; и/или FR4, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 70-71, 217-220, 444 и 445.

[0018] В некоторых из любых таких вариантов осуществления V_H область содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533.

[0019] В некоторых из любых таких вариантов осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент не содержат переменную область легкой цепи (V_L), не содержат определяющую комплементарность область легкой цепи (CDR-L1), CDR-L2 и/или CDR-L3 и/или представляет собой однодоменное антитело (sdAb), содержащее только V_H область. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой sdAb, содержащее только V_H область.

[0020] В некоторых вариантах осуществления любого из антител или фрагментов, содержащих любую из указанных выше последовательностей V_H области, антитело или фрагмент дополнительно содержит V_L область. В некоторых таких вариантах осуществления V_L область имеет по меньшей мере 90% идентичности последовательности

с аминокислотной последовательностью V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557, например, по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557.

[0021] В некоторых из любых таких вариантов осуществления V_L область содержит определяющую комплементарность область 3 легкой цепи (CDR-L3), содержащую аминокислотную последовательность $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$, (SEQ ID NO:358), где X_1 представляет собой A, C, G, H, I, Q или S; X_2 представляет собой A, Q, S или V; X_3 представляет собой S, W или Y; X_4 представляет собой D, F, G, H или Y; X_5 представляет собой D, G, M, R, S или T; X_6 представляет собой A, G, H, L, R, S, T или Y; X_7 представляет собой L, P, R, S или отсутствует; X_8 представляет собой D, G, N, R, S, T или отсутствует; X_9 представляет собой A, G, H, L, P или отсутствует; X_{10} представляет собой F, S или отсутствует; X_{11} представляет собой L, P, W или Y; и X_{12} представляет собой S, T или V.

[0022] В некоторых из любых таких вариантов осуществления V_L область содержит CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 47-58, 184-194, 415-427 и 429-433, или CDR-L3, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557.

[0023] В некоторых из любых таких вариантов осуществления V_L область содержит определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (CDR-L1), содержащую аминокислотную последовательность $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}$ (SEQ ID NO:356), где X_1 представляет собой G, K, R, S или T; X_2 представляет собой A, G или S; X_3 представляет собой G, N, S или T; X_4 представляет собой G, K, N, Q, R или S; X_5 представляет собой S или отсутствует; X_6 представляет собой D, N, V или отсутствует; X_7 представляет собой L, V или отсутствует; X_8 представляет собой H, S, Y или отсутствует; X_9 представляет собой S, T или отсутствует; X_{10} представляет собой S или отсутствует; X_{11} представляет собой D, G, I, N, S или отсутствует; X_{12} представляет собой D, E, G, K, I, N или отсутствует; X_{13} представляет собой F, G, K, N, R, S, Y или отсутствует; X_{14} представляет собой D, K, N, T или отсутствует; X_{15} представляет собой A, D, G, L, N, S, T или Y; X_{16} представляет собой L или V; X_{17} представляет собой A, H, N, Q или S; и/или определяющую комплементарность область 2 легкой цепи (CDR-L2), содержащую аминокислотную последовательность $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$ (SEQ ID NO:357), где X_1 представляет собой A, D, E, N, S, V или W; X_2 представляет собой A, D, N, S или V; X_3 представляет собой A, D, H, I, N или S; X_4 представляет собой D, K, N, Q, R или T; X_5 представляет собой L, R или V; X_6 представляет собой A, E, P или Q; и X_7 представляет собой A, D, S или T.

[0024] В некоторых из любых таких вариантов осуществления V_L область содержит CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ

ID NO: 26-36, 174-178, 380-392 и 394-398; и/или CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 37-46, 179-183, 399-409 и 411-414.

[0025] В некоторых из любых таких вариантов осуществления V_L область содержит CDR-L1, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557; и/или CDR-L2, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой одной из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557.

[0026] В некоторых из любых таких вариантов осуществления V_L область содержит CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 26-36, 174-178, 380-392 и 394-398; CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 37-46, 179-183, 399-409 и 411-414; и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 47-58, 184-194, 415-427 и 429-433.

[0027] В некоторых из любых таких вариантов осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включают V_L область, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, выбранные из: CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 26, 37 и 47, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 27, 38 и 48, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 28, 39 и 49, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 29, 40 и 50, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 30, 39 и 51, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 31, 41 и 52, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 32, 42 и 53, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 30, 39 и 54, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 33, 43 и 55, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 34, 44 и 56, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 35, 45 и 57, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 36, 46 и 58, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 174, 179 и 184, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 174, 179 и 185, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 174, 179 и 186, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 174, 179 и 187,

последовательности SEQ ID NO: 396, 412 и 431, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 396, 412 и 58, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 397, 413 и 432, соответственно; или CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 398, 414 и 433, соответственно.

[0028] В некоторых из любых таких вариантов осуществления V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557.

[0029] В некоторых из любых таких вариантов осуществления V_L область содержит каркасную область 1 (FR1), FR2, FR3 и/или FR4, имеющую, по меньшей мере, 90% идентичности последовательности, соответственно, FR1, FR2, FR3 и/или FR4, содержащейся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой одной из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557. В некоторых из любых таких вариантов осуществления V_L область содержит последовательность каркасной области 1 (FR1), FR2, FR3 и/или FR4, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности, соответственно, FR1, FR2, FR3 и/или FR4 аминокислотной последовательности, содержащейся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой одной из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557. В некоторых вариантах осуществления V_L область содержит FR1, FR2, FR3 и/или FR4, выбранные из FR1, содержащей аминокислотную последовательность, выбранную из любой одной из SEQ ID NO: 72-82, 221-227, 446-459 и 461-466; FR2, содержащей аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 83-92, 228-232, 467-477 и 479-482; FR3, содержащей аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 93-101, 233-242, 483-495 и 497-501; и/или FR4, содержащей аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 102-109, 243-246, 502-506 и 508.

[0030] В некоторых из любых таких вариантов осуществления V_L область содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557.

[0031] Настоящее изобретение относится к антителам или их антигенсвязывающим фрагментам, содержащим CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности последовательностей CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащихся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533; и/или CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности последовательностей CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащихся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557.

[0032] Настоящее изобретение относится к антителам или их антигенсвязывающим

фрагментам, причем указанное антители или антигенсвязывающий фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи (V_H), имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533; и переменную область легкой цепи (V_L), имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557.

[0033] В некоторых из любых вариантов осуществления указанное антители или антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H область, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110, 256 и 519; и V_L область, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью V_L области, выбранной из любой SEQ ID NO: 47, 51, 194 и 416. В некоторых из любых вариантов осуществления указанное антители или антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H область, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью V_H области SEQ ID NO: 115; и V_L область, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью V_L области SEQ ID NO: 536.

[0034] Настоящее изобретение относится к антителям или их антигенсвязывающим фрагментам, содержащим переменную область тяжелой цепи (V_H), содержащую определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (CDR-H1), CDR-H2 и CDR-H3, причем: CDR-H1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 1-3 и 140-144; CDR-H2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 4-6, 145-148 и 372-374; и CDR-H3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 7-11, 149-157, 279-287 и 376-378; и переменную область легкой цепи (V_L), содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR-L1), CDR-L2 и CDR-L3, причем: CDR-L1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 26-36, 174-178, 380-392 и 394-398; CDR-L2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 37-46, 179-183, 399-409 и 411-414; и CDR-L3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 47-58, 184-194, 415-427 и 429-433.

[0035] В некоторых из любых вариантов осуществления CDR-H1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 1 и 2; CDR-H2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 4 и 5; CDR-H3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ

ID NO: 7 и 157; CDR-L1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 26, 30, 178 и 380; CDR-L2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 37, 39, 183 или 400; и CDR-L3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 47, 51, 194 и 416. В некоторых из любых вариантов осуществления CDR-H1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; CDR-H2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и CDR-H3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; и CDR-L1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; CDR-L2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; и CDR-L3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 421.

[0036] Настоящее изобретение относится к антителам или их антигенсвязывающим фрагментам, содержащим переменную область тяжелой цепи (V_H) и переменную область легкой цепи (V_L), причем: V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 4 и 7, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 26, 37 и 47, соответственно; V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 8, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 27, 38 и 48, соответственно; V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 4 и 7, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 28, 39 и 49, соответственно; V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 4 и 7, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 29, 40 и 50, соответственно; V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 4 и 7, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 30, 39 и 51, соответственно; V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 4 и 7, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 31, 41 и 52, соответственно; V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 4 и 7, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 32, 42 и 53, соответственно; V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 4 и 7, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 30, 39 и 54, соответственно; V_H область

соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 395, 411 и 430, соответственно; V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 4 и 7, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 28, 39 и 49, соответственно; V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 10, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 396, 412 и 431, соответственно; V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 10, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 396, 412 и 58, соответственно; V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 10, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 397, 413 и 432, соответственно; или V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 4 и 7, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 398, 414 и 433, соответственно.

[0037] В некоторых из любых вариантов осуществления V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 4 и 7, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 26, 37 и 47, соответственно; V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 4 и 7, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 30, 39 и 51, соответственно; V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 157, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 178, 183 и 194, соответственно; или V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 4 и 7, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 380, 400 и 416, соответственно. В некоторых из любых вариантов осуществления V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 10, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 33, 43 и 421, соответственно.

[0038] Настоящее изобретение относится к антителам или их антигенсвязывающим фрагментам, содержащим: определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи

(CDR-H1), CDR-H2 и CDR-H3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533; и/или определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (CDR-L1), CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, включающие аминокислотные последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557.

[0039] В некоторых из любых вариантов осуществления CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, соответственно, содержат аминокислотные последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110, 256 и 519; и определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (CDR-L1), CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116, 120, 267 и 535.

[0040] В некоторых из любых вариантов осуществления CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, соответственно, содержат аминокислотные последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области SEQ ID NO: 115; и определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (CDR-L1), CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области SEQ ID NO: 536.

[0041] Настоящее изобретение относится к антителам или их антигенсвязывающим фрагментам, содержащим переменную область тяжелой цепи (V_H) и переменную область легкой цепи (V_L), причем: V_H область представляет собой или содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области SEQ ID NO: 110, и V_L область представляет собой или содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области SEQ ID NO: 116; V_H область представляет собой или содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области SEQ ID NO: 111, и V_L область представляет собой или содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области SEQ ID NO: 117; V_H область представляет собой или содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области SEQ ID NO: 110, и V_L область представляет собой или содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области SEQ ID NO: 118; V_H область представляет собой или содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области SEQ ID NO: 110, и V_L область представляет собой или содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области SEQ ID NO: 119; V_H область представляет собой или содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 содержащиеся в

аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 256 и 548, соответственно; V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 530 и 549, соответственно; V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 531 и 550, соответственно; V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 519 и 552, соответственно; V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 110 и 553, соответственно; V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 110 и 118, соответственно; V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 533 и 554, соответственно; V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 115 и 555, соответственно; V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 524 и 556, соответственно; или V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 519 и 557, соответственно.

[0044] В некоторых из любых вариантов осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 110 и 116, соответственно; V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 110 и 120, соответственно; V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 256 и 267, соответственно; или V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 519 и 535, соответственно. В некоторых из любых вариантов осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 115 и 536, соответственно.

[0045] В некоторых вариантах осуществления антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат последовательность V_H области, идентичную по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, или 99% последовательности SEQ ID NO, и/или последовательность V_L области, идентичную по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% последовательности SEQ ID NO.

[0046] В некоторых вариантах осуществления V_H и V_L области содержат

аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 525 и 261, соответственно; V_H и V_L области содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 526 и 542, соответственно; V_H и V_L области содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 527 и 543, соответственно; V_H и V_L области содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 528 и 544, соответственно; V_H и V_L области содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 529 и 545, соответственно; V_H и V_L области содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 528 и 546, соответственно; V_H и V_L области содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 522 и 547, соответственно; V_H и V_L области содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 256 и 548, соответственно; V_H и V_L области содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 530 и 549, соответственно; V_H и V_L области содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 531 и 550, соответственно; V_H и V_L области содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 519 и 552, соответственно; V_H и V_L области содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 110 и 553, соответственно; V_H и V_L области содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 110 и 118, соответственно; V_H и V_L области содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 533 и 554, соответственно; V_H и V_L области содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 115 и 555, соответственно; V_H и V_L области содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 524 и 556, соответственно; V_H и V_L области содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 519 и 557, соответственно.

[0047] В некоторых из любых вариантов осуществления V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 110 и 116, соответственно; V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 110 и 120, соответственно; V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 256 и 267, соответственно; или V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 519 и 535, соответственно. В некоторых из любых вариантов осуществления V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 115 и 536, соответственно.

[0048] В некоторых из любых таких вариантов осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфически связываются с белком ВСМА. В некоторых вариантах осуществления белок ВСМА представляет собой человеческий белок ВСМА, мышинный белок ВСМА или белок ВСМА не являющегося человеком примата. В некоторых вариантах осуществления белок ВСМА представляет собой человеческий белок ВСМА. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент дополнительно специфически связываются с мышинным ВСМА или ВСМА не являющегося человеком примата. В некоторых вариантах

осуществления человеческого белок ВСМА содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 367 или 368.

[0049] В некоторых из любых таких вариантов осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют сродство связывания к белку ВСМА со значением EC_{50} , составляющим от или от примерно 0,1 нМ до 400 нМ, от или от примерно 0,5 нМ до 200 нМ, от или от примерно от 1 до 100 нМ или от или от примерно 2 до 50 нМ; или антитело или антигенсвязывающий фрагмент имеют сродство связывания к белку ВСМА со значением EC_{50} , которое меньше чем или меньше чем примерно 400 нМ, меньше чем или меньше чем примерно 300 нМ, меньше чем или меньше чем примерно 200 нМ, меньше чем или меньше чем примерно 100 нМ, меньше чем или меньше чем примерно 50 нМ, меньше чем или меньше чем примерно 25 нМ или меньше чем или меньше чем примерно 5 нМ.

[0050] В некоторых из любых таких вариантов осуществления сродство связывания указанного антитела или антигенсвязывающего фрагмента к человеческому белку ВСМА является по меньшей мере высоким или существенно выше, сродства связывания антитела, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 328, 329, 585 и/или 586, к человеческому ВСМА. В некоторых из любых таких вариантов осуществления указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конкурируют с антителом, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 328, 329, 585 и/или 586, за связывание с человеческим белком ВСМА. В некоторых из любых таких вариантов осуществления указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфически связываются с таким же или перекрывающимся эпитопом человеческого белка ВСМА, что и антитело, содержащее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 328, 329, 585 и/или 586.

[0051] В некоторых из любых таких вариантов осуществления указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не конкурируют за связывание с человеческим белком ВСМА с антителом, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 328, 329, 585 и/или 586. В некоторых из любых таких вариантов осуществления указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфически связываются с эпитопом человеческого белка ВСМА, отличающимся от эпитопа антитела, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 328, 329, 585 и/или 586. В некоторых из любых таких вариантов осуществления указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ингибируют связывание антитела, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 328, 329, 585 и/или 586, с человеческим белком ВСМА на более чем или более чем примерно 80% или на более чем или более чем примерно 90%. В некоторых из любых таких вариантов осуществления указанный человеческий белок ВСМА содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 367 или 368.

[0052] В некоторых из любых таких вариантов осуществления антитело не содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и/или CDR-L3, имеющие по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%

идентичности с последовательностями CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 и/или CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, содержащимися в антителе, содержащем аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 328, 329, 585 и/или 586. В некоторых из любых таких вариантов осуществления антитело не содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 и/или CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, содержащиеся в антителе, содержащем аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 328, и/или антителе, содержащем аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 329, и/или антителе, содержащем аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585, и/или антителе, содержащем аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586. В некоторых из любых таких вариантов осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются человеческими.

[0053] Настоящее изобретение относится к человеческим антителам или их антигенсвязывающим фрагментам, которые специфически связываются с тем же или перекрывающимся эпитопом белка ВСМА, который необязательно является человеческим ВСМА, что и эпитоп, с которым специфически связывается эталонное антитело, причем эталонное антитело представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или антитело, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 328, 329, 585 и/или 586, при этом указанное человеческое антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR тяжелой и легкой цепей, которые отличаются от CDR тяжелой и легкой цепей, содержащихся в антителе, содержащем аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 328, 329, 585 и/или 586.

[0053] Настоящее изобретение относится к человеческим антителам или их антигенсвязывающим фрагментам, которые специфически связываются с ВСМА и конкурируют с эталонным антителом за связывание с ВСМА, причем ВСМА необязательно является человеческим ВСМА, при этом эталонное антитело представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или антитело, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 328, 329, 585 и/или 586, при этом указанное человеческое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR тяжелой и легкой цепей, которые отличаются от CDR тяжелой и легкой цепей, содержащихся в антителе, содержащем аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 328, 329, 585 и/или 586.

[0055] В некоторых из любых таких вариантов осуществления человеческое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H область, причем указанная V_H область содержит часть, имеющую по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, кодируемой V-сегментом тяжелой цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии, часть, имеющую по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, кодируемой D-сегментом тяжелой цепи нуклеотидной последовательности зародышевой линии, и/или часть, имеющую по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%

идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, кодируемой J-сегментом тяжелой цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии; и/или антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат V_L область, причем указанная V_L область содержит часть, имеющую по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, кодируемой V-сегментом каппа или лямбда цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии, и/или часть, имеющую по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, кодируемой J-сегментом каппа или лямбда цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии.

[0056] В некоторых из любых таких вариантов осуществления человеческое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR-H1 и/или CDR-H2, содержащие последовательности, которые идентичны на 100% или отличаются не более чем одной аминокислотой от аминокислотных последовательностей CDR-H1 и/или CDR-H2, соответственно, в последовательности, кодируемой V-сегментом тяжелой цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии; и/или содержит CDR-L1 и/или CDR-L2, содержащие последовательности, которые идентичны на 100% или отличаются не более чем одной аминокислотой от аминокислотных последовательностей CDR-L1 и/или CDR-L2, соответственно, в последовательности, кодируемой V-сегментом каппа или лямбда нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии.

[0057] В некоторых из любых таких вариантов осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются рекомбинантными. В некоторых из любых таких вариантов осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются моноклональными. В некоторых из любых таких вариантов осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых из любых таких вариантов осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляют собой одноцепочечный фрагмент.

[0058] В некоторых из любых таких вариантов осуществления антитело представляет собой фрагмент, содержащий V_H и V_L области, соединенные гибким линкером. В некоторых из любых таких вариантов осуществления фрагмент содержит scFv. В некоторых вариантах осуществления scFv содержит линкер, содержащий аминокислотную последовательность GGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 361). В некоторых вариантах осуществления scFv содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой одной из SEQ ID NO:128-139, 268-278, 558-576 и 578-583, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, выбранной из любой из SEQ ID NO:128-139, 268-278, 558-576 и 578-583.

[0059] В некоторых из любых вариантов осуществления scFv содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 128, 132, 278 и 502, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, выбранной из любой из SEQ ID NO: 128, 132, 278 и 502. В некоторых из любых вариантов осуществления scFv содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 560, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 560.

[0060] В некоторых вариантах осуществления рецептор включает антигенсвязывающий домен, который связывается с тем же или по существу тем же эпитопом на ВСМА или конкурирует за связывание с ВСМА с любым из антител и фрагментов или антител, имеющих представленные комбинации последовательностей VH/VL или CDR, представленных в настоящем описании, включая любое из представленных выше вариантов осуществления. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен распознает эпитоп, содержащий часть одной или более аминокислотных последовательностей в полипептиде ВСМА. В некоторых аспектах такая одна или более аминокислотных последовательностей представляют собой или содержат: MLMAG (SEQ ID NO:616), YFDSL (SEQ ID NO:618) и QLRCSSNTPPL (SEQ ID NO:619). В некоторых аспектах такая одна или более аминокислотных последовательностей представляют собой или содержат: MLMAG (SEQ ID NO:616), YFDSL (SEQ ID NO:620) и QLRCSSNTPPL (SEQ ID NO:619). В некоторых аспектах такая одна или более аминокислотных последовательностей представляют собой или содержат: MLMAG (SEQ ID NO:616), QNEYFDSL (SEQ ID NO:617) и QLRCSSNTPPL (SEQ ID NO:619). В некоторых аспектах такая одна или более аминокислотных последовательностей представляют собой или содержат: QNEYF (SEQ ID NO:613), CIPCQL (SEQ ID NO:614) и CQRYC (SEQ ID NO:615). В некоторых аспектах такая одна или более аминокислотных последовательностей представляют собой или содержат: CSQNEYF (приведенную в SEQ ID NO:611) и LLHACIPCQLR (приведенную в SEQ ID NO:612).

[0061] Настоящее изобретение также относится к одноцепочечному белку клеточной поверхности, содержащему любой из одноцепочечных фрагментов антитела, представленных в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления одноцепочечный белок клеточной поверхности содержит любое из представленных однодоменных антител.

[0062] Настоящее изобретение также относится к одноцепочечному белку клеточной поверхности, содержащему аминокислотную последовательность scFv, выбранную из любой из SEQ ID NO: 128-139, 268-278, 558-576 и 578-583, или содержащему аминокислотную последовательность V_H области, выбранную из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533. Настоящее изобретение также относится к

одноцепочечным белкам клеточной поверхности, содержащим аминокислотную последовательность scFv, выбранную из любой из SEQ ID NO: 128-139, 268-278, 558-576 и 578-583. В некоторых из любых таких вариантов осуществления scFv содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 128, 132, 278 и 502. В некоторых из любых таких вариантов осуществления scFv содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 560.

[0063] В некоторых из любых таких вариантов осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержат по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления изобретения часть константной области иммуноглобулина содержит по меньшей мере часть шарнирной области. В некоторых вариантах осуществления часть константной области иммуноглобулина содержит Fc-область. В некоторых вариантах осуществления Fc-область представляет собой Fc-область человеческого IgG.

[0064] Настоящее изобретение также относится к конъюгату, содержащему любое из представленных антител или антигенсвязывающих фрагментов и гетерологичную молекулу или фрагмент. Также предоставляется конъюгат, содержащий любой из представленных одноцепочечных белков клеточной поверхности.

[0065] Настоящее изобретение также относится к химерному антигенному рецептору (CAR), включающему внеклеточную часть, содержащую любое из представленных антител или антигенсвязывающих фрагментов, и внутриклеточный сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат только V_H домен (например, sdAb) или scFv, а внутриклеточный сигнальный домен содержит ИТАМ. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит сигнальный домен дзета-цепи CD3-дзета ($CD3\zeta$) цепи, необязательно человеческого $CD3\zeta$ или его сигнальную часть.

[0066] В некоторых из любых таких вариантов осуществления CAR дополнительно содержит трансмембранный домен, связывающий внеклеточный домен и внутриклеточный сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен содержит трансмембранную часть костимулирующей молекулы, такой как Т-клеточная костимулирующая молекула, например, CD28 и/или 4-1BB, необязательно молекула человеческого CD28. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточная костимулирующая молекула представляет собой CD28 или 4-1BB. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен также включает внутриклеточный домен Т-клеточной костимулирующей молекулы. В некоторых аспектах Т-клеточная костимулирующая молекула представляет собой CD28 или 4-1BB. В некоторых вариантах осуществления костимулирующий сигнальный домен содержит внутриклеточный сигнальный домен 4-1BB, необязательно человеческого 4-1BB.

[0067] В некоторых вариантах осуществления любого из представленных вариантов CAR, CAR содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент,

представленные в настоящем описании, трансмембранный домен, который является частью CD28 или его вариантом, и внутриклеточный сигнальный домен, содержащий сигнальную часть CD28 или его функциональный вариант и сигнальную часть CD3-дзета или его функциональный вариант. В некоторых из любых таких вариантов осуществления CAR дополнительно включает спейсер, содержащий шарнирную область Ig, например шарнирную область IgG4, такую как спейсер, состоящий только из шарнирной области. В некоторых из любых таких вариантов осуществления CAR дополнительно включает укороченную последовательность EGFR. В некоторых из любых таких вариантов осуществления CAR дополнительно включает сигнальную последовательность каппа-цепи Ig и/или сигнальную последовательность CD33.

[0068] В некоторых вариантах осуществления любого из представленных вариантов CAR, CAR содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленные в настоящем описании, трансмембранный домен, который является частью CD28 или его вариант, и внутриклеточный сигнальный домен, содержащий сигнальную часть 4-1BB или его функциональный вариант и сигнальную часть CD3-дзета или его функциональный вариант. В некоторых таких вариантах осуществления CAR дополнительно включает спейсер, содержащий шарнирную область Ig, например шарнирную область IgG4, такую как спейсер, состоящий только из шарнирной области. В некоторых из любых таких вариантов осуществления CAR дополнительно включает укороченную последовательность EGFR. В некоторых из любых таких вариантов осуществления CAR дополнительно включает сигнальную последовательность каппа-цепи Ig и/или сигнальную последовательность CD33.

[0069] Помимо этого, настоящее изобретение относится к нуклеиновым кислотам, кодирующим любое из представленных антител или их антигенсвязывающих фрагментов, любой из представленных одноцепочечных белков клеточной поверхности, любой из представленных конъюгатов или любой из представленных CAR. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно кодирует сигнальную последовательность GM-CSF, сигнальную последовательность CD8, сигнальную последовательность каппа-цепи Ig или сигнальную последовательность CD33.

[0070] Настоящее изобретение также относится к векторам, содержащим нуклеиновую кислоту, упомянутую в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой вектор экспрессии. В некоторых из любых таких вариантов осуществления вектор представляет собой вирусный вектор. В некоторых из любых таких вариантов осуществления вектор представляет собой ретровирусный вектор. В некоторых из любых таких вариантов осуществления вирусный вектор представляет собой лентивирусный вектор. В некоторых из любых таких вариантов осуществления лентивирусный вектор получают из ВИЧ-1.

[0071] Настоящее изобретение относится к клеткам, которые содержат любое из представленных антител или их антигенсвязывающих фрагментов, любой из представленных одноцепочечных белков клеточной поверхности, любой из

представленных конъюгатов или любой из представленных CAR. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой сконструированную клетку, экспрессирующую рецептор (например, химерный антигенный рецептор), содержащий любое из представленных антител или их антигенсвязывающих фрагментов, любой из представленных одноцепочечных белков клеточной поверхности, любой из представленных конъюгатов или любой из представленных CAR. В некоторых вариантах осуществления клетка или сконструированная клетка представляет собой Т-клетку. Также предоставлены сконструированные клетки, содержащие вектор, представленный в настоящем описании.

[0072] Настоящее изобретение относится к композициям или фармацевтическим композициям, содержащим любое из представленных антител или их антигенсвязывающих фрагментов, любой из представленных одноцепочечных белков клеточной поверхности, любой из представленных конъюгатов, любой из представленных CAR или любую из представленных клеток. В некоторых вариантах осуществления композиция или фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый наполнитель.

[0073] Настоящее изобретение также относится к способам лечения, которые включают введение любой одной или более представленных композиций или фармацевтических композиций субъекту, имеющему заболевание или расстройство, связанное с ВСМА. Предоставлены способы лечения, которые включают введение субъекту, имеющему заболевание или расстройство, связанное с ВСМА, любого из представленных антител или антигенсвязывающих фрагментов, любого из представленных одноцепочечных белков клеточной поверхности, любого из представленных конъюгатов, любого из представленных CAR или любой из представленных клеток (например, сконструированной Т-клетки).

[0074] Настоящее изобретение относится к любым из представленных композиций или фармацевтических композиций для применения при лечении заболевания или расстройства, связанного с ВСМА. Предоставлено применение любой из представленных композиций или фармацевтических композиций для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с ВСМА. Настоящее изобретение также относится к применению любой из композиций или фармацевтических композиций, представленных в настоящем описании, для лечения заболевания или расстройства, связанного с ВСМА. В некоторых вариантах осуществления композиция или фармацевтическая композиция, представленные в настоящем описании, содержат любое из представленных антител или антигенсвязывающих фрагментов, любой из представленных одноцепочечных белков клеточной поверхности, любой из представленных конъюгатов, любой из представленных CAR или любую из представленных клеток (например, сконструированную Т-клетку).

[0075] В некоторых из любых таких вариантов осуществления заболевание или расстройство, связанное с ВСМА, связано с экспрессией ВСМА. В некоторых из любых

таких вариантов осуществления заболевание или расстройство, связанное с ВСМА, представляет собой расстройство, связанное с В-клетками. В некоторых из любых таких вариантов осуществления заболевание или расстройство, связанное с ВСМА, представляет собой аутоиммунное заболевание или расстройство. В некоторых вариантах осуществления аутоиммунное заболевание или расстройство представляет собой системную красную волчанку (SLE), волчаночный нефрит, воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит (например, ювенильный ревматоидный артрит), ANCA-ассоциированный васкулит, идиопатическую тромбоцитопению пурпура (ITP), тромботическую тромбоцитопению пурпура (ТТР), аутоиммунную тромбоцитопению, болезнь Шагаса, болезнь Грейвса, гранулематоз Вегенера, узелковый полиартериит, синдром Шегрена, пузырчатку обыкновенную, склеродермию, рассеянный склероз, псориаз, нефропатию IgA, полиневропатию IgM, васкулит, сахарный диабет, синдром Рейно, антифосфолипидный синдром, синдром Гудпасчера, болезнь Кавасаки, аутоиммунную гемолитическую анемию, миастению гравис или прогрессирующий гломерулонефрит.

[0076] В некоторых из любых таких вариантов осуществления заболевание или расстройство, связанное с ВСМА, представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой ВСМА-экспрессирующий рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой В-клеточную злокачественную опухоль. В любом из таких вариантов осуществления рак представляет собой лимфому, лейкоз или злокачественную опухоль из плазматических клеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения лимфома представляет собой лимфому Беркитта (например, эндемическую лимфому Беркитта или спорадическую лимфому Беркитта), неходжкинскую лимфому (NHL), лимфому Ходжкина, макроглобулинемию Вальденстрема, фолликулярную лимфому, мелкоклеточную лимфому с нерасщепленными ядрами, лимфому лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), лимфому из клеток маргинальной зоны, лимфому селезенки, нодальную лимфому из моноцитонидных В-клеток, иммунобластную лимфому, крупноклеточную лимфому, диффузную лимфому из смешанных клеток, В-клеточную лимфангиому легких, лимфому из малых лимфоцитов, первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, лимфоплазмочитарную лимфому (LPL) или лимфому из клеток мантийной зоны (MCL). В некоторых вариантах осуществления лейкоз представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), лейкоз плазматических клеток или острый лимфобластный лейкоз (ALL). В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль из плазматических клеток представляет собой множественную миелому (например, несекреторную множественную миелому, вялотекущую (тлеющую) множественную миелому) или плазмочитому. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании заболевание или расстройство, связанное с ВСМА, представляет собой одну или более из глиобластомы, лимфоматоидного гранулематоза, посттрансплантационного лимфопролиферативного расстройства, нарушение иммунной регуляции, заболевания

тяжелой цепи, первичного или иммуноцит-ассоциированного амилоидоза и моноклональной гаммапатии неясного генеза.

[0077] Следует понимать, что одно, некоторые или все свойства различных вариантов осуществления, раскрытые в настоящем описании, могут быть объединены для образования других вариантов осуществления настоящего изобретения. Эти и другие аспекты изобретения станут очевидными для специалиста в данной области техники. Эти и другие варианты осуществления настоящего изобретения дополнительно описаны путем подробного описания, которое следует ниже.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0078] Предоставлены ВСМА-связывающие молекулы, включая антитела (включая антигенсвязывающие фрагменты антител, такие как переменные области тяжелой цепи (V_H) и одноцепочечные фрагменты, включая scFv), и рекомбинантные рецепторы, включая химерные рецепторы и одноцепочечные белки клеточной поверхности, содержащие такие антитела и антигенсвязывающие фрагменты, нуклеиновые кислоты, кодирующие такие антитела и антигенсвязывающие фрагменты и рецепторы, и клетки, такие как рекомбинантные или сконструированные клетки, для экспрессии и продуцирования этих антител и антигенсвязывающих фрагментов или рецепторов. Также предоставлены способы получения и применения антител и антигенсвязывающих фрагментов, а также клеток (например, сконструированных клеток), экспрессирующих или содержащих антитела и антигенсвязывающие фрагменты или рецепторы. Также предоставлены композиции, включая фармацевтические композиции, содержащие такие антитела, антигенсвязывающие фрагменты, рецепторы или клетки. В некоторых аспектах представленные композиции, антитела, антигенсвязывающие фрагменты, рецепторы или клетки могут быть использованы в рамках терапии или способа лечения.

[0079] Все публикации, включая патентные документы, научные статьи и базы данных, упомянутые в настоящей заявке, включены во всей своей полноте в виде ссылки для всех целей в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация была включена отдельно в виде ссылки. Если приведенное в настоящем описании определение противоречит или иным образом не согласуется с определением, изложенным в патентах, заявках, опубликованных заявках и других публикациях, включенных в описание в виде ссылки, определение, изложенное в настоящем описании, имеет преимущественную силу над определением, которое включено в настоящее описание в виде ссылки.

[0080] Заголовок раздела, используемый в настоящем описании, используется исключительно для организации представленного материала и не должен рассматриваться как ограничивающий объект описания.

I. ВСМА-СВЯЗЫВАЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ

[0081] В некоторых аспектах предоставлены ВСМА-связывающие молекулы, такие как ВСМА-связывающие полипептиды. Такие связывающие молекулы включают антитела (включая антигенсвязывающие фрагменты), которые специфически связываются с белками ВСМА, такими как человеческий белок ВСМА. Связывающие молекулы также

включают полипептиды, содержащие такие антитела, включая одноцепочечные белки клеточной поверхности, например, рекомбинантные рецепторы, такие как химерные антигенные рецепторы (CAR), содержащие такие антитела.

А. Анти-ВСМА антитела

[0082] Предоставлены анти-ВСМА антитела, включая функциональные антигенсвязывающие фрагменты. В некоторых вариантах осуществления антитела или антигенсвязывающие фрагменты включают антитела, которые представляют собой однодоменные антитела, содержащие переменную область тяжелой цепи (V_H), которая способна специфически связываться с ВСМА без спаривания с антигенсвязывающим участком легкой цепи (например, переменной области легкой цепи (V_L)) и/или без какого-либо дополнительного домена антитела или связывающего участка. Антитела или антигенсвязывающие фрагменты также включают многодоменные антитела, такие как антитела, содержащие V_H и V_L домены, состоящие из V_H домена или его антигенсвязывающего участка однодоменного антитела. В некоторых вариантах осуществления антитела или антигенсвязывающие фрагменты включают переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, такое как scFv. Антитела включают антитела, которые специфически связываются с ВСМА, например, человеческим ВСМА. Среди представленных анти-ВСМА антител находятся человеческие антитела. Антитела включают выделенные антитела. Также предоставлены ВСМА-связывающие молекулы, содержащие такие антитела, например одноцепочечные белки, слитые белки и/или рекомбинантные рецепторы, такие как химерные рецепторы, включая антигенные рецепторы. ВСМА-связывающие молекулы включают выделенные молекулы.

[0083] Термин «антитело» в настоящем описании используется в самом широком смысле и включает поликлональные и моноклональные антитела, включая интактные антитела и функциональные (антигенсвязывающие) фрагменты антител, включая антигенсвязывающие (Fab) фрагменты, $F(ab')_2$ фрагменты, Fab' фрагменты, Fv фрагменты, фрагменты рекомбинантного IgG (rIgG), переменные области тяжелой цепи (V_H), способные специфически связывать антиген, одноцепочечные фрагменты антител, включая одноцепочечные переменные фрагменты (scFv), и фрагменты однодоменных антител (например, sdAb, sdFv, нанотело). Этот термин охватывает генетически сконструированные и/или иным образом модифицированные формы иммуноглобулинов, такие как интратела, пептитела, химерные антитела, полностью человеческие антитела, гуманизированные антитела и гетероконъюгатные антитела, полиспецифические, например, биспецифические или триспецифические, антитела, диатела, триатела и тетраатела, тандемные ди-scFv, тандемные три-scFv. Если не указано иное, термин «антитело» следует понимать как включающий функциональные фрагменты антитела, также называемые в настоящем описании «антигенсвязывающими фрагментами». Термин также включает интактные или полноразмерные антитела, включая антитела любого класса или подкласса, включая IgG и его подклассы, IgM, IgE, IgA и IgD.

[0084] В данной области техники известно, что термины «определяющая комплементарность область» и «CDR», синонимичные «гипервариабельной области» или «HVR», относятся к несмежным последовательностям аминокислот в вариабельных областях антитела, которые наделяют антиген специфичностью и/или сродством связывания. Как правило, в каждой вариабельной области тяжелой цепи имеются три CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3), и в каждой вариабельной области легкой цепи имеются три CDR (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3). Известно, что «каркасные области» и «FR» относятся к тем частям вариабельных областей тяжелой и легкой цепей, которые не относятся к CDR. В целом, в каждой вариабельной области полноразмерной тяжелой цепи имеются четыре FR (FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4), и в каждой вариабельной области полноразмерной легкой цепи имеются четыре FR (FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4).

[0085] Точные границы аминокислотной последовательности заданной CDR или FR могут быть легко определены с помощью любой из ряда хорошо известных схем, в том числе описанных Kabat et al. (1991), «Sequences of Proteins of Immunological Interest», 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (схема нумерации «Кабат»); Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273 927-948 (схема нумерации «Чотиа»); MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), «Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography», J. Mol. Biol. 262, 732-745. (Схема нумерации «Контакт»); Lefranc MP et al., «IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains», Dev Comp Immunol, 2003 Jan; 27(1):55-77 (схема нумерации «IMGT»); Honegger A и Plückthun A, «Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool», J Mol Biol, 2001 Jun 8; 309(3):657-70 (схема нумерации «Aho»); и Martin et al., «Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm», PNAS, 1989, 86(23):9268-9272 (схема нумерации «AbM»).

[0086] Границы заданной CDR или FR могут изменяться в зависимости от схемы, используемой для идентификации. Например, схема Кабат основана на структурных выравниваниях, тогда как схема Чотиа основана на структурной информации. Нумерация по обеим схемам Кабат и Чотиа основана на наиболее часто встречаемых длинах последовательностей участков антител, при этом в некоторых антителах появляются вставки, обозначенные буквами, например "30a", и делеции. В этих двух схемах определенные инсерционно-делеционные мутации ("indel") располагаются в разных положениях, что приводит к различиям в нумерации. Схема Контакт основана на анализе сложных кристаллических структур и во многом похожа на схему нумерации Чотиа. Схема AbM представляет собой компромисс между определениями по Кабат и Чотиа, основанными на нумерации, используемой в программном обеспечении для моделирования антител AbM от Oxford Molecular.

[0087] В приведенной ниже таблице 1 показаны примерные положения границ CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 и CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, определенные с помощью схем Кабат, Чотиа, AbM и Контакт, соответственно. Для CDR-H1 нумерация остатков указана

согласно схемам нумерации Кабат и Чотиа. FR расположены между CDR, например, FR-L1 расположена перед CDR-L1, FR-L2 расположена между CDR-L1 и CDR-L2, FR-L3 расположена между CDR-L2 и CDR-L3, и так далее. Следует отметить, что, из-за вставок в H35A и H35B в приведенной схеме нумерации Кабат конец петли CDR-H1 по Чотиа при нумерации согласно правилам Кабат будет менять свое положение в пределах от H32 и H34 в зависимости от длины петли.

Таблица 1. Границы CDR согласно различным схемам нумерации.

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

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

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

[0088] Таким образом, если не указано иное, следует понимать, что «CDR» или «определяющая комплементарность область», или отдельные указанные CDR (например, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) данного антитела или его области, такие как его переменная область, охватывает любую (или конкретную) определяющую комплементарность область, определенную с помощью любой из вышеупомянутых схем или с помощью других известных схем. Например, если указано, что конкретная CDR (например, CDR-H3) содержит аминокислотную последовательность соответствующей CDR в данной аминокислотной последовательности V_H или V_L области, имеется в виду, что такая CDR имеет последовательность, соответствующую CDR (например, CDR-H3) в пределах переменной области, определенной согласно любой из вышеупомянутых схем или других известных схем. В некоторых вариантах осуществления указаны конкретные последовательности CDR. Примеры последовательностей CDR представленных антител описаны с помощью различных схем нумерации (см., например, таблицу 2, таблицу 3 и таблицу 4), хотя следует иметь в виду, что представленное антитело может включать CDR, описанные в соответствии с любой другой из вышеупомянутых схем нумерации или других схем нумерации, известные специалисту в данной области.

[0089] Аналогично, если не указано иное, FR или отдельную(ые) указанную(ые) FR (например, FR-H1, FR-H2, FR-H3, FR-H4) данного антитела или его области, такой как его переменная область, следует понимать, как охватывающую любую (или конкретную) каркасную область, определенную согласно любой из вышеупомянутых схем или любой из известных схем. В некоторых случаях указывается схема определения конкретной одной CDR или FR или нескольких FR или CDR, определенных методом Кабат, Чотиа,

AbM или Контакт, или согласно другим известным схемам. В других случаях указана конкретная аминокислотная последовательность CDR или FR.

[0090] Термин «вариабельная область» или «вариабельный домен» относится к домену тяжелой или легкой цепей антитела, который участвует в связывании антитела с антигеном. Вариабельные области тяжелой цепи и легкой цепи (V_H и V_L , соответственно) нативного антитела, как правило, имеют сходные структуры, причем каждый домен содержит четыре консервативные каркасные области (FR) и три CDR. См., например, Kindt et al. *Kuby Immunology*, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007). Одно V_H или V_L домена может оказаться достаточно для придания антигенсвязывающей специфичности. Кроме того, антитела, которые связывают конкретный антиген, могут быть выделены с помощью V_H или V_L домена из антитела, которое связывает антиген, для скрининга библиотеки на комплементарные домены V_L или V_H , соответственно. См., например, Portolano et al., *J. Immunol.* 150:880-887 (1993); Clarkson et al., *Nature* 352:624-628 (1991).

[0091] Среди представленных антител имеются фрагменты антител. «Фрагмент антитела» или «антигенсвязывающий фрагмент» относится к молекуле, отличной от интактного антитела, который содержит часть интактного антитела, связывающуюся с антигеном, с которым связывается интактное антитело. Примеры фрагментов антитела включают, без ограничения, Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; диатела; линейные антитела; вариабельные области тяжелой цепи (V_H), молекулы одноцепочечного антитела (например, scFv), такие как scFv и однодоменные антитела, содержащие только V_H область; и полиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой или содержит фрагмент антитела, содержащий вариабельную область тяжелой цепи (V_H) и вариабельную область легкой цепи (V_L). В конкретных вариантах осуществления антитела представляют собой одноцепочечные фрагменты антител, содержащие вариабельную область тяжелой цепи (V_H) и/или вариабельную область легкой цепи (V_L), такие как scFv.

[0092] Однодоменные антитела (sdAb) представляют собой фрагменты антител, включающие всю или часть вариабельной области тяжелой цепи, или всю или часть вариабельной области легкой цепи антитела. В некоторых вариантах осуществления однодоменное антитело представляет собой человеческое однодоменное антитело.

[0093] Фрагменты антител могут быть получены различными методами, включая, без ограничения, протеолитическое расщепление интактного антитела, а также продуцирование рекомбинантными клетками-хозяевами. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитела представляют собой полученные рекомбинантным методом фрагменты, такие как фрагменты, содержащие не встречающиеся в природе конструкции, такие как фрагменты с двумя или более областями или цепями антител, соединенными синтетическими линкерами, например пептидными линкерами, и/или которые не могут быть получены путем ферментативного расщепления природного интактного антитела. В некоторых аспектах фрагменты антител представляют собой scFv.

[0094] «Гуманизированное» антитело представляет собой антитело, в котором все или по существу все аминокислотные остатки CDR получены из нечеловеческих CDR, и все или по существу все аминокислотные остатки FR получены из человеческих FR. Гуманизированное антитело необязательно может включать по меньшей мере часть константной области антитела, полученную из человеческого антитела. «Гуманизированная форма» нечеловеческого антитела относится к варианту нечеловеческого антитела, который был подвергнут гуманизации, как правило, для снижения иммуногенности в отношении людей с сохранением специфичности и сродства родительского нечеловеческого антитела. В некоторых вариантах осуществления некоторые остатки FR в гуманизированном антителе замещены соответствующими остатками антитела, не являющегося человеческим (например, антитела, из которого получены остатки CDR), например, для восстановления или улучшения специфичности или сродства антитела.

[0095] Представленные анти-BCMA антитела включают человеческие антитела. «Человеческое антитело» представляет собой антитело с аминокислотной последовательностью, соответствующей последовательности антитела, продуцируемого человеком или человеческой клеткой, или источником, не являющимся человеком, в котором используется человеческий репертуар антител или другие последовательности, кодирующие человеческие антитела, включая библиотеки человеческих антител. Этот термин исключает гуманизированные формы нечеловеческих антител, содержащие нечеловеческие антигенсвязывающие области, такие как те, в которых все или по существу все CDR не являются человеческими. Этот термин включает антигенсвязывающие фрагменты человеческих антител.

[0096] Человеческие антитела могут быть получены введением иммуногена трансгенному животному, которое было модифицировано для продуцирования интактных человеческих антител или интактных антител с человеческими переменными областями в ответ на стимуляцию антигеном. Такие животные обычно содержат все или часть локусов человеческого иммуноглобулина, которыми заменяют эндогенные локусы иммуноглобулина или которые присутствуют вне хромосом или случайным образом интегрированы в хромосомы животного. У таких трансгенных животных эндогенные локусы иммуноглобулина обычно инактивированы. Человеческие антитела также могут быть получены из библиотек человеческих антител, включая фаговый дисплей и бесклеточные библиотеки, содержащие кодирующие антитело последовательности, полученные из человеческого репертуара.

[0097] Представленные антитела включают моноклональные антитела, включая фрагменты моноклональных антител. Термин «моноклональное антитело», используемый в настоящем описании, относится к антителу, полученному из популяции или внутри популяции по существу гомогенных антител, т.е. отдельные антитела, составляющие популяцию, являются идентичными, за исключением возможных вариантов, содержащих природные мутации или мутации, возникающие во время приготовления препарата

моноклонального антитела, такие варианты обычно присутствуют в незначительных количествах. В отличие от препаратов поликлональных антител, которые обычно включают разные антитела, направленные против разных эпитопов, каждое моноклональное антитело препарата моноклональных антител направлено против одного эпитопа на антигене. Этот термин не следует истолковывать как требование получения антитела каким-либо конкретным способом. Моноклональное антитело может быть получено различными методами, включая, без ограничения, получение из гибридомы, методы рекомбинантной ДНК, фаговый дисплей и другие методы отображения антител.

[0098] Термины «полипептид» и «белок» используются взаимозаменяемо для обозначения полимера, состоящего из аминокислотных остатков, и не ограничены минимальной длиной. Полипептиды, включая представленные антитела и цепи антител, и другие пептиды, например линкеры и ВСМА-связывающие пептиды, могут включать аминокислотные остатки, включая природные и/или не встречающиеся в природе аминокислотные остатки. Термины также включают пост-экспрессионные модификации полипептида, например, гликозилирование, сиалилирование, ацетилирование, фосфорилирование и т.п. В некоторых аспектах полипептиды могут содержать модификации нативной или природной последовательности с сохранением требуемой активности белка. Эти модификации могут быть целенаправленными, например, вводимые с помощью сайт-направленного мутагенеза, или могут быть случайными, например, появляющимися в результате мутаций хозяев, которые продуцируют белки, или ошибок вследствие ПЦР амплификации.

а. Примеры антител

[0099] В некоторых вариантах осуществления антитело, например анти-ВСМА антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержат описанную последовательность варибельной области тяжелой и/или легкой цепи (V_H и/или V_L) или ее достаточную антигенсвязывающую часть. В некоторых вариантах осуществления анти-ВСМА антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность V_H области или ее достаточную антигенсвязывающую часть, которая содержит описанные CDR-H1, CDR-H2 и/или CDR-H3. В некоторых вариантах осуществления анти-ВСМА антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность V_L области или ее достаточную антигенсвязывающую часть, которая содержит описанные CDR-L1, CDR-L2 и/или CDR-L3. В некоторых вариантах осуществления анти-ВСМА антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность V_H области, которая содержит описанные CDR-H1, CDR-H2 и/или CDR-H3, и содержат последовательность V_L области, которая содержит описанные CDR-L1, CDR-L2 и/или CDR-L3. Также представленные антитела включают антитела, которые имеют последовательности, идентичные на по меньшей мере или примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% или примерно 99% такой последовательности.

[0100] В некоторых вариантах осуществления антитело, например его

антигенсвязывающий фрагмент, имеет переменную область тяжелой цепи (V_H), имеющую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533, или содержит CDR-H1, +CDR-H2 и/или CDR-H3, присутствующие в такой V_H последовательности.

[0101] В некоторых вариантах осуществления V_H область анти-BCMA антитела представляет собой определяющую комплементарную область 3 тяжелой цепи (CDR-H3), содержащую аминокислотную последовательность $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$ (SEQ ID NO:355), где X_1 представляет собой A, D, E, G, L, V или W; X_2 представляет собой A, D, G, L, P, Q или S; X_3 представляет собой A, D, G, L или Y; X_4 представляет собой D, G, P, R, S, V, Y или отсутствует; X_5 представляет собой D, I, P, S, T, Y или отсутствует; X_6 представляет собой A, G, I, S, T, V, Y или отсутствует; X_7 представляет собой A, D, E, F, L, P, S, Y или отсутствует; X_8 представляет собой P, Q, T, Y или отсутствует; X_9 представляет собой D, G, R, Y или отсутствует; X_{10} представляет собой A, F, Y или отсутствует; X_{11} представляет собой D, F или отсутствует; X_{12} представляет собой F или отсутствует; X_{13} представляет собой D, T или Y; и X_{14} представляет собой I, L, N, V или Y. В некоторых таких вариантах осуществления в указанной CDR-H3, X_1 представляет собой V; X_2 представляет собой D; X_3 представляет собой G; X_4 представляет собой D; X_5 представляет собой Y; X_6 представляет собой V; X_7 представляет собой D; X_8 отсутствует; X_9 отсутствует; X_{10} отсутствует; X_{11} отсутствует; X_{12} отсутствует; X_{13} представляет собой D; и X_{14} представляет собой Y.

[0102] В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 7-11, 149-157, 279-287 и 376-378 согласно нумерации Кабат. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H3, имеющую аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 7-11, 149-157, 279-287 и 376-378 согласно нумерации Чотиа или нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR-H3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9 согласно нумерации Кабат, нумерации Чотиа или нумерации AbM. В любом из таких примеров представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут содержать последовательность V_H области, выбранную из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533, где содержащаяся в ней соответствующую последовательность CDR-H3 (например, соответствующую аминокислотным остаткам H95-H102 согласно нумерации Кабат) заменяют последовательностью CDR-H3, выбранной из любой из SEQ ID NO: 7-11, 149-157, 279-287 и 376-378 согласно нумерации Кабат или любой из SEQ ID NO: 7-11, 149-

157, 279-287 и 376-378 согласно нумерации Чотиа или нумерации AbM.

[0103] В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 7-10, 149, 153-157 и 376 согласно нумерации Кабат, Чотиа или нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 7, 9, 10 и 157 согласно нумерации Кабат, Чотиа или нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 10 и 157 согласно нумерации Кабат, Чотиа или нумерации AbM.

[0104] В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H3, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H3, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_H области SEQ ID NO: 112. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H3, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-113, 115, 248, 252-256 и 518-522. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H3, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110, 112, 115, 256 и 519. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H3, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 115 и 256.

[0105] В некоторых вариантах осуществления V_H область анти-BCMA антитела представляет собой определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (CDR-H1), содержащую аминокислотную последовательность $X_1X_2X_3MX_4$ (SEQ ID NO:353), где X_1 представляет собой D или S; X_2 представляет собой Y или S; X_3 представляет собой A, G, W или Y; и X_4 представляет собой H, Q или S. В некоторых вариантах осуществления в указанной CDR-H1, X_1 представляет собой D; X_2 представляет собой Y; X_3 представляет собой Y; и X_4 представляет собой S.

[0106] В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H1, имеющую аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 1-3 и 140-144 согласно нумерации Кабат. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его

антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H1, имеющую аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 12-15 и 158-160 согласно нумерации Чотиа. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H1, имеющую аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 19-22, 165-169 и 509 согласно нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, 13 или 20. В любом из таких примеров представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут содержать последовательность V_H области, выбранную из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533, где содержащуюся в ней соответствующую последовательность CDR-H1 (например, соответствующую аминокислотным остаткам H31-H35 согласно нумерации Кабат) заменяют последовательностью CDR-H1, выбранной из любой из SEQ ID NO: 1-3 и 140-144 согласно нумерации Кабат, любой из SEQ ID NO: 12-15 и 158-160 согласно нумерации Чотиа или любой из SEQ ID NO: 19-22, 165-169 и 509 согласно нумерации AbM.

[0107] В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H1, имеющую аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 1-3, 141, 143 и 144 согласно нумерации Кабат, любой из SEQ ID NO: 12-15, 158 и 160 согласно нумерации Чотиа или любой из SEQ ID NO: 19-22, 166, 168 или 169 согласно нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H1, имеющую аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 1 и 2 согласно нумерации Кабат, любой из SEQ ID NO: 12 и 13 согласно нумерации Чотиа или любой из SEQ ID NO: 19 и 20 согласно нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H1, имеющую аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2 согласно нумерации Кабат, SEQ ID NO: 13 согласно нумерации Чотиа или SEQ ID NO: 20 согласно нумерации AbM.

[0108] В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H1, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H1, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_H области SEQ ID NO: 112. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H1, содержащуюся в аминокислотной

последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-113, 115, 248, 252-256 и 518-522. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H1, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110, 112, 115, 256 и 519. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H1, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 115 и 256.

[0109] В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента представляет собой область, которая включает определяющую комплементарность область 2 тяжелой цепи (CDR-H2), содержащую аминокислотную последовательность $X_1IX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}YX_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}$ (SEQ ID NO:354), где X_1 представляет собой F, G, H, V, W или Y; X_2 представляет собой N, R, S или V; X_3 представляет собой P, Q, S, V, W или Y; X_4 представляет собой K или отсутствует; X_5 представляет собой A или отсутствует; X_6 представляет собой D, G, N, S, или Y; X_7 представляет собой G или S; X_8 представляет собой G или S; X_9 представляет собой E, G, N, T или S; X_{10} представляет собой I, K или T; X_{11} представляет собой E, G, N или Y; X_{12} представляет собой A или V; X_{13} представляет собой A, D или Q; X_{14} представляет собой K или S; X_{15} представляет собой F или V; X_{16} представляет собой K или Q; и X_{17} представляет собой E или G. В некоторых вариантах осуществления в указанной CDR-H2 X_1 представляет собой Y; X_2 представляет собой S; X_3 представляет собой S; X_4 отсутствует; X_5 отсутствует; X_6 представляет собой S; X_7 представляет собой G; X_8 представляет собой S; X_9 представляет собой T; X_{10} представляет собой I; X_{11} представляет собой Y; X_{12} представляет собой A; X_{13} представляет собой D; X_{14} представляет собой S; X_{15} представляет собой V; X_{16} представляет собой K; и X_{17} представляет собой G.

[0110] В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 4-6, 145-148 и 372-374 согласно нумерации Кабат. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 16-18, 161-164 и 514-516 согласно нумерации Чотиа. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 23-25, 170-173 и 510-512 согласно нумерации АбМ. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5 согласно нумерации Кабат. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего

фрагмента содержит CDR-H2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17 согласно нумерации Чотиа. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24 согласно нумерации AbM. В любом из таких примеров представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут содержать последовательность V_H области, выбранную из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533, где содержащуюся в ней соответствующую последовательность CDR-H2, (например, соответствующую аминокислотным остаткам H50-H65 согласно нумерации Кабат) заменяют последовательностью CDR-H2, выбранной из любой из SEQ ID NO: 4-6, 145-148 и 372-374, любой из SEQ ID NO: 16-18, 161-164 и 514-516 согласно нумерации Чотиа или любой из SEQ ID NO: 23-25, 170-173 и 510-512 согласно нумерации AbM.

[0111] В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H2, имеющую аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 4-6, 145, 147, 148 и 372 согласно нумерации Кабат, любой из SEQ ID NO: 16-18, 161, 163, 164 и 514 согласно нумерации Чотиа или любой из SEQ ID NO: 23-25, 170, 172, 173 и 510 согласно нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H2, имеющую аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 4 и 5 согласно нумерации Кабат, любой из SEQ ID NO: 16 и 17 согласно нумерации Чотиа или любой из SEQ ID NO: 23 или 24 согласно нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H2, имеющую аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 5 согласно нумерации Кабат, SEQ ID NO: 17 согласно нумерации Чотиа или SEQ ID NO: 24 согласно нумерации AbM.

[0112] В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H2, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H2, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_H области SEQ ID NO: 112. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H2, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-113, 115, 248, 252-256 и 518-522. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H2, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110,

112, 115, 256 и 519. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H2, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 115 и 256.

[0113] В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR-H1, которая представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 1-3 и 140-144 согласно нумерации Кабат; CDR-H2, которая представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 4-6, 145-148 и 372-374 согласно нумерации Кабат; и CDR-H3, которая представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 7-11, 149-157, 279-287 и 376-378 согласно нумерации Кабат. В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR-H1, которая представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 12-15 и 158-160 согласно нумерации Чотиа; CDR-H2, которая представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 16-18, 161-164 и 514-516 согласно нумерации Чотиа; и CDR-H3, которая представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 7-11, 149-157, 279-287 и 376-378 согласно нумерации Чотиа. В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR-H1, которая представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 19-22, 165-169 и 509 согласно нумерации AbM; CDR-H2, которая представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 23-25, 170-173 и 510-512 согласно нумерации AbM; и CDR-H3, которая представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 7-11, 149-157, 279-287 и 376-378 согласно нумерации AbM.

[0114] В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H1, CDR-H2 и/или CDR-H3 согласно нумерации Кабат, как показано в таблице 2 и таблице 4. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H1, CDR-H2 и/или CDR-H3 согласно нумерации Чотиа, как показано в таблице 4. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H1, CDR-H2 и/или CDR-H3 согласно нумерации AbM, как показано в таблице 4.

[0115] В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, выбранные из группы, состоящей из: CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 4 и 7, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 8,

соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 9, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 10, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 3, 6 и 11, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 140, 145 и 149, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 141, 145 и 149, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 141, 145 и 150, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 142, 146 и 151, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 152, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 143, 147 и 153, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 144, 148 и 154, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 3, 6 и 155, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 156, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 157, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 6 и 376, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 3, 372 и 376, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 3, 6 и 376, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 3, 6 и 377, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 373 и 152, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 378, соответственно; CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 374 и 9, соответственно, согласно нумерации Кабат. В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 9, соответственно, согласно нумерации Кабат. В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 13, 17 и 9, соответственно, согласно нумерации Чотиа. В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 20, 24 и 9, соответственно, согласно нумерации AbM.

[0116] Например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленные в настоящем описании, содержат V_H область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности, выбранные из: SEQ ID NO:1, 4 и 7; SEQ ID NO:2, 5 и 8; SEQ ID NO:2, 5 и 9; SEQ ID NO:2, 5 и 10; SEQ ID NO:3, 6 и 11; SEQ ID NO:140, 145 и 149; SEQ ID NO:141, 145 и 149; SEQ ID NO:141, 145 и 150; SEQ ID NO:142, 146 и 151; SEQ ID NO:2, 5 и 152; SEQ ID NO:143, 147 и 153; SEQ ID NO:144, 148 и 154; SEQ ID NO:3, 6 и 155; SEQ ID NO:2, 5 и 156; SEQ ID NO:2, 5 и 157; SEQ ID NO:2, 6 и 376; SEQ ID NO:3, 372 и 376; SEQ ID NO:3, 6 и 376; SEQ ID NO:3, 6 и 377; SEQ ID NO:2, 373 и 152; SEQ ID NO:2, 5 и 378; SEQ ID NO:2, 374 и 9, соответственно, согласно нумерации Кабат.

[0117] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленные в настоящем описании, содержат V_H область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности, выбранные из: SEQ ID NO:1, 4 и 7; SEQ ID NO:2, 5 и 8; SEQ ID NO:2, 5 и 9; SEQ ID NO:2, 5 и 10; SEQ ID NO:141, 145 и 149; SEQ ID NO:143, 147 и 153; SEQ ID NO:144, 148 и 154; SEQ ID NO:3, 6 и 155; SEQ ID NO:2, 5 и 156; SEQ ID NO:2, 5 и 157; SEQ ID NO:2, 6 и 376; SEQ ID NO:3, 372 и 376; SEQ ID NO:3, 6 и 376, соответственно, согласно нумерации Кабат. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленные в настоящем описании, содержат V_H область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности, выбранные из: SEQ ID NO:1, 4 и 7; SEQ ID NO:2, 5 и 9; SEQ ID NO:2, 5 и 10; SEQ ID NO:2, 5 и 157, соответственно, согласно нумерации Кабат. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленные в настоящем описании, содержат V_H область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности, выбранные из: SEQ ID NO: 2, 5 и 10; и SEQ ID NO: 2, 5 и 157, соответственно, согласно нумерации Кабат.

[0118] В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO:110-115, 247-256, 518-531 и 533. В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области SEQ ID NO: 112. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-113, 115, 248, 252-256 и 518-522. В

некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110, 112, 115, 256 и 519. В некоторых вариантах осуществления V_H область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 115 и 256.

[0119] В некоторых вариантах осуществления антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, представленных в настоящем описании, V_H область содержит любую из представленных CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, и содержит каркасную область 1 (FR1), FR2 FR3 и/или FR4, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности, соответственно, с FR1, FR2, FR3 и/или FR4, содержащейся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533. Например, анти-BCMA антитело или его антигенсвязывающий фрагмент может содержать CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, соответственно, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533, и каркасную область (например, FR1, FR2, FR3 и/или FR4), которая содержит по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% идентичности последовательности с каркасной областью (например, FR1, FR2, FR3 и/или FR4), содержащейся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533. В некоторых вариантах осуществления V_H область содержит FR1, FR2, FR3 и/или FR4, выбранные из FR1, содержащей аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 59-63, 195-203 и 434-439; FR2, содержащей аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 64-66 и 204-209; FR3, содержащей аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 67-69, 210-216, 441 и 443; и/или FR4, содержащей аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 70-71, 217-220, 444 и 445. В некоторых вариантах осуществления V_H область содержит FR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, FR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65, FR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69, и/или FR4, содержащую аминокислоту SEQ ID NO: 70.

[0120] В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H область, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533. В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H область, содержащую аминокислотную

последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 110-113, 115, 248, 252-256 и 518-522. В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H область, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 110, 112, 115, 256 и 519. В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H область, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 115 и 256.

[0121] Также предоставлены антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, имеющие последовательности, идентичные на по меньшей мере или на примерно по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% таким последовательностям. Например, предоставлено антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащие V_H область, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533.

[0122] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой однодоменное антитело (sdAb), содержащее только последовательность V_H области или ее достаточную антигенсвязывающую часть, такую как любая из описанных выше последовательностей V_H (например, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 и/или CDR-H4).

[0123] В некоторых вариантах осуществления антитело, представленное в настоящем описании (например, анти-BCMA антитело) или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие V_H область, дополнительно содержат легкую цепь или ее достаточную антигенсвязывающую часть. Например, в некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H область и V_L область или достаточные антигенсвязывающие части V_H области и V_L области. В таких вариантах осуществления последовательность V_H области может быть любой из описанной выше последовательностей V_H . В некоторых таких вариантах осуществления антитело представляет собой антигенсвязывающий фрагмент, такой как Fab или scFv. В некоторых таких вариантах осуществления антитело представляет собой полноразмерное антитело, которое также содержит константную область.

[0124] В некоторых вариантах осуществления антитело, например его антигенсвязывающий фрагмент, имеет переменную область легкой цепи (V_L), имеющую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557, или аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557.

[0125] В некоторых вариантах осуществления V_L область антитела, представленного в настоящем описании (например, анти-BCMA антитела) или его антигенсвязывающего фрагмента, содержит определяющую комплементарность область 3

легкой цепи (CDR-L3), содержащую аминокислоту последовательность $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$ (SEQ ID NO: 358), где X_1 представляет собой A, C, G, H, I, Q или S; X_2 представляет собой A, Q, S или V; X_3 представляет собой S, W или Y; X_4 представляет собой D, F, G, H или Y; X_5 представляет собой D, G, M, R, S или T; X_6 представляет собой A, G, H, L, R, S, T или Y; X_7 представляет собой L, P, R, S или отсутствует; X_8 представляет собой D, G, N, R, S, T или отсутствует; X_9 представляет собой A, G, H, L, P или отсутствует; X_{10} представляет собой F, S или отсутствует; X_{11} представляет собой L, P, W или Y; и X_{12} представляет собой S, T или V. В некоторых вариантах осуществления в указанной CDR-L3, X_1 представляет собой H; X_2 представляет собой V; X_3 представляет собой W; X_4 представляет собой D; X_5 представляет собой R; X_6 представляет собой S; X_7 представляет собой R; X_8 представляет собой D; X_9 представляет собой H; X_{10} отсутствует; X_{11} представляет собой Y; и X_{12} представляет собой V.

[0126] В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 47-58, 184-194, 415-427 и 429-433 согласно нумерации Кабат, нумерации Чотиа или нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR-H3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55 согласно нумерации Кабат, нумерации Чотиа или нумерации AbM. В любом из таких примеров представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут содержать последовательность V_L области, выбранную из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557, где содержащаяся в ней соответствующую последовательность CDR-L3 (например, соответствующую аминокислотным остаткам L89-L97 согласно нумерации Кабат) заменяют последовательностью CDR-L3, выбранной из любой из SEQ ID NO: 47-58, 184-194, 415-427 и 429-433 согласно нумерации Кабат, нумерации Чотиа или нумерации AbM.

[0127] В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 47-49, 51, 52, 55, 56, 185, 189-194, 415-418 и 421, согласно нумерации Кабат, нумерации Чотиа или нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 47, 51, 55, 194, 416 и 421, согласно нумерации Кабат, нумерации Чотиа или нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 194 и 421, согласно нумерации Кабат, нумерации Чотиа или нумерации AbM.

[0128] В некоторых вариантах осуществления V_L область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-L3, содержащуюся в

аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557. В некоторых вариантах осуществления V_L область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-L3, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_L области SEQ ID NO: 124. В некоторых вариантах осуществления V_L область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-L3, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 и 534-538. В некоторых вариантах осуществления V_L область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-L3, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116, 120, 124, 267, 535 и 536. В некоторых вариантах осуществления V_L область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-L3, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 267 и 536.

[0129] В некоторых вариантах осуществления V_L область антитела, представленного в настоящем описании (например, анти-BCMA антитела) или его антигенсвязывающего фрагмента, представляет собой область, которая включает определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (CDR-L1), содержащую аминокислотную последовательность: $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}$ (SEQ ID NO:356), где X_1 представляет собой G, K, R, S или T; X_2 представляет собой A, G или S; X_3 представляет собой G, N, S или T; X_4 представляет собой G, K, N, Q, R или S; X_5 представляет собой S или отсутствует; X_6 представляет собой D, N, V или отсутствует; X_7 представляет собой L, V или отсутствует; X_8 представляет собой H, S, Y или отсутствует; X_9 представляет собой S, T или отсутствует; X_{10} представляет собой S или отсутствует; X_{11} представляет собой D, G, I, N, S или отсутствует; X_{12} представляет собой D, E, G, K, I, N или отсутствует; X_{13} представляет собой F, G, K, N, R, S, Y или отсутствует; X_{14} представляет собой D, K, N, T или отсутствует; X_{15} представляет собой A, D, G, L, N, S, T или Y; X_{16} представляет собой L или V; X_{17} представляет собой A, H, N, Q или S. В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой G; X_2 представляет собой A; X_3 представляет собой N; X_4 представляет собой N; X_5 отсутствует; X_6 отсутствует; X_7 отсутствует; X_8 отсутствует; X_9 отсутствует; X_{10} отсутствует; X_{11} представляет собой I; X_{12} представляет собой G; X_{13} представляет собой S; X_{14} представляет собой K; X_{15} представляет собой S; X_{16} представляет собой V; X_{17} представляет собой H.

[0130] В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 26-36, 174-178, 380-392 и 394-398 согласно нумерации Кабат, нумерации Чотиа или нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR-L1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33 согласно нумерации Кабат, нумерации Чотиа или нумерации AbM. В любом из таких

примеров представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут содержать последовательность V_L области, выбранную из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557, где содержащуюся в ней соответствующую последовательность CDR-L1 (например, соответствующую аминокислотным остаткам L24-L34 согласно нумерации Кабат) заменяют последовательностью CDR-L1, выбранной из любой из SEQ ID NO: 26-36, 174-178, 380-392 и 394-398 согласно нумерации Кабат, нумерации Чотиа или нумерации AbM.

[0131] В некоторых вариантах осуществления V_L область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат CDR-L1, имеющую аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 26-28, 30, 31, 33, 34, 174, 176-178 и 380-382, согласно нумерации Кабат, нумерации Чотиа или нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления V_L область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-L1, имеющую аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 26, 30, 33, 178 и 380 согласно нумерации Кабат, нумерации Чотиа или нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления V_L область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-L1, имеющую аминокислотную последовательность, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 33 и 178 согласно нумерации Кабат, нумерации Чотиа или нумерации AbM.

[0132] В некоторых вариантах осуществления V_L область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-L1, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557. В некоторых вариантах осуществления V_L область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-L1, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_L области SEQ ID NO: 124. В некоторых вариантах осуществления V_L область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-L1, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 и 534-538, согласно нумерации Кабат, нумерации Чотиа или нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления V_L область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-L1, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116, 120, 124, 267, 535 и 536 согласно нумерации Кабат, нумерации Чотиа или нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления V_L область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-L1, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 267 и 536, согласно нумерации Кабат, нумерации Чотиа или нумерации AbM.

[0133] В некоторых вариантах осуществления V_L область антитела,

представленного в настоящем описании (например, анти-BCMA антитела) или его антигенсвязывающего фрагмента, представляет собой область, которая включает определяющую комплементарность область 2 легкой цепи (CDR-L2), которая содержит аминокислотную последовательность $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$ (SEQ ID NO: 357), где X_1 представляет собой A, D, E, N, S, V или W; X_2 представляет собой A, D, N, S или V; X_3 представляет собой A, D, H, I, N или S; X_4 представляет собой D, K, N, Q, R или T; X_5 представляет собой L, R или V; X_6 представляет собой A, E, P или Q; и X_7 представляет собой A, D, S или T. В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой D; X_2 представляет собой D; X_3 представляет собой D; X_4 представляет собой D; X_5 представляет собой R; X_6 представляет собой P; и X_7 представляет собой S.

[0134] В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 37-46, 179-183, 399-409 и 411-414 согласно нумерации Кабат, нумерации Чотиа или нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR-L2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43 согласно нумерации Кабат, нумерации Чотиа или нумерации AbM. В любом из таких примеров представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут содержать последовательность V_L области, выбранную из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557, где содержащуюся в ней соответствующую последовательность CDR-H557 (например, соответствующую аминокислотным остаткам L50-L56 согласно нумерации Кабат) заменяют последовательностью CDR-L2, выбранной из любой из SEQ ID NO: 37-46, 179-183, 399-409 и 411-414 согласно нумерации Кабат, нумерации Чотиа или нумерации AbM.

[0135] В некоторых вариантах осуществления V_L область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-L2, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 37-39, 41, 43, 44, 179, 181-183 и 399-401, согласно нумерации Кабат, нумерации Чотиа или нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления V_L область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-L2, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 37, 39, 43, 183 и 400 согласно нумерации Кабат, нумерации Чотиа или нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления V_L область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-L2, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 43 и 183, согласно нумерации Кабат, нумерации Чотиа или нумерации AbM.

[0136] В некоторых вариантах осуществления V_L область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-L2, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557. В некоторых вариантах осуществления V_L область

представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-L2, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_L области SEQ ID NO: 124. В некоторых вариантах осуществления V_L область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-L2, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 16-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 и 534-538. В некоторых вариантах осуществления V_L область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-L2, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116, 120, 124, 267, 535 и 536. В некоторых вариантах осуществления V_L область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-L2, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 267 и 536.

[0137] В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR-L1, которая представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 26-36, 174-178, 380-392 и 394-398 согласно нумерации Кабат, нумерации Чотиа или нумерации AbM; CDR-L2, которая представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 37-46, 179-183, 399-409 и 411-414 согласно нумерации Кабат, нумерации Чотиа или нумерации AbM; и CDR-L3, которая представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 47-58, 184-194, 415-427 и 429-433 согласно нумерации Кабат, нумерации Чотиа или нумерации AbM.

[0138] В некоторых вариантах осуществления V_L область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-L1, CDR-L2 и/или CDR-L3 согласно нумерации Кабат, как показано в таблице 2 и таблице 4. В некоторых вариантах осуществления V_L область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-L1, CDR-L2 и/или CDR-L3 согласно нумерации Чотиа, как показано в таблице 4. В некоторых вариантах осуществления V_L область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-L1, CDR-L2 и/или CDR-L3 согласно нумерации AbM, как показано в таблице 4.

[0139] В некоторых вариантах осуществления представленного в настоящем описании антитела или его антигенсвязывающего фрагмента V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, выбранные из: CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 26, 37 и 47, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 27, 38 и 48, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 28, 39 и 49, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 29, 40 и 50, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 30, 39 и 51, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3,

соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 386, 404 и 420, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 387, 405 и 422, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 388, 406 и 423, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 388, 407 и 424, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 389, 408 и 425, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 390, 183 и 193, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 391, 409 и 426, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 392, 40 и 427, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 394, 39 и 429, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 395, 411 и 430, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 396, 412 и 431, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 396, 412 и 58, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 397, 413 и 432, соответственно; CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 398, 414 и 433, соответственно. В некоторых вариантах осуществления представленного в настоящем описании антигена или его антигенсвязывающего фрагмента V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 33, 43 и 55.

[0140] Например, представленное в настоящем описании антигенсвязывающий фрагмент содержат V_L область, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности, выбранные из: SEQ ID NO:26, 37 и 47; SEQ ID NO:27, 38 и 48; SEQ ID NO:28, 39 и 49; SEQ ID NO:29, 40 и 50; SEQ ID NO:30, 39 и 51; SEQ ID NO:31, 41 и 52; SEQ ID NO:32, 42 и 53; SEQ ID NO:30, 39 и 54; SEQ ID NO:33, 43 и 55; SEQ ID NO:34, 44 и 56; SEQ ID NO:35, 45 и 57; SEQ ID NO:36, 46 и 58; SEQ ID NO:174, 179 и 184; SEQ ID NO:174, 179 и 185; SEQ ID NO:174, 179 и 186; SEQ ID NO:174, 179 и 187; SEQ ID NO:175, 180 и 188; SEQ ID NO:174, 179 и 189; SEQ ID NO:176, 181 и 190; SEQ ID NO:177, 182 и 191; SEQ ID NO:174, 179 и 192; SEQ ID NO:178, 183 и 193; SEQ ID NO:178, 183 и 194; SEQ ID NO:30, 399 и 415; SEQ ID NO:380, 400 и 416; SEQ ID NO:33, 43 и 421; SEQ ID NO:381, 401 и 417; SEQ ID NO:382, 402 и 418; SEQ ID NO:383, 403 и 419; SEQ ID NO:384, 39 и 54; SEQ ID NO:385, 180 и 58; SEQ ID NO:175, 180 и 188; SEQ ID NO:386, 404 и 420; SEQ ID NO:387, 405 и 422; SEQ ID NO:388, 406 и 423; SEQ ID NO:388, 407 и 424; SEQ ID NO:389, 408 и 425; SEQ ID NO:390, 183 и 193; SEQ ID NO:391, 409 и 426; SEQ ID NO:392, 40 и 427; SEQ ID NO:394, 39 и 429; SEQ

ID NO:395, 411 и 430; SEQ ID NO:396, 412 и 431; SEQ ID NO:396, 412 и 58; SEQ ID NO:397, 413 и 432; SEQ ID NO:398, 414 и 433, соответственно.

[0141] В некоторых вариантах осуществления представленное в настоящем описании антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат V_L область, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности, выбранные из: SEQ ID NO:26, 37 и 47; SEQ ID NO:27, 38 и 48; SEQ ID NO:28, 39 и 49; SEQ ID NO:30, 39 и 51; SEQ ID NO:31, 41 и 52; SEQ ID NO:33, 43 и 55; SEQ ID NO:34, 44 и 56; SEQ ID NO:174, 179 и 185; SEQ ID NO:174, 179 и 189; SEQ ID NO:176, 181 и 190; SEQ ID NO:177, 182 и 191; SEQ ID NO:174, 179 и 192; SEQ ID NO:178, 183 и 193; SEQ ID NO:178, 183 и 194; SEQ ID NO:30, 399 и 415; SEQ ID NO:380, 400 и 416; SEQ ID NO:33, 43 и 421; SEQ ID NO:381, 401 и 417; SEQ ID NO:382, 402 и 418, соответственно, согласно нумерации Кабат, нумерации Чотиа и нумерации AbM.

[0142] В некоторых вариантах осуществления представленное в настоящем описании антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат V_L область, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности, выбранные из: SEQ ID NO:26, 37 и 47; SEQ ID NO:30, 39 и 51; SEQ ID NO:33, 43 и 55; SEQ ID NO:178, 183 и 194; SEQ ID NO:380, 400 и 416; SEQ ID NO:33, 43 и 421, соответственно, согласно нумерации Кабат, нумерации Чотиа и нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления представленное в настоящем описании антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат V_L область, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности, выбранные из: SEQ ID NO: 178, 183 и 194; и SEQ ID NO: 33, 43 и 421, соответственно, согласно нумерации Кабат, нумерации Чотии или нумерации AbM.

[0143] В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557. В некоторых вариантах осуществления представленное антитело содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из SEQ ID NO: 124. В некоторых вариантах осуществления V_L область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 и 534-538. В некоторых вариантах осуществления V_L область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116, 120, 124, 267, 535 и 536. В некоторых вариантах осуществления V_L область представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 267 и 536.

[0144] В некоторых вариантах осуществления представленного в настоящем описании антитела или его антигенсвязывающего фрагмента V_L область содержит любую из описанных CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 и содержит каркасную область 1 (FR1), FR2 FR3 и/или FR4, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности, соответственно, с FR1, FR2, FR3 и/или FR4, содержащейся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557. Например, анти-BCMA антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут содержать CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557, и каркасную область (например, FR1, FR2, FR3 и/или FR4), имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% идентичности последовательности с каркасной областью (например, FR1, FR2, FR3 и/или FR4), содержащейся в аминокислотной последовательности V_L области выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557. В некоторых вариантах осуществления V_L область содержит FR1, FR2, FR3 и/или FR4, выбранные из FR1, содержащей аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 72-82, 221-227, 446-459 и 461-466; FR2, содержащей аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 83-92, 228-232, 467-477 и 479-482; FR3, содержащей аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 93-101, 233-242, 483-495 и 497-501; и/или FR4, содержащей аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 102-109, 243-246, 502-506 и 508. В некоторых вариантах осуществления V_L область содержит FR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79, FR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89, FR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98, и/или FR4, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108.

[0145] В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат V_L область, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557. В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат V_L область, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124. В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат V_L область, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 и 534-538. В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат V_L область, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 116, 120, 124, 267, 535 и 536. В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат V_L область, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 267 и 536.

[0146] Также предоставлены антитела, имеющие последовательности, идентичные на по меньшей мере или примерно по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% таким последовательностям.

[0147] В некоторых вариантах осуществления V_H область антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533, и V_L область антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557. В некоторых вариантах осуществления V_H область антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 110-113, 115, 248, 252-256 и 518-522, и V_L область антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 и 534-538. В некоторых вариантах осуществления V_H область антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 110, 112, 115, 256 и 519, и V_L область антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 116, 120, 124, 267, 535 и 536. В некоторых вариантах осуществления V_H область антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 115 и 256, и V_L область антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 267 и 536.

[0148] Также представлены антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, имеющие последовательности, идентичные на по меньшей мере или примерно по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% таким последовательностям. Например, настоящее изобретение относится к антителу или антигенсвязывающему фрагменту, которые содержат V_L область, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557, и/или содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит V_L область, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557, и V_H область, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533.

[0149] В некоторых вариантах осуществления V_H область антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, соответственно,

содержащие аминокислотные последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащийся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533; и V_L область антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557.

[0150] В некоторых вариантах осуществления V_H область антитела или фрагмента содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащийся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533, и V_L область антитела или фрагмента содержит CDR-L1, CDR-L2 CDR-L3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557. В некоторых вариантах осуществления V_H область антитела или фрагмента содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-113, 115, 248, 252-256 и 518-522, и V_L область антитела или фрагмента содержит CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 и 534-538. В некоторых вариантах осуществления V_H область антитела или фрагмента содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110, 112, 115, 256 и 519, и V_L область антитела или фрагмента содержит CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116, 120, 124, 267, 535 и 536. В некоторых вариантах осуществления V_H область антитела или фрагмента содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 115 и 256, и V_L область антитела или фрагмента содержит CDR-L1, CDR-L2 CDR-L3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 267 и 536.

[0151] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H , имеющую по меньшей мере 90% идентичности

последовательности с последовательностью V_H , выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533; и V_L , имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с последовательностью V_L , выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557.

[0152] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H , имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с последовательностью V_H , выбранной из любой из SEQ ID NO: 110, 256 и 519; и V_L , имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с последовательностью V_L , выбранной из любой из SEQ ID NO: 47, 51, 194 и 416. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит V_H , имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с последовательностью V_H SEQ ID NO: 115; и V_L , имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с последовательностью V_L SEQ ID NO: 536.

[0153] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит V_H , содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, где CDR-H1 содержит последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 1-3 и 140-144; CDR-H2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 4-6, 145-148 и 372-374; и CDR-H3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 7-11, 149-157, 279-287 и 376-378; и V_L , содержащую CDR-L1, CDR-L2, и CDR-L3, где CDR-L1 содержит последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 26-36, 174-178, 380-392 и 394-398; CDR-L2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 37-46, 179-183, 399-409 и 411-414; CDR-L3 содержит последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 47-58, 184-194, 415-427 и 429-433.

[0154] В некоторых вариантах осуществления CDR-H1 содержит последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 1 и 2; CDR-H2 содержит последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 4 и 5; и CDR-H3 содержит последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 7 и 157; и CDR-L1 содержит последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 26, 30, 178 и 380; CDR-L2 содержит последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 37, 39, 183 или 400; и CDR-L3 содержит последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 47, 51, 194 и 416. В некоторых вариантах осуществления CDR-H1 содержит последовательность SEQ ID NO: 2; CDR-H2 содержит последовательность SEQ ID NO: 5; и CDR-H3 содержит последовательность SEQ ID NO: 10; и CDR-L1 содержит последовательность SEQ ID NO: 33; CDR-L2 содержит последовательность SEQ ID NO: 43; и CDR-L3 содержит последовательность SEQ ID NO: 421.

[0155] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит V_H и V_L , где V_H содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие SEQ ID NO: 1, 4, и 7, соответственно, и V_L содержит CDR-L1, CDR-

10, соответственно, и V_L содержит CDR-L1, CDR-L2, и CDR-L3, содержащие SEQ ID NO: 33, 43 и 421, соответственно.

[0157] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, соответственно, содержащие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности V_H , выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533; и/или CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержащие последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности V_L , выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557.

[0158] В некоторых вариантах осуществления CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, соответственно, содержат последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности V_H , выбранной из любой из SEQ ID NO: 110, 256 и 519; и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержат последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности V_L , выбранной из любой из SEQ ID NO: 116, 120, 267 и 535.

[0159] В некоторых вариантах осуществления CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, соответственно, содержат последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в SEQ ID NO: 115; и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержат последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в SEQ ID NO: 536.

[0160] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H и V_L , где: V_H представляет собой или содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в SEQ ID NO: 110, и V_L представляет собой или содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в SEQ ID NO: 116; V_H представляет собой или содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в SEQ ID NO: 111, и V_L представляет собой или содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в SEQ ID NO: 117; V_H представляет собой или содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в SEQ ID NO: 110, и V_L представляет собой или содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в SEQ ID NO: 118; V_H представляет собой или содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в SEQ ID NO: 110, и V_L представляет собой или содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в SEQ ID NO: 119; V_H представляет собой или содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в SEQ ID NO: 110, и V_L представляет собой или содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в SEQ ID NO: 120; V_H представляет собой или содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в SEQ ID NO: 110, и V_L представляет собой или содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в SEQ ID NO: 121; V_H представляет собой или содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в SEQ ID NO: 110, и V_L представляет собой или содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в SEQ ID NO: 122; V_H представляет собой или содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в SEQ ID NO: 110, и V_L представляет собой или содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в SEQ ID NO: 123; V_H представляет собой или содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в SEQ ID NO: 112, и V_L представляет собой или содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в SEQ ID NO: 124; V_H представляет собой или содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в SEQ ID NO: 113, и V_L представляет собой или

фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 528 и 546, соответственно; V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 522 и 547, соответственно; V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 256 и 548, соответственно; V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 530 и 549, соответственно; V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 531 и 550, соответственно; V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 519 и 552, соответственно; V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 110 и 553, соответственно; V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 110 и 118, соответственно; V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 533 и 554, соответственно; V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 115 и 555, соответственно; V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 524 и 556, соответственно; области V_H и V_L антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 519 и 557, соответственно, или любого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые имеют по меньшей мере 90% идентичности последовательности с любой из указанных выше V_H и V_L , например, по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H и V_L области, содержащие последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 110 и 116, соответственно; V_H и V_L области, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 110 и 120, соответственно; V_H и V_L области, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 256 и 267, соответственно; или V_H и V_L области, содержащие последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 519 и 535, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H и V_L области, содержащие последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 115 и 536, соответственно.

[0162] Например, V_H и V_L области представленного в настоящем описании антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности, выбранные из: SEQ ID NO:110 и 116; SEQ ID NO:111 и 117; SEQ ID NO:110 и 118; SEQ ID NO:110 и 119; SEQ ID NO:110 и 120; SEQ ID NO:110 и 121; SEQ ID

NO:110 и 122; SEQ ID NO:110 и 123; SEQ ID NO:112 и 124; SEQ ID NO:113 и 125; SEQ ID NO:114 и 126; SEQ ID NO:115 и 127; SEQ ID NO:247 и 257; SEQ ID NO:248 и 258; SEQ ID NO:249 и 259; SEQ ID NO:250 и 260; SEQ ID NO:251 и 261; SEQ ID NO:252 и 262; SEQ ID NO:253 и 263; SEQ ID NO:254 и 264; SEQ ID NO:255 и 265; SEQ ID NO:256 и 266; SEQ ID NO:256 и 267; SEQ ID NO:518 и 534; SEQ ID NO:519 и 535; SEQ ID NO:115 и 536; SEQ ID NO:520 и 264; SEQ ID NO:521 и 537; SEQ ID NO:522 и 538; SEQ ID NO:523 и 539; SEQ ID NO:519 и 540; SEQ ID NO:524 и 541; SEQ ID NO:525 и 261; SEQ ID NO:526 и 542; SEQ ID NO:527 и 543; SEQ ID NO:528 и 544; SEQ ID NO:529 и 545; SEQ ID NO:528 и 546; SEQ ID NO:522 и 547; SEQ ID NO:256 и 548; SEQ ID NO:530 и 549; SEQ ID NO:531 и 550; SEQ ID NO:519 и 552; SEQ ID NO:110 и 553; SEQ ID NO:110 и 118; SEQ ID NO:533 и 554; SEQ ID NO:115 и 555; SEQ ID NO:524 и 556; SEQ ID NO:519 и 557, соответственно.

[0163] В некоторых вариантах V_H и V_L области представленного в настоящем описании антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности, выбранные из: SEQ ID NO:110 и 116; SEQ ID NO:111 и 117; SEQ ID NO:110 и 118; SEQ ID NO:110 и 120; SEQ ID NO:110 и 121; SEQ ID NO:112 и 124; SEQ ID NO:113 и 125; SEQ ID NO:248 и 258; SEQ ID NO:252 и 262; SEQ ID NO:253 и 263; SEQ ID NO:254 и 264; SEQ ID NO:255 и 265; SEQ ID NO:256 и 266; SEQ ID NO:256 и 267; SEQ ID NO:518 и 534; SEQ ID NO:519 и 535; SEQ ID NO:115 и 536; SEQ ID NO:520 и 264; SEQ ID NO:521 и 537; и SEQ ID NO:522 и 538, соответственно. В некоторых вариантах осуществления V_H и V_L области представленного в настоящем описании антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности, выбранные из: SEQ ID NO:110 и 116; SEQ ID NO:110 и 120; SEQ ID NO:112 и 124; SEQ ID NO:256 и 267; SEQ ID NO:519 и 535; и SEQ ID NO:115 и 536, соответственно. В некоторых вариантах осуществления V_H и V_L области представленного в настоящем описании антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности, выбранные из: SEQ ID NO: 256 и 267; и SEQ ID NO: 115 и 536, соответственно.

[0164] В некоторых вариантах осуществления V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат последовательности SEQ ID NO: 110 и 116, соответственно; V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат последовательности SEQ ID NO: 110 и 120, соответственно; V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат последовательности SEQ ID NO: 256 и 267, соответственно; V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат последовательности SEQ ID NO: 519 и 535, соответственно. В некоторых вариантах осуществления V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат последовательности SEQ ID NO: 115 и 536, соответственно.

[0165] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат одну или более вариабельных областей тяжелой цепи (V_H) и одну или более вариабельных областей легких цепей (V_L) в любом порядке или ориентации. В

некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H область и V_L область, и V_H область является амино-концевой по отношению к области V_L . В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H область и V_L область, и V_H область является карбокси-концевой по отношению к V_L области. В некоторых вариантах осуществления V_H область(и) и V_L область(и) связаны непосредственно или опосредованно, необязательно через линкер.

[0166] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, например scFv, могут включать V_H область или ее часть, за которой следует линкер, за которым следует V_L область или ее часть. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, например scFv, могут включать V_L область или ее часть, за которой следует линкер, за которым следует V_H область или ее часть.

[0167] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой одноцепочечный фрагмент антитела, такой как одноцепочечный переменный фрагмент (scFv) или диатело, или однодоменное антитело (sdAb). В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой однодоменное антитело, содержащее только V_H область. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляют собой scFv, содержащий переменную область тяжелой цепи (V_H) и переменную область легкой цепи (V_L). В некоторых вариантах осуществления одноцепочечный фрагмент антитела (например, scFv) включает один или более линкеров, соединяющих два домена или области антитела, такие как переменную область тяжелой цепи (V_H) и переменную область легкой цепи (V_L). Линкер обычно представляет собой пептидный линкер, например, гибкий и/или растворимый пептидный линкер. Среди линкеров имеются линкеры, богатые глицином и серином и/или, в некоторых случаях, треонином. В некоторых вариантах осуществления линкеры дополнительно включают заряженные остатки, такие как лизин и/или глутамат, которые могут улучшать растворимость. В некоторых вариантах осуществления линкеры дополнительно включают один или более пролинов.

[0168] Соответственно, представленные анти-BCMA антитела включают одноцепочечные фрагменты антител, такие как scFv и диатела, в частности одноцепочечные фрагменты человеческих антител, обычно содержащие линкер(ы), соединяющий два домена или области антитела, такие как V_H и V_L области. Линкер обычно представляет собой пептидный линкер, например гибкий и/или растворимый пептидный линкер, такой как линкер, богатый глицином и серином.

[0169] В некоторых аспектах линкеры, богатые глицином и серином (и/или треонином), включают, по меньшей мере, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% таких аминокислот. В некоторых вариантах осуществления они включают, по меньшей мере, примерно 50%, 55%, 60%, 70% или 75% глицина, серина и/или треонина. В некоторых вариантах осуществления линкер состоит, по существу,

полностью из глицина, серина и/или треонина. Линкеры обычно имеют длину от примерно 5 до примерно 50 аминокислот, обычно от или примерно 10 до или примерно 30, например 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30, и в некоторых примерах длиной от 10 до 25 аминокислот. Примеры линкеров включают линкеры, имеющие различное количество повторов последовательности GGGGS (4GS; SEQ ID NO: 359) или GGGS (3GS; SEQ ID NO: 360), например от 2, 3, 4 и 5 повторов такой последовательности. Типичные линкеры включают линкеры, которые имеют или состоят из последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 361 (GGGSGGGSGGGGS). Примеры линкеров дополнительно включают линкеры, которые имеют или состоят из последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 362 (GSTSGSGKPGSGEGSTKG).

[0170] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления представленные варианты осуществления включают одноцепочечные фрагменты антител, например scFv, содержащие один или более из вышеупомянутых линкеров, таких как линкеры, богатые глицином/серином, включая линкеры, имеющие повторы GGGS или GGGGS, такие как линкер, приведенный в SEQ ID NO: 361. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет аминокислотную последовательность, содержащую последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 361.

[0171] В некоторых аспектах представленный в настоящем описании scFv содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 128-139, 268-278, 558-576 и 578-583, или имеет аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, выбранной из любой из SEQ ID NO: 128-139, 268-278, 558-576 и 578-583.

[0172] Например, scFv, представленный в настоящем описании, содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 578, 579, 580, 581, 582 и 583, или имеет аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, выбранной из любой из SEQ ID NO: 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 578, 579, 580, 581, 582 и 583.

[0173] В некоторых вариантах осуществления scFv, представленный в настоящем описании, содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 128, 129, 130, 132, 133, 136, 137, 269, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 558, 559, 560, 561, 562 и 563, или имеет аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, выбранной из любой из SEQ ID NO: 128, 129, 130, 132, 133, 136, 137, 269, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 558, 559,

560, 561, 562 и 563. В некоторых вариантах осуществления scFv, представленный в настоящем описании, содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 128, 132, 136, 278, 559 и 560, или имеет аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, выбранной из любой из SEQ ID NO: 128, 132, 136, 278, 559 и 560. В некоторых вариантах осуществления scFv, представленный в настоящем описании, содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 278 и 560, или имеет аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, выбранной из любой из SEQ ID NO: 278 и 560. В некоторых вариантах осуществления scFv содержит последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 128, 132, 278 и 502, или последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с последовательностью, выбранной из любой из SEQ ID NO: 128, 132, 278 и 502. В некоторых вариантах осуществления scFv содержит последовательность SEQ ID NO: 560 или последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 560.

[0174] В таблице 2 представлены SEQ ID NO: представленных в настоящем описании примеров антител или антигенсвязывающих фрагментов и их областей или доменов. В некоторых вариантах осуществления ВСМА-связывающее антитело или его фрагмент содержат V_H область, которая содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, и V_L область, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, приведенные в SEQ ID NO:, каждая из которых представлена ниже в отдельной строке таблицы 2 (согласно нумерации Кабат). В некоторых вариантах осуществления ВСМА-связывающее антитело или его фрагмент содержат последовательность V_H области и последовательность V_L области, приведенные в SEQ ID NO:, каждая из которых представлена ниже в отдельной строке таблицы 2, или антитело, содержат аминокислотные последовательности V_H и V_L областей, которые имеют по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с последовательностью V_H области и последовательностью V_L области, которые приведены в SEQ ID NO:, каждая из которых представлена ниже в отдельной строке таблицы 2. В некоторых вариантах осуществления ВСМА-связывающее антитело или его фрагмент содержат последовательность V_H области и последовательность V_L области, приведенные в SEQ ID NO:, каждая из которых представлена ниже в отдельной строке таблицы 2. В некоторых вариантах осуществления ВСМА-связывающее антитело или его фрагмент содержат последовательность scFv, приведенную в SEQ ID NO:, которая представлена в таблице 2, или антитело, содержащее аминокислотную последовательность scFv, которая имеет по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с

последовательностью scFv, приведенной в SEQ ID NO.; представленной ниже в отдельной строке таблицы 2.

Таблица 2. Идентификатор последовательности (SEQ ID NO) для иллюстративных антител или доменов									
Антиген-связывающий домен	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	V_H	V_L	scFv
BCMA-1	1	4	7	26	37	47	110	116	128
BCMA-2	2	5	8	27	38	48	111	117	129
BCMA-3	1	4	7	28	39	49	110	118	130
BCMA-4	1	4	7	29	40	50	110	119	131
BCMA-5	1	4	7	30	39	51	110	120	132
BCMA-6	1	4	7	31	41	52	110	121	133
BCMA-7	1	4	7	32	42	53	110	122	134
BCMA-8	1	4	7	30	39	54	110	123	135
BCMA-9	2	5	9	33	43	55	112	124	136
BCMA-10	2	5	10	34	44	56	113	125	137
BCMA-11	3	6	11	35	45	57	114	126	138
BCMA-12	2	5	10	36	46	58	115	127	139
BCMA-13	140	145	149	174	179	184	247	257	268
BCMA-14	141	145	149	174	179	185	248	258	269
BCMA-15	141	145	150	174	179	186	249	259	270
BCMA-16	142	146	151	174	179	187	250	260	271
BCMA-17	2	5	152	175	180	188	251	261	272
BCMA-18	143	147	153	174	179	189	252	262	273
BCMA-19	144	148	154	176	181	190	253	263	274
BCMA-20	3	6	155	177	182	191	254	264	275
BCMA-21	2	5	156	174	179	192	255	265	276
BCMA-22	2	5	157	178	183	193	256	266	277
BCMA-23	2	5	157	178	183	194	256	267	278
BCMA-24	2	6	376	30	399	415	518	534	558
BCMA-25	1	4	7	380	400	416	519	535	559
BCMA-26	2	5	10	33	43	421	115	536	560
BCMA-27	3	6	155	177	182	191	520	264	561
BCMA-28	3	372	376	381	401	417	521	537	562
BCMA-29	3	6	376	382	402	418	522	538	563
BCMA-30	3	6	377	383	403	419	523	539	564
BCMA-31	1	4	7	384	39	54	519	540	565
BCMA-32	2	5	10	385	180	58	524	541	566
BCMA-33	2	373	152	175	180	188	525	261	567
BCMA-34	3	6	11	386	404	420	526	542	568
BCMA-35	2	5	378	33	43	421	527	543	569
BCMA-36	2	5	9	387	405	422	528	544	570
BCMA-37	2	5	9	388	406	423	529	545	571
BCMA-38	2	5	9	388	407	424	528	546	572
BCMA-39	3	6	376	389	408	425	522	547	573
BCMA-40	2	5	157	390	183	193	256	548	574
BCMA-41	2	374	9	391	409	426	530	549	575
BCMA-42	1	4	7	392	40	427	531	550	576
BCMA-44	1	4	7	394	39	429	519	552	578

Таблица 2. Идентификатор последовательности (SEQ ID NO) для иллюстративных антител или доменов									
Антиген-связывающий домен	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	V_H	V_L	scFv
BCMA-45	1	4	7	395	411	430	110	553	579
BCMA-46	1	4	7	28	39	49	110	118	130
BCMA-47	2	5	10	396	412	431	533	554	580
BCMA-48	2	5	10	396	412	58	115	555	581
BCMA-49	2	5	10	397	413	432	524	556	582
BCMA-51	1	4	7	398	414	433	519	557	583
BCMA-52	496	507	513	517	532	551	577	587	442
BCMA-55	588	589	590	591	592	593	594	595	478
BCMA-C1, V _H -V _L	288	290	292	302	304	306	324	326	585
BCMA-C1, V _L -V _H	288	290	292	302	304	306	324	326	328
BCMA-C2, V _H -V _L	289	291	293	303	305	307	325	327	329
BCMA-C2, V _L -V _H	289	291	293	303	305	307	325	327	586

[0175] Представленные антитела, например антигенсвязывающие фрагменты, включают человеческие антитела. В некоторых вариантах осуществления представленного человеческого анти-BCMA антитела, например антигенсвязывающих фрагментов, человеческое антитело содержит V_H область, которая содержит часть, имеющую по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, кодируемой V-сегментом тяжелой цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии, часть, имеющую по меньшей мере 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, кодируемой D-сегментом тяжелой цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии, и/или часть, имеющую по меньшей мере 96%, 97%, 98%, 99%, 100% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, кодируемой J-сегментом тяжелой цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии; и/или содержит V_L область, которая содержит часть, имеющую по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, кодируемой V-сегментом каппа или лямбда цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии, и/или часть, имеющую по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, кодируемой J-сегментом каппа или лямбда цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии. В некоторых вариантах осуществления часть V_H области соответствует CDR-H1, CDR-H2 и/или CDR-H3. В некоторых вариантах осуществления часть V_H области соответствует каркасной области 1 (FR1), FR2, FR2 и/или FR4. В некоторых вариантах осуществления часть V_L

области соответствует CDR-L1, CDR-L2 и/или CDR-L3. В некоторых вариантах осуществления часть V_L области соответствует FR1, FR2, FR2 и/или FR4.

[0176] В некоторых вариантах осуществления человеческое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, имеющую по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью соответствующей CDR-H1 области в последовательности, кодируемой V-сегментом тяжелой цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии. Например, человеческое антитело в некоторых вариантах осуществления содержит CDR-H1, имеющую последовательность, идентичную на 100% или отличающуюся не более одной, двумя или тремя аминокислотами от соответствующей CDR-H1 области в последовательности, кодируемой V-сегментом тяжелой цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии.

[0177] В некоторых вариантах осуществления человеческое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H2, имеющую по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью соответствующей CDR-H2 области в последовательности, кодируемой V-сегментом тяжелой цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии. Например, человеческое антитело в некоторых вариантах осуществления содержит CDR-H2, имеющую последовательность, идентичную на 100% или отличающуюся не более одной, двумя или тремя аминокислотами от соответствующей CDR-H2 области в последовательности, кодируемой V-сегментом тяжелой цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии.

[0178] В некоторых вариантах осуществления человеческое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H3, имеющую по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью соответствующей CDR-H3 области в последовательности, кодируемой V-сегментом, D-сегментом и J-сегментом тяжелой цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии. Например, человеческое антитело в некоторых вариантах осуществления содержит CDR-H3, имеющую последовательность, идентичную на 100% или отличающуюся не более одной, двумя или тремя аминокислотами от соответствующей CDR-H3 области в последовательности, кодируемой V-сегментом, D-сегментом и J-сегментом тяжелой цепи тяжелой цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии.

[0179] В некоторых вариантах осуществления человеческое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-L1, имеющую по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью соответствующей CDR-L1 области в последовательности, кодируемой V-сегментом легкой цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии. Например, человеческое антитело в некоторых вариантах осуществления содержит CDR-L1, имеющую последовательность, идентичную на 100%

или отличающуюся не более одной, двумя или тремя аминокислотами от соответствующей CDR-L1 области в последовательности, кодируемой V-сегментом легкой цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии.

[0180] В некоторых вариантах осуществления человеческое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-L2, имеющую по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью соответствующей CDR-L2 области в последовательности, кодируемой V-сегментом легкой цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии. Например, человеческое антитело в некоторых вариантах осуществления содержит CDR-L2, имеющую последовательность, идентичную на 100% или отличающуюся не более одной, двумя или тремя аминокислотами от соответствующей CDR-L2 области в последовательности, кодируемой V-сегментом легкой цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии.

[0181] В некоторых вариантах осуществления человеческое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-L3, имеющую по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью соответствующей CDR-L3 области в последовательности, кодируемой V-сегментом и J-сегментом легкой цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии. Например, человеческое антитело в некоторых вариантах осуществления содержит CDR-L3, имеющую последовательность, идентичную на 100% или отличающуюся не более одной, двумя или тремя аминокислотами от соответствующей CDR-L3 области в последовательности, кодируемой V-сегментом и J-сегментом легкой цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии.

[0182] В некоторых вариантах осуществления человеческое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат каркасную область, которая содержит последовательности сегмента гена человеческой зародышевой линии. Например, в некоторых вариантах осуществления человеческое антитело содержит V_H область, в которой каркасная область, например FR1, FR2, FR3 и FR4, имеет по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности с каркасной областью, кодируемой сегментом антитела человеческой зародышевой линии, таким как V-сегмент и/или J-сегмент. В некоторых вариантах осуществления человеческое антитело содержит V_L область, в которой каркасная область, например FR1, FR2, FR3 и FR4, имеет по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности с каркасной областью, кодируемой сегментом антитела человеческой зародышевой линии, таким как V-сегмент и/или J-сегмент. Например, в некоторых таких вариантах осуществления последовательность каркасной области, содержащаяся в V_H области и/или V_L области, отличается не более чем 10 аминокислотами, например не более чем 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислотой от последовательности каркасной области, кодируемой сегментом антитела человеческой зародышевой линии.

[0183] Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент может содержать по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина, такую как один или более доменов константной области. В некоторых вариантах осуществления константные области включают константную область легкой цепи и/или константную область 1 тяжелой цепи (СН1). В некоторых вариантах осуществления антитело включает домен СН2 и/или СН3, такой как Fc-область. В некоторых вариантах осуществления Fc-область представляет собой Fc-область человеческого IgG, такого как IgG1 или IgG4.

[0184] Также предоставлены нуклеиновые кислоты, например полинуклеотиды, кодирующие антитела и/или их части, например их цепи. Представленные нуклеиновые кислоты включают нуклеиновые кислоты, которые кодируют анти-BCMA антитела (например, антигенсвязывающий фрагмент), представленные в настоящем описании. Также предоставлены нуклеиновые кислоты, например полинуклеотиды, кодирующие одно или более антител и/или их частей, например нуклеиновые кислоты, которые кодируют одно или более представленных в настоящем описании анти-BCMA антител (например, антигенсвязывающий фрагмент) и/или другие антитела и/или его части, например антитела и/или их части, которые связывают другие целевые антигены. Нуклеиновые кислоты могут включать нуклеиновые кислоты, содержащие встречающиеся и/или не встречающиеся в природе нуклеотиды и основания, например такие, основная цепь которых содержит модификации. Термины «молекула нуклеиновой кислоты», «нуклеиновая кислота» и «полинуклеотид» могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к полимеру нуклеотидов. Такие полимеры нуклеотидов могут содержать встречающиеся и/или не встречающиеся в природе нуклеотиды и включают, без ограничения, ДНК, РНК и ПНК. «Последовательность нуклеиновой кислоты» относится к линейной последовательности нуклеотидов, которая содержит молекулу нуклеиновой кислоты или полинуклеотид.

[0185] Также предоставлены векторы, содержащие нуклеиновые кислоты, например полинуклеотиды, и клетки-хозяева, содержащие векторы, например, для продуцирования антител или их антигенсвязывающих фрагментов. Также предоставлены способы получения антител или их антигенсвязывающих фрагментов. Нуклеиновая кислота может кодировать аминокислотную последовательность, содержащую V_L область, и/или аминокислотную последовательность, содержащую V_H область антитела (например, легкие и/или тяжелые цепи антитела). Нуклеиновая кислота может кодировать одну или более аминокислотных последовательностей, содержащих V_L область, и/или аминокислотную последовательность, содержащую V_H область антитела (например, легкие и/или тяжелые цепи антитела). В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота, например полинуклеотид, кодирует одну или более V_H областей и/или одну или более V_L областей антитела в любом порядке или ориентации. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота, например полинуклеотид, кодирует V_H область и V_L область, причем последовательность, кодирующая V_H область, находится выше последовательности, кодирующей V_L область. В некоторых вариантах осуществления

нуклеиновая кислота, например полинуклеотид, кодирует V_H область и V_L область, причем последовательность, кодирующая V_L область, находится выше последовательности, кодирующей V_H область.

[0186] В дополнительном варианте осуществления предоставлены один или более векторов (например, векторов экспрессии), содержащих такие нуклеиновые кислоты. В дополнительном варианте осуществления предоставлена клетка-хозяин, содержащая такие нуклеиновые кислоты. В одном таком варианте осуществления клетка-хозяин содержит (например, была трансформирована) вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, которая кодирует аминокислотную последовательность, содержащую V_H область антитела. В другом таком варианте осуществления клетка-хозяин содержит (например, была трансформирована) (1) вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, которая кодирует аминокислотную последовательность, содержащую V_L область антитела, и аминокислотную последовательность, содержащую V_H область антитела, или (2) первый вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, которая кодирует аминокислотную последовательность, содержащую V_L область антитела, и второй вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, которая кодирует аминокислотную последовательность, содержащую V_H область антитела. В некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин содержит (например, была трансформирована) один или более векторов, содержащих одну или более нуклеиновых кислот, которые кодируют одну или более аминокислотных последовательностей, содержащих одно или более антител и/или их частей, например его антигенсвязывающих фрагментов. В некоторых вариантах осуществления предлагается одна или более таких клеток-хозяев. В некоторых вариантах осуществления предлагается композиция, содержащая одну или более таких клеток-хозяев. В некоторых вариантах осуществления одна или более клеток-хозяев могут экспрессировать разные антитела или одно и то же антитело. В некоторых вариантах каждая из клеток-хозяев может экспрессировать более одного антитела.

[0187] Также предоставлены способы получения анти-ВСМА антител (включая антигенсвязывающие фрагменты). Для рекомбинантного продуцирования анти-ВСМА антитела последовательность нуклеиновой кислоты или полинуклеотид, кодирующий антитело, например, как описано выше, может быть выделен и вставлен в один или более векторов для дальнейшего клонирования и/или экспрессии в клетке-хозяине. Такие последовательности нуклеиновых кислот могут быть легко выделены и секвенированы с помощью обычных процедур (например, путем использования олигонуклеотидных зондов, которые способны специфически связываться с генами, кодирующими тяжелые и легкие цепи антитела). В некоторых вариантах осуществления предложен способ получения анти-ВСМА антитела, включающий культивирование клетки-хозяина, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело, как указано выше, в условиях, подходящих для экспрессии антитела, и, возможно, извлечение антитела из клетки-хозяина (или культуральной среды клетки-хозяина).

[0188] В дополнение к прокариотам подходящими хозяевами для клонирования

или экспрессии кодирующих антитела векторов являются эукариотические микробы, такие как мицелиальные грибы или дрожжи, включая грибы и штаммы дрожжей, пути гликозилирования которых модифицированы для того, чтобы имитировать или сделать их более похожими на человеческие клетки, что позволит продуцировать антитела с частичным или полным человеческим паттерном гликозилирования. См. Gerngross, Nat. Biotech. 22:1409-1414 (2004), and Li et al., Nat. Biotech. 24:210-215 (2006).

[0189] Типичные эукариотические клетки, которые можно использовать для экспрессии полипептидов, включают, без ограничения, клетки COS, включая клетки COS 7; клетки 293, включая клетки 293-6E; клетки CHO, включая клетки CHO-S, CHO DG44, Lec13 и клетки CHO FUT8; клетки PER.C6®; и клетки NSO. В некоторых вариантах осуществления тяжелые цепи и/или легкие цепи антитела (например, V_H область и/или V_L область) могут быть экспрессированы в дрожжах. См., например, публикацию заявки на патент США US2006/0270045 A1. В некоторых вариантах осуществления конкретную эукариотическую клетку-хозяина выбирают, исходя из ее способности генерировать нужные пост-трансляционные модификации тяжелых цепей и/или легких цепей (например, V_H области и/или V_L области). Например, в некоторых вариантах осуществления клетки CHO продуцируют полипептиды, которые имеют более высокий уровень сиаилирования полипептида по сравнению с тем же полипептидом, продуцируемым в клетках 293.

[0190] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, представленные в настоящем описании, получают в бесклеточной системе. Типичные бесклеточные системы описаны, например, в Sitaraman et al., Methods Mol. Biol. 498:229-44 (2009); Spirin, Trends Biotechnol. 22:538-45 (2004); Endo et al., Biotechnol. Adv. 21:695-713 (2003).

[0191] Представленные варианты осуществления дополнительно включают векторы и клетки-хозяева и другие системы экспрессии для экспрессии и продуцирования антител и других антигенсвязывающих белков, включая эукариотические и прокариотические клетки-хозяева, включая бактерии, нитчатые грибы и дрожжи, и клетки млекопитающих, такие как человеческие клетки, а также бесклеточные системы экспрессии.

в. Примеры признаков

[0192] В некоторых аспектах представленные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты имеют один или более определенных функциональных признаков, таких как свойства связывания, включая связывание с конкретными эпитопами.

[0193] В некоторых вариантах осуществления антитела или их антигенсвязывающие фрагменты специфически связываются с белком ВСМА. В некоторых представленных в настоящем описании вариантах осуществления белок ВСМА относится к человеческому белку ВСМА, мышечному белку ВСМА или белку ВСМА не относящегося к человеку примата (например, яванского макака (обезьяны *Сynomolgus*)). В

некоторых вариантах осуществления любого из приведенных в настоящем описании вариантов осуществления белок ВСМА относится к человеческому белку ВСМА. Наблюдение того, что антитело или другая связывающая молекула связывается с белком ВСМА или специфически связывается с белком ВСМА, не обязательно означает, что оно связывается с белком ВСМА каждого вида. Например, в некоторых вариантах осуществления признаки связывания с белком ВСМА, такие как способность специфически связываться с ним и/или связываться с конкретным сродством до определенной степени, в некоторых вариантах осуществления относятся к способности по отношению к человеческому белку ВСМА, при этом антитело может не иметь этой особенности по отношению к белку ВСМА другого вида, такого как мышь.

[0194] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с белком ВСМА млекопитающего, включая встречающиеся в природе варианты ВСМА, такие как определенные варианты сплайсинга или аллельные варианты.

[0195] В некоторых вариантах осуществления антитела специфически связываются с человеческим белком ВСМА, таким как эпитоп или область человеческого белка ВСМА, например человеческим белком ВСМА, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 367 (GenBank № BAB60895.1) или SEQ ID NO: 368 (NCBI NP_001183.2) или его аллельным вариантом или вариантом сплайсинга. В одном из вариантов осуществления человеческий белок ВСМА кодируется вариантом транскрипта или представляет собой изоформу, которая имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 369. В некоторых вариантах осуществления антитела связываются с белком ВСМА обезьяны *Cynomolgus*, таким как белок ВСМА обезьяны *Cynomolgus*, представленный в SEQ ID NO: 371 (GenBank № EHH60172.1). В некоторых вариантах осуществления антитела связываются с человеческим ВСМА, но не связываются или связываются на более низком уровне или с более низкой степенью или сродством с белком ВСМА обезьяны *Cynomolgus*, таким как белок ВСМА обезьяны *Cynomolgus*, представленный в SEQ ID NO: 371 (GenBank № EHH60172.1). В некоторых вариантах осуществления антитела не связываются или связываются на более низком уровне или с более низкой степенью или сродством с мышинным белком ВСМА, таким как мышинный белок ВСМА, представленный в SEQ ID NO: 370 (NCBI № NP_035738.1). В некоторых вариантах осуществления антитела связываются с мышинным белком ВСМА, таким как мышинный белок ВСМА, указанный в SEQ ID NO: 370 (NCBI № NP_035738.1). В некоторых вариантах осуществления антитела связываются с мышинным белком ВСМА с более низким сродством, чем с человеческим белком ВСМ и/или белком ВСМА обезьяны *Cynomolgus*. В некоторых вариантах осуществления антитела связываются с мышинным белком ВСМА и/или белком ВСМА обезьяны *Cynomolgus* с более низким сродством, чем с человеческим белком ВСМ. В некоторых вариантах осуществления антитела связываются с мышинным белком ВСМА и/или белком ВСМА обезьяны *Cynomolgus* со сродством связывания, аналогичным для человеческого белка ВСМА.

[0196] В одном из вариантов осуществления степень связывания анти-BCMA антитела с неродственным не являющимся BCMA белком, таким как не относящимся к человеческому белком BCMA или другим не являющимся BCMA белком, составляет менее чем примерно или примерно 10% от связывания антитела с человеческим белком BCMA, согласно данным измерения, например, с помощью радиоиммуноанализа (RIA). В некоторых вариантах осуществления представленные антитела включают антитела, связывание которых с мышинным белком BCMA составляет менее или примерно 10% от связывания антитела с человеческим белком BCMA. В некоторых вариантах осуществления представленные антитела включают антитела, связывание которых с белком BCMA обезьяны *Сynomolgus* составляет менее или примерно 10% от связывания антитела с человеческим белком BCMA. В некоторых вариантах осуществления представленные антитела включают антитела, связывание которых с белком BCMA обезьяны *Сynomolgus* и/или мышинным белком BCMA является аналогичным или примерно таким же, как связывание антитела с человеческим белком BCMA.

[0197] В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывается и/или связывается с конкретным родством до определенной степени с белком BCMA, например человеческим BCMA, мышинным белком BCMA или белком BCMA примата, или не относящимся к человеческому белком BCMA (например, обезьяна *Сynomolgus*).

[0198] В некоторых вариантах осуществления представленные антитела способны связывать белок BCMA, такой как человеческий белок BCMA, по меньшей мере с определенным родством, измеренным любым из известных способов. В некоторых вариантах осуществления родство представлено константой равновесной диссоциации (K_D); в некоторых вариантах осуществления родство представлено величиной EC_{50} .

[0199] Известны различные анализы для оценки родства связывания и/или определения того, связывается ли связывающая молекула (например, антитело или его фрагмент) с конкретным лигандом (например, антигеном, таким как белок BCMA). Специалист в данной области может определить родство связывания связывающей молекулы, например антитела, к антигену, например BCMA, такому как человеческий BCMA или BCMA *Сynomolgus*, или мышинный BCMA, например, с помощью любого из анализов связывания, которые хорошо известны в данной области. Например, в некоторых вариантах осуществления кинетические характеристики связывания и константы комплекса между двумя белками (например, антителом или его фрагментом и антигеном, таким как белок BCMA) могут быть определены методом поверхностного плазмонного резонанса (SPR) с помощью прибора BIAcore® (см., например, Scatchard et al., *Ann. NY Acad. Sci.* 51: 660, 1949; Wilson, *Science* 295: 2103, 2002; Wolff et al., *Cancer Res.* 53: 2560, 1993 и патенты США № 5 283 173, 5 468 614 или эквивалентный).

[0200] SPR измеряет изменения концентрации молекул на поверхности сенсора по мере того, как молекулы связываются с поверхностью или диссоциируют с поверхности. Изменение сигнала SPR прямо пропорционально изменению массовой концентрации вблизи поверхности, что позволяет измерять кинетику связывания между двумя

молекулами. Константа диссоциации комплекса может быть определена путем мониторинга изменений показателя преломления с течением времени при прохождении буфера вдоль чипа. Другие подходящие анализы для измерения связывания одного белка с другим включают, например, иммуноанализы, такие как иммуноферментные анализы (ELISA) и радиоиммуноанализы (RIA), или связывание может быть определено путем мониторинга изменения спектроскопических или оптических свойств белков с помощью флуоресценции, УФ-поглощения, кругового дихроизма или ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Другие типичные анализы включают, без ограничения, вестерн-блот, ELISA, аналитическое ультрацентрифугирование, спектроскопию, проточную цитометрию, секвенирование и другие методы обнаружения экспрессированных нуклеиновых кислот или связывания белков.

[0201] В некоторых вариантах осуществления связывающая молекула, например антитело или его фрагмент, связывается, например специфически связывается, с антигеном, например белком ВСМА или его эпитопом, со сродством или K_A (т.е. константой равновесной ассоциации для конкретного связывающего взаимодействия, имеющей единицу измерения $1/M$; равной отношению скорости ассоциации [k_{on} или k_a] к скорости диссоциации [k_{off} или k_d] для этой реакции ассоциации, при условии бимолекулярного взаимодействия), равной или большей чем $10^5 M^{-1}$. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент проявляют сродство связывания к эпитопу пептида с K_D (т.е. константой равновесной диссоциации для конкретного связывающего взаимодействия, имеющей единицу измерения M ; равную отношению скорости диссоциации [k_{off} или k_d] к скорости ассоциации [k_{on} или k_a] для этой реакции ассоциации, при условии бимолекулярного взаимодействия), равной или меньшей чем $10^{-5} M$. Например, константа равновесной диссоциации K_D находится в диапазоне от $10^{-5} M$ до $10^{-13} M$, например, от $10^{-7} M$ до $10^{-11} M$, от $10^{-8} M$ до $10^{-10} M$ или от $10^{-9} M$ до $10^{-10} M$. Скорость ассоциации (константа скорости ассоциации; k_{on} или k_a ; единица измерения $1/Mc$) и скорость диссоциации (константа скорости диссоциации; k_{off} или k_d ; единица измерения $1/c$) могут быть определены любым методом анализа, известным в данной области, например, методом поверхностного плазмонного резонанса (SPR).

[0202] В некоторых вариантах осуществления сродство связывания (EC_{50}) и/или константа диссоциации антитела (например, антигенсвязывающего фрагмента) к белку ВСМА, такому как человеческий белок ВСМА, составляет от или от примерно $0,01 nM$ до примерно $500 nM$, от или от примерно $0,01$ до примерно $400 nM$, от или от примерно $0,01$ до примерно $100 nM$, от или от примерно $0,01$ до примерно $50 nM$, от или от примерно $0,01$ до примерно $10 nM$, от или от примерно $0,01$ до примерно $1 nM$, от или от примерно $0,01$ до примерно $0,1$, составляет от или от примерно $0,1 nM$ до примерно $500 nM$, от или от примерно $0,1 nM$ до примерно $400 nM$, от или от примерно $0,1 nM$ до примерно $100 nM$, от или от примерно $0,1 nM$ до примерно $50 nM$, от или от примерно $0,1 nM$ до примерно $10 nM$, от или от примерно $0,1 nM$ до примерно $1 nM$, от или от примерно $0,5 nM$ до примерно $200 nM$, от или от примерно $1 nM$ до примерно $500 nM$, от или от

примерно 1 нМ до примерно 100 нМ, от или от примерно 1 нМ до примерно 50 нМ, от или от примерно 1 нМ до примерно 10 нМ, от или от примерно 2 нМ до примерно 50 нМ, от или от примерно 10 нМ до примерно 500 нМ, от или от примерно 10 нМ до примерно 100 нМ, от или от примерно 10 нМ до примерно 50 нМ, от или от примерно 50 нМ до примерно 500 нМ, от или от примерно 50 нМ до примерно 100 нМ или от или от примерно 100 нМ до примерно 500 нМ. В некоторых вариантах осуществления средство связывания (EC_{50}) и/или константа равновесной диссоциации K_D антитела к белку ВСМА, такому как человеческий белок ВСМА, равна или меньше или составляет примерно 400 нМ, 300 нМ, 200 нМ, 100 нМ, 50 нМ, 40 нМ, 30 нМ, 25 нМ, 20 нМ, 19 нМ, 18 нМ, 17 нМ, 16 нМ, 15 нМ, 14 нМ, 13 нМ, 12 нМ, 11 нМ, 10 нМ, 9 нМ, 8 нМ, 7 нМ, 6 нМ, 5 нМ, 4 нМ, 3 нМ, 2 нМ или 1 нМ или менее. В некоторых вариантах осуществления антитела связываются с белком ВСМА, таким как человеческий белок ВСМА, с субнаномолярным средством связывания, например, со средством связывания менее чем примерно 1 нМ, например, менее чем примерно 0,9 нМ, примерно 0,8 нМ, примерно 0,7 нМ, примерно 0,6 нМ, примерно 0,5 нМ, примерно 0,4 нМ, примерно 0,3 нМ, примерно 0,2 нМ или примерно 0,1 нМ или менее.

[0203] В некоторых вариантах осуществления средство связывания может быть классифицировано как высокое средство или как низкое средство. В некоторых случаях связывающая молекула (например, антитело или его фрагмент) со средством связывания от низкой до умеренной степени, имеет K_A до $10^7 M^{-1}$, до $10^6 M^{-1}$, до $10^5 M^{-1}$. В некоторых случаях связывающая молекула (например, антитело или его фрагмент), которая проявляет высокое средство связывания к конкретному эпитопу, взаимодействует с таким эпитопом с K_A , равным по меньшей мере $10^7 M^{-1}$, по меньшей мере $10^8 M^{-1}$, по меньшей мере $10^9 M^{-1}$, по меньшей мере $10^{10} M^{-1}$, по меньшей мере $10^{11} M^{-1}$, по меньшей мере $10^{12} M^{-1}$ или по меньшей мере $10^{13} M^{-1}$. В некоторых вариантах осуществления средство связывания (EC_{50}) и/или константа равновесной диссоциации K_D связывающей молекулы, например анти-ВСМА антитела или его фрагмента, к белку ВСМА составляет от примерно 0,01 нМ до примерно 1 мкМ, от 0,1 нМ до 1 мкМ, от 1 нМ до 1 мкМ, от 1 нМ до 500 нМ, от 1 нМ до 100 нМ, от 1 нМ до 50 нМ, от 1 нМ до 10 нМ, от 10 нМ до 500 нМ, от 10 нМ до 100 нМ, от 10 нМ до 50 нМ, от 50 нМ до 500 нМ, от 50 нМ до 100 нМ или от 100 нМ до 500 нМ. В некоторых вариантах осуществления средство связывания (EC_{50}) и/или константа диссоциации константы равновесной диссоциации K_D молекулы связывания, например анти-ВСМА антитела или его фрагмента, к белку ВСМА равна или примерно равна или является меньше чем или составляет примерно 1 мкМ, 500 нМ, 100 нМ, 50 нМ, 40 нМ, 30 нМ, 25 нМ, 20 нМ, 19 нМ, 18 нМ, 17 нМ, 16 нМ, 15 нМ, 14 нМ, 13 нМ, 12 нМ, 11 нМ, 10 нМ, 9 нМ, 8 нМ, 7 нМ, 6 нМ, 5 нМ, 4 нМ, 3 нМ, 2 нМ или 1 нМ или менее.

[0204] В некоторых вариантах осуществления средство связывания связывающей молекулы, такой как анти-ВСМА антитело, к разным антигенам, например, белкам ВСМА, полученным от разных видов, можно сравнивать для определения видовой перекрестной реактивности. Например, видовая перекрестная реактивность может быть

классифицирована как высокая перекрестная реактивность или низкая перекрестная реактивность. В некоторых вариантах осуществления константу равновесной диссоциации K_D для различных антигенов, например белков ВСМА, полученным от разных видов, таких как человек, обезьяна *Cynomolgus* или мышь, можно сравнивать для определения видовой перекрестной реактивности. В некоторых вариантах осуществления видовая перекрестная реактивность анти-ВСМА антитела может быть высокой, например, степень связывания анти-ВСМА антитела с человеческим ВСМА является аналогичной его степени связывания с видовым вариантом ВСМА, например, отношение K_D человеческого ВСМА к K_D видового варианта ВСМА равно или составляет примерно 1. В некоторых вариантах осуществления видовая перекрестная реактивность анти-ВСМА антитела может быть низкой, например, анти-ВСМА антитело имеет высокое сродство к человеческому ВСМА, но низкое сродство к видовому варианту ВСМА или наоборот. Например, отношение K_D видового варианта ВСМА к K_D человеческого ВСМА составляет более 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 1000 2000 или более, и анти-ВСМА антитело имеет низкую видовую перекрестную реактивность. Степень видовой перекрестной реактивности можно сравнить с видовой перекрестной реактивностью известного антитела.

[0205] В некоторых вариантах осуществления представленные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты имеют аналогичную степень связывания с человеческим белком ВСМА и белком ВСМА не относящимся к человеческому, или другими белками, не являющимися ВСМА. Например, в некоторых вариантах осуществления представленные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты связываются с человеческим белком ВСМА, таким как человеческий белок ВСМА, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 367 (GenBank № BAB60895.1) или SEQ ID NO: 368 (NCBI № NP_001183.2), или его аллельным вариантом или вариантом сплайсинга, с константой равновесной диссоциации (K_D) и с ВСМА, не относящегося к человеческому, такому как ВСМА обезьяны *Cynomolgus*, например, белком ВСМА обезьяны *Cynomolgus*, представленным в SEQ ID NO: 371 (GenBank № EHH60172.1), с K_D , которая аналогична или примерно равна, или отличается менее чем в 2 раза, или отличается менее чем в 5 раз.

[0206] Например, в некоторых вариантах осуществления представленные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты связываются с человеческим ВСМА с K_D , составляющей примерно или менее чем примерно или примерно 1 мкМ, 500 нМ, 100 нМ, 50 нМ, 40 нМ, 30 нМ, 25 нМ, 20 нМ, 19 нМ, 18 нМ, 17 нМ, 16 нМ, 15 нМ, 14 нМ, 13 нМ, 12 нМ, 11 нМ, 10 нМ, 9 нМ, 8 нМ, 7 нМ, 6 нМ, 5 нМ, 4 нМ, 3 нМ, 2 нМ или 1 нМ или менее, и связывается с ВСМА обезьяны *Cynomolgus* с K_D , составляющей примерно или меньшей чем примерно или примерно 1 мкМ, 500 нМ, 100 нМ, 50 нМ, 40 нМ 30 нМ, 25 нМ, 20 нМ, 19 нМ, 18 нМ, 17 нМ, 16 нМ, 15 нМ, 14 нМ, 13 нМ, 12 нМ, 11 нМ, 10 нМ, 9 нМ, 8 нМ, 7 нМ, 6 нМ, 5 нМ, 4 нМ, 3 нМ, 2 нМ или 1 нМ или менее. В некоторых вариантах осуществления представленные антитела или их антигенсвязывающие

фрагменты связываются с мышинным белком ВСМА с K_D , составляющей примерно или меньше чем примерно или примерно 1 мкМ, 500 нМ, 100 нМ, 50 нМ, 40 нМ, 30 нМ, 25 нМ, 20 нМ, 19 нМ, 18 нМ, 17 нМ, 16 нМ, 15 нМ, 14 нМ, 13 нМ, 12 нМ, 11 нМ, 10 нМ, 9 нМ, 8 нМ, 7 нМ, 6 нМ, 5 нМ, 4 нМ, 3 нМ, 2 нМ или 1 нМ или менее. В некоторых вариантах осуществления представленные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты связываются с человеческим ВСМА, ВСМА обезьяны *Сynomolgus* и мышинным ВСМА с высоким сродством. В некоторых вариантах осуществления представленные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты связываются с человеческим ВСМА и ВСМА обезьяны *Сynomolgus* с высоким сродством, а с мышинным ВСМА - с низким сродством. В некоторых вариантах осуществления представленные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты связываются с человеческим ВСМА и ВСМА других видов или с другими вариантами белка ВСМА с высоким сродством.

[0207] В некоторых вариантах осуществления общая связывающая способность (R_{max}), измеренная в конкретных условиях поверхностного плазмонного резонанса (SPR), используется для определения возможности или способности связывания представленного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента с антигеном, например, белком ВСМА, таким как человеческий белок ВСМА. Для анализа SPR «лиганд» представляет собой иммобилизованную целевую молекулу на поверхности сенсора, например белок ВСМА, а «аналит» представляет собой тестируемую молекулу, например антитело, для связывания с «лигандом». Например, «аналит» может быть любым из представленных антител или его антигенсвязывающих фрагментов, которые связываются с белком ВСМА. Для конкретной пары лиганд и аналит в SPR величину R_{max} можно определить, исходя из предполагаемой модели со стехиометрией 1:1 связывания для конкретного условия. В некоторых вариантах осуществления связывающая способность (R_{max}) может быть определена по следующей формуле: $R_{max} (RU) = (\text{молекулярная масса аналита})/(\text{молекулярная масса лиганда}) \times \text{уровень иммобилизованного лиганда (RU)}$. В конкретных аспектах условий SPR R_{max} связывания между любым из представленных антител или его антигенсвязывающего фрагмента и белком ВСМА, таким как человеческий ВСМА или ВСМА *Сynomolgus*, составляет по меньшей мере или по меньшей мере примерно 50 резонансных единиц (RU), например примерно 25 RU, 20 RU, 15 RU, 10 RU, 5 RU или 1 RU.

[0208] В некоторых вариантах осуществления антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, такие как человеческие антитела, специфически связываются с конкретным эпитопом или областью белка ВСМА, такой как, в общем случае, внеклеточный эпитоп или область. Белок ВСМА представляет собой мембранный белок типа III, состоящий из 184 аминокислот, который содержит внеклеточный домен, трансмембранный домен и цитоплазматический домен. Что касается аминокислотной последовательности человеческого ВСМА, представленной в SEQ ID NO: 367, внеклеточный домен соответствует аминокислотам 1-54, трансмембранный домен соответствует аминокислотам 55-77, а аминокислоты 78-184 соответствуют

цитоплазматическому домену.

[0209] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается, например, специфически связывается и/или распознает один или более эпитопов в ВСМА, например, человеческом ВСМА. В некоторых вариантах осуществления эпитопы представляют собой эпитопы, присутствующие во внеклеточном домене ВСМА, например, человеческого ВСМА. В некоторых вариантах осуществления эпитопы включают пептидные эпитопы. В некоторых вариантах осуществления эпитоп включает линейные эпитопы и/или конформационные эпитопы или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления эпитоп(ы) на ВСМА, который представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, например анти-ВСМА антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленные в настоящем описании, включают конформационные эпитопы, например эпитопы, которые включает(ют) несколько пептидных участков ВСМА. В некоторых вариантах осуществления анти-ВСМА антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, представленные в настоящем описании, связываются или распознают один или комбинацию ${}_{21}\text{CIPCQLR}_{27}$ (приведенный в SEQ ID NO: 375), ${}_{30}\text{SNTPLTCQR}_{39}$ (приведенный в SEQ ID NO: 379) и ${}_{44}\text{SVTNSVK}_{50}$ (приведенный в SEQ ID NO: 393). В некоторых вариантах осуществления эпитоп включает ${}_{30}\text{SNTPLTCQR}_{39}$ (SEQ ID NO: 379) и/или ${}_{44}\text{SVTNSVK}_{50}$ (SEQ ID NO: 393). В некоторых вариантах осуществления анти-ВСМА антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, представленные в настоящем описании, связываются или распознают ${}_{30}\text{SNTPLTCQR}_{39}$ (приведенный в SEQ ID NO: 379). В некоторых вариантах осуществления анти-ВСМА антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, представленные в настоящем описании, связываются или распознают один или комбинацию ${}_8\text{CSQNEYF}_{14}$ (приведенный в SEQ ID NO: 410) и ${}_{17}\text{LLHACIPCQLR}_{27}$ (приведенный в SEQ ID NO: 428). В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит ${}_{17}\text{LLHACIPCQLR}_{27}$ (SEQ ID NO: 428).

[0210] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с одним или более эпитопом(ами) человеческого белка ВСМА, выбранного из ${}_{21}\text{CIPCQLR}_{27}$ (SEQ ID NO: 375), ${}_{30}\text{SNTPLTCQR}_{39}$ (SEQ ID NO: 379) и ${}_{44}\text{SVTNSVK}_{50}$. (SEQ ID NO: 393), но не содержат V_H область, содержащую определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (CDR-H1), CDR-H2 и/или CDR-H3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 496, 507 и/или 513, соответственно, и/или антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не содержат V_L область, содержащую определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (CDR-L1), CDR-L2 и/или CDR-L3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 517, 532 и/или 551; или включает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые содержат V_H область, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 577, или аминокислотную последовательность, которая гомологична ей на по меньшей мере 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%,

94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%, и/или V_L область, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 587, или аминокислотную последовательность, которая гомологична ей на по меньшей мере 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%.

[0211] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с одним или более эпитопом(ами) человеческого белка ВСМА, выбранного из ${}_8\text{CSQNEYF}_{14}$ (SEQ ID NO:410) и ${}_{17}\text{LLHACIPCQLR}_{27}$ (SEQ ID NO:428), но не содержат V_H область, содержащую определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (CDR-H1), CDR-H2 и/или CDR-H3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 496, 507 и/или 513, соответственно, и/или антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не содержат V_L область, содержащую определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (CDR-L1), CDR-L2 и/или CDR-L3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 517, 532 и/или 551; или включает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые содержат V_H область, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 577, или аминокислотную последовательность, которая гомологична ей на по меньшей мере 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%, и/или V_L область, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 587, или аминокислотную последовательность, которая гомологична ей на по меньшей мере 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%.

[0212] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не содержат V_H область, содержащую определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (CDR-H1), CDR-H2 и/или CDR-H3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 496, 507 и/или 513, соответственно, и/или антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не содержат V_L область, содержащую определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (CDR-L1), CDR-L2 и/или CDR-L3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:517, 532 и/или 551; или включает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые содержат V_H область, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 577, или аминокислотную последовательность, которая гомологична ей на по меньшей мере 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%, и/или V_L область, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 587, или аминокислотную последовательность, которая гомологична ей на по меньшей мере 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%.

[0213] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не содержат V_H область, содержащую определяющую

комплементарность область 1 тяжелой цепи (CDR-H1), CDR-H2 и/или CDR-H3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 588, 589 и/или 590, соответственно, и/или антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не содержат V_L область, содержащую определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (CDR-L1), CDR-L2 и/или CDR-L3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 591, 592 и/или 593; или включает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые содержат V_H область, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 594, или аминокислотную последовательность, которая гомологична ей на по меньшей мере 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%, и/или V_L область, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 595, или аминокислотную последовательность, которая гомологична ей на по меньшей мере 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%.

[0214] В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с эпитопом человеческого белка ВСМА, содержащего ${}_{30}\text{SNTPLTCQR}_{39}$ (SEQ ID NO: 379) и/или ${}_{44}\text{SVTNSVK}_{50}$ (SEQ ID NO: 393). Например, в некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющую комплементарность область 3 тяжелой цепи (CDR-H3), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 7 и 157, или CDR-H3, содержащуюся в аминокислотной последовательности варибельной области тяжелой цепи (V_H), выбранной из любой из SEQ ID NO: 110, 256 и 519, и/или определяющую комплементарность область 3 легкой цепи (CDR-L3), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 47, 51, 194 и 416, или CDR-L3, содержащуюся в аминокислотной последовательности варибельной области легкой цепи (V_L), выбранной из любой из SEQ ID NO: 116, 120, 267 и 535. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержат определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (CDR-H1), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 1 и 2, или CDR-H1, содержащуюся в аминокислотной последовательности варибельной области тяжелой цепи (V_H), выбранной из любой из SEQ ID NO: 110, 256 и 519 и/или определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (CDR-L1), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из любой из SEQ ID NO: 26, 30, 178 и 380, или CDR-L1, содержащуюся в аминокислотной последовательности варибельной области легкой цепи (V_L), выбранной из любой из любой из SEQ ID NO: 116, 120, 267 и 535; определяющую комплементарность область 2 тяжелой цепи (CDR-H2), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 4 или 5, или CDR-H2, содержащуюся в аминокислотной последовательности варибельной области тяжелой цепи (V_H), выбранной из любой из SEQ ID NO: 110, 256 и 519, и/или определяющую комплементарность область 2 легкой

цепи (CDR-L2), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 37, 39, 183 или 400, или CDR-L2, содержащуюся в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи (V_L), выбранной из любой из SEQ ID NO: 116, 120, 267 и 535. Например, в некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110, 256, и 519; и/или V_L область, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116, 120, 267 и 535.

[0215] В некоторых вариантах осуществления V_H и V_L области антитела или антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 110 и 116, соответственно; V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 110 и 120, соответственно; V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 256 и 267, соответственно; или V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 519 и 535, соответственно, или аминокислотные последовательности, которые идентичны им на по меньшей мере 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, или 99%.

[0216] В вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент связываются с эпитопом человеческого белка ВСМА, содержащего $_{17}\text{LLHACIPCQLR}_{27}$ (SEQ ID NO:428). Например, в некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат определяющую комплементарность область 3 тяжелой цепи (CDR-H3), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, или CDR-H3, содержащуюся в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи (V_H) SEQ ID NO: 115, и/или определяющую комплементарность область 3 легкой цепи (CDR-L3), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 421, или CDR-L3, содержащуюся в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи (V_L) SEQ ID NO: 536. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержат: определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (CDR-H1), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, или CDR-H1, содержащуюся в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи (V_H) SEQ ID NO: 115, и/или определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (CDR-L1), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 33, или CDR-L1, содержащуюся в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи (V_L), выбранной из SEQ ID NO: 536; и/или определяющий

комплементарность область 2 тяжелой цепи (CDR-H2), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, или CDR-H1, содержащуюся в аминокислотной последовательности варибельной области тяжелой цепи (V_H) SEQ ID NO: 115, и/или определяющую комплементарность область 2 легкой цепи (CDR-L2), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 43, или CDR-L1, содержащуюся в аминокислотной последовательности варибельной области (V_L) легкой цепи, выбранной из SEQ ID NO: 536. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области SEQ ID NO: 115; и/или V_L область, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащиеся в V_L области аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 536.

[0217] В некоторых вариантах осуществления V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 115 и 536, соответственно, или аминокислотные последовательности, которые идентичны им на по меньшей мере 536%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, или 99%.

[0218] В некоторых вариантах осуществления свойства или признаки представленных антител (например, антигенсвязывающих фрагментов) описаны относительно свойств, наблюдаемых у другого антитела, например эталонного антитела. В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело представляет собой анти-BCMA антитело, не относящееся к человеческому, такое как мышинное или химерное или гуманизированное анти-BCMA антитело. В некоторых аспектах эталонным антителом является мышинное антитело, обозначенное C11D5.3 или A7D12.2 (см., например, международную публикацию PCT № WO2010/104949), и/или полученный из него фрагмент, такой как фрагмент scFv, и/или антитело, содержащее V_H и V_L области такого антитела и/или CDR тяжелой и легкой цепи такого антитела. Было показано, что химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий антигенсвязывающий фрагмент scFv C11D5.3, эффективно стимулирует противоопухолевую реактивность в CAR-терапии (Carpenter et al., Clin Cancer Res., 2013, 19 (8):2048- 2060).

[0219] Например, в некоторых вариантах осуществления эталонное антитело имеет V_H область, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 324, или содержит CDR-H1, CDR-H2 и/или CDR-H3 в такой последовательности и/или имеет V_L область, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 326, или содержит CDR-L1, CDR-L2 и/или CDR-L3 в такой последовательности. Например, эталонное антитело может представлять собой антитело, которое содержит последовательность CDR-H1 DYSIN (SEQ ID NO: 288), последовательность CDR-H2 WINTETREPAYAYDFRG (SEQ ID NO: 290),

последовательность CDR-H3 DYSYAMDY (SEQ ID NO: 292), последовательность CDR-L1 RASESVTILGSHLIH (SEQ ID NO: 302), последовательность CDR-L2 LASNVQT (SEQ ID NO: 304) и/или последовательность CDR-L3 LQSRITPRT (SEQ ID NO: 306). В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело представляет собой scFv, которое содержит последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 328 или 585. В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело имеет V_H область, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 325, или содержит CDR-H1, CDR-H2 и/или CDR-H3 в такой последовательности и/или имеет область V_L , содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 327, или содержит CDR-L1, CDR-L2 и/или CDR-L3 в такой последовательности. Например, эталонное антитело может представлять собой антитело, которое содержит последовательность CDR-H1 NFGMN (SEQ ID NO: 289), последовательность CDR-H2 WINTYTGESYFADDFKG (SEQ ID NO: 291), последовательность CDR-H3 GEIYYGYDGGFAY (SEQ ID NO: 293), последовательность CDR-L1 RASQDVNTAVS (SEQ ID NO: 303), последовательность CDR-L2 SASRYT (SEQ ID NO: 305) и/или последовательность CDR-L3 QQHYSTPWT (SEQ ID NO: 307). В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело представляет собой scFv, которое содержит последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 329 или 586.

[0220] В некоторых вариантах осуществления представленное антитело (например, антигенсвязывающий фрагмент) содержит CDR тяжелой и легкой цепей, которые отличаются от CDR, присутствующих в эталонном антителе или антителах. В некоторых вариантах осуществления представленное антитело содержит CDR тяжелой и легкой цепей, которые отличаются от CDR, присутствующих в аминокислотной последовательности V_H области, приведенной в SEQ ID NO: 324, и/или аминокислотной последовательности V_L области, приведенной в SEQ ID NO: 326. В некоторых вариантах осуществления представленное антитело содержит CDR тяжелой и легкой цепей, которые отличаются от CDR, присутствующих в аминокислотной последовательности V_H области, приведенной в SEQ ID NO: 325, и/или аминокислотной последовательности V_L области, приведенной в SEQ ID NO: 327.

[0221] В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются, например специфически связываются и/или распознают один или более эпитопов в ВСМА, например человеческом ВСМА, но не содержат V_H область, содержащую определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (CDR-H1), CDR-H2 или CDR-H3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 496, 507 или 513, соответственно, и/или антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не содержат V_L область, содержащую определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (CDR-L1), CDR-L2 или CDR-L3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 517, 532 или 551. В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются, например специфически связываются и/или

распознают один или более эпитопов в ВСМА, например человеческого ВСМА, но не содержат V_H область, содержащую определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (CDR-H1), CDR-H2 или CDR-H3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 588, 589 или 590, соответственно, и/или антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не содержат V_L область, содержащую определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (CDR-L1), CDR-L2 или CDR-L3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 588, 589 или 590. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H область и/или V_L область, отличающиеся от таковых антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые содержат аминокислотные последовательности V_H области и V_L области, приведенные в SEQ ID NO: 577 и 587, соответственно, или SEQ ID NO: 594 и 595, соответственно.

[0222] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент не содержат последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и/или CDR-L3, имеющие по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с последовательностями CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 и/или CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, содержащимися в антителе, содержащем аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 328, 329, 585 и/или 586.

[0223] Представленные антитела (например, антигенсвязывающие фрагменты) включают антитела, которые конкурируют за связывание с такими же или перекрывающимися эпитопами белка ВСМА, как эпитопы, которые связываются с эталонным антителом, представленным в настоящей заявке, но, тем не менее, содержат отличающиеся CDR, например, отличающиеся CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой и/или легкой цепи.

[0224] Среди представленных антител (например, антигенсвязывающих фрагментов) имеются антитела, которые не конкурируют за связывание с эпитопом белка ВСМА, отличающимся от эпитопов, с которыми связывается эталонное антитело, представленное в настоящем описании.

[0225] В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело имеет последовательность, присутствующую в представленном в настоящем описании антителе или его части, таком как любое из представленных в качестве примера антител. Например, в некоторых вариантах осуществления эталонное антитело содержит CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 1-3 и 140-144; CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 4-6, 145-148 и 372-374; CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 7-11, 149-157, 279-287 и 376-378; CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 26-36, 174-178, 380-392 и 394-398; CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 37-46, 179-183, 399-409 и 411-414; и/или CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из

любой из SEQ ID NO: 47-58, 184-194, 415-427 и 429-433. Например, в таких вариантах осуществления эталонное антитело имеет аминокислотную последовательность V_L области, выбранную из любой из SEQ ID: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557; и/или аминокислотную последовательность V_H области, выбранную из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533. В некоторых таких вариантах осуществления антитело имеет CDR 1, 2 и/или 3 тяжелой и/или легкой цепи, которые присутствуют в таком антителе.

[0226]

[0227] В некоторых вариантах осуществления антитела (например, антигенсвязывающий фрагмент) демонстрируют предпочтительное связывание с ВСМА-экспрессирующими клетками по сравнению с ВСМА-негативными клетками, такими как конкретные клетки, известные и/или представленные в настоящем описании как экспрессирующие ВСМА и известные как не экспрессирующие ВСМА. В некоторых вариантах осуществления предпочтение связывания наблюдают, когда измеренное связывание с ВСМА-экспрессирующими клетками значительно превышает связывание с неэкспрессирующими клетками. В некоторых вариантах осуществления кратность изменения степени связывания с клетками, экспрессирующими ВСМА, обнаруженная, например, путем измерения средней интенсивности флуоресценции в анализе, основанном на проточной цитометрии и/или по константе диссоциации или EC_{50} , по сравнению с клетками, не экспрессирующими ВСМА, составляет по меньшей мере или равна примерно 1,5, 2, 3, 4, 5, 6 или более, и/или является примерно такой же высокой, примерно равной, по меньшей мере такой же высокой или по меньшей мере примерно такой же высокой или больше, чем кратность изменения, наблюдаемая для соответствующей формы эталонного антитела. В некоторых случаях общая степень наблюдаемого связывания с ВСМА или с клетками, экспрессирующими ВСМА, является приблизительно такой же, по меньшей мере такой же высокой или больше, чем степень связывания, которая наблюдается для соответствующей формы эталонного антитела.

[0228]

[0229] В некоторых вариантах осуществления антитело (например, антигенсвязывающий фрагмент) специфически связывается с эпитопом, который перекрывается с эпитопом белка ВСМА, с которым связывается эталонное антитело. В некоторых аспектах среди таких антител имеются антитела, которые связываются с тем же или аналогичным эпитопом, что и эталонное антитело. В некоторых вариантах осуществления два антитела специфически связываются с одним и тем же эпитопом и/или перекрывающимся эпитопом, если все или, по существу, все аминокислотные мутации в антигене, которые уменьшают или устраняют связывание одного антитела, уменьшают или устраняют связывание другого антитела.

[0230] В некоторых вариантах осуществления антитело (например, антигенсвязывающий фрагмент) специфически связывается с эпитопом, который не перекрывается с эпитопом белка ВСМА, с которым связывается эталонное антитело. В

некоторых аспектах среди таких антител есть антитела, которые связываются с эпитопом, отличающимся от такового эталонного антитела. В некоторых вариантах осуществления два антитела специфически связываются с разными эпитопами, если все или, по существу, все аминокислотные мутации в антигене, которые уменьшают или устраняют связывание одного антитела, не уменьшают или не устраняют связывание другого антитела.

[0231] Антитело «конкурирует за связывание» с белком ВСМА с эталонным антителом, если оно конкурентно ингибирует связывание эталонного антитела с белком ВСМА, и/или если эталонное антитело конкурентно ингибирует связывание антитела с белком ВСМА. Антитело конкурентно ингибирует связывание эталонного антитела с антигеном, если присутствующее в избытке антитело детектируемо ингибирует (блокирует) связывание другого антитела с его антигеном. Можно указать конкретную степень ингибирования.

[0232] Анализы конкурентного ингибирования известны и включают анализы на основе ELISA, анализы на основе проточной цитометрии и анализы на основе RIA. В некоторых аспектах анализы конкурентного ингибирования выполняют путем введения меченой формы одного из антител в избытке и оценки его способности блокировать связывание другого антитела, которое является меченым детектируемым маркером с тем, чтобы можно было оценить степень связывания и ее уменьшение по обнаружению метки или маркера. В некоторых примерах конкурентное связывание может быть измерено с помощью анализов молекулярного взаимодействия и кинетики связывания, таких как анализ поверхностного плазмонного резонанса.

[0233] Представленные в настоящем описании анти-ВСМА антитела (например, антигенсвязывающие фрагменты) могут быть идентифицированы, подвергнуты скринингу или охарактеризованы относительно их физических/химических свойств и/или биологических активностей с помощью различных известных анализов. В одном из аспектов антитело тестируют на его антигенсвязывающую активность, например, с помощью известных методов, таких как ELISA, Вестерн-блоттинг и/или проточная цитометрия, включая клеточные анализы связывания, например, для оценки связывания антитела (например, конъюгированного с флуоресцентным маркером или меченого) в клетке, экспрессирующей целевой антиген, например ВСМА, в некоторых случаях по сравнению с результатами, полученными с использованием клеток, которые не экспрессируют целевой антиген, например ВСМА. Сродство связывания может быть измерено как K_D или EC_{50} . В некоторых примерах сродство связывания, кинетика связывания и/или константы связывания могут быть измерены с помощью анализов для определения молекулярного взаимодействия, таких как анализ поверхностного плазмонного резонанса.

[0234] Конкурентные анализы можно использовать для идентификации антитела, которое конкурирует с любым из представленных в настоящем описании антител (например, антигенсвязывающих фрагментов). Также известны и могут быть использованы анализы картирования эпитопов, связанных антителами и эталонными

антителами.

с. Иммуноконъюгаты

[0235] В некоторых вариантах осуществления антитело (например, антигенсвязывающий фрагмент) является иммуноконъюгатом или является его частью, в котором антитело конъюгировано с одной или более гетерологичными молекулами или фрагментом, таким как, без ограничения, цитотоксический или визуализирующий агент. Цитотоксические агенты включают, без ограничения, радиоактивные изотопы (например, At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹² и радиоактивные изотопы Lu); химиотерапевтические агенты (например, метотрексат, адриамицин, алкалоиды барвинка (винкристин, винбластин, этопозид), доксорубицин, мелфалан, митомицин С, хлорамбуцил, даунорубицин или другие интеркалирующие агенты); агенты, ингибирующие рост; ферменты и их фрагменты, такие как нуклеолитические ферменты; антибиотики; токсины, такие как низкомолекулярные токсины или ферментативно активные токсины. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгировано с одним или более цитотоксическими агентами, такими как химиотерапевтические агенты или лекарственные средства, агенты, ингибирующие рост, токсины (например, белковые токсины, ферментативно активные токсины бактериального, грибкового, растительного или животного происхождения или фрагменты) или радиоактивные изотопы.

[0236] Иммуноконъюгаты включают конъюгаты антитело-лекарственное средство (ADC), в которых антитело конъюгировано с одним или более лекарственными средствами, включая, без ограничения, майтансиноид (см. патенты США № 5,208,020, 5416,064 и европейский патент EP 0425235 B1); ауристин, такой как фрагменты лекарственных средств монометилауристин DE и DF (MMAE и MMAF) (см. патенты США №№ 5,635,483 и 5,780,588 и 7,498,298); доластин; калихеамицин или его производное (см. патенты США № 5,712,374, 5,714,586, 5,739,116, 5,767,285, 5,770,701, 5,770,710, 5,773,001 и 5,877,296; Hinman et al., Cancer Res. 53:3336-3342 (1993); и Lode et al., Cancer Res. 58:2925-2928 (1998)); антрациклин, такой как дауномицин или доксорубицин (см. Kratz et al., Current Med. Chem. 13:477-523 (2006); Jeffrey et al., Bioorganic & Med. Chem. Letters 16:358-362 (2006); Torgov. et al., Bioconj. Chem. 16:717-721 (2005); Nagy et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:829-834 (2000); Dubowchik et al., Bioorg. & Med. Chem. Letters 12:1529-1532 (2002); King et al., J. Med. Chem. 45:4336-4343 (2002) и патент США № 6,630,579); метотрексат; виндезин; таксан, такой как доцетаксел, паклитаксел, ларотаксел, тезетаксел и ортатаксел; трихотецин; и CC1065.

[0237] Также иммуноконъюгаты включают иммуноконъюгаты, у которых антитело (например, антигенсвязывающий фрагмент) конъюгировано с ферментативно активным токсином или его фрагментом, включая, без ограничения, цепь А дифтерийного токсина, несвязывающие активные фрагменты дифтерийного токсина, А цепь экзотоксина (от *Pseudomonas aeruginosa*), цепь А рицина, цепь А абрина, цепь А модекцина, альфа-сарцин, белки *Aleurites fordii*, белки диантины, белки *Phytolaca americana* (PAPI, PAPII и PAP-S), ингибитор из Момордики харанция (*momordica charantia*), курцин, кротин, ингибитор из

Saponaia officinalis, гелонин, митогеллин, рестриктоцин, феномицин, эномицин и трикотецены.

[0238] Также иммуноконъюгаты включают иммуноконъюгаты, в которых антитело (например, антигенсвязывающий фрагмент) конъюгировано с радиоактивным атомом с образованием радиоконъюгата. Типичные радиоактивные изотопы включают At^{211} , I^{131} , I^{125} , Y^{90} , Re^{186} , Re^{188} , Sm^{153} , Bi^{212} , P^{32} , Pb^{212} и радиоактивные изотопы Lu.

[0239] Конъюгаты антитела (например, антигенсвязывающего фрагмента) и цитотоксического агента могут быть получены с помощью любого из нескольких известных белковых связывающих агентов, например линкеров (см. Vitetta et al., Science 238:1098 (1987), WO94/11026). В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой пептид или полипептид или представляет собой химический линкер. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой высвобождаемый линкер или отщепляемый линкер. Линкер может представлять собой «отщепляемый линкер» или «высвобождаемый линкер», способствующий высвобождению в клетке цитотоксического лекарственного средства, такой как кислотно-лабильный линкер, расщепляемый пептидазой линкер, фотолабильный линкер, диметилловый линкер и дисульфидсодержащий линкер (Chari et al., Cancer Res. 52:127-131 (1992); патент США № 5,208,202). В некоторых вариантах осуществления высвобождаемый линкер или отщепляемый линкер высвобождается или отщепляется при наличии одного или более состояний или факторов, присутствующих в микроокружении опухоли (ТМЕ), включая матриксную металлопротеиназу (ММП), гипоксические условия или кислотные условия.

d. Полиспецифические антитела

[0240] В некоторых вариантах осуществления ВСМА-связывающие молекулы, например антитела или полипептиды, такие как химерные рецепторы, содержащие их, являются полиспецифическими. Среди полиспецифических связывающих молекул имеются полиспецифические антитела, в том числе, например, биспецифические или триспецифические антитела. Полиспецифические партнеры по связыванию, например антитела, обладают специфичностями связывания по меньшей мере к двум разным участкам, которые могут находиться в одном и том же или разных антигенах. В некоторых вариантах осуществления одна из специфичностей связывания относится к ВСМА, а другая - к другому антигену. В некоторых вариантах осуществления дополнительные связывающие молекулы связываются и/или распознают третий или более антигенов. В определенных вариантах осуществления биспецифические антитела могут связываться с двумя разными эпитопами ВСМА. Биспецифические антитела также могут быть использованы для локализации цитотоксических агентов в клетках, которые экспрессируют ВСМА. Биспецифические антитела могут быть получены в виде полноразмерных антител или фрагментов антител. К полиспецифическим антителам относятся полиспецифические одноцепочечные антитела, например, диатела, триатела и тетратела, тандемные ди-scFv и тандемные три-scFv. Также представлены полиспецифические химерные рецепторы, такие как полиспецифические CAR,

содержащие антитела (например, антигенсвязывающие фрагменты). Также представлены полиспецифические клетки, содержащие антитела или полипептиды, включая клетки, такие как клетки, содержащие белок клеточной поверхности, включая анти-BCMA антитело, и дополнительный белок клеточной поверхности, такой как дополнительный химерный рецептор, который связывается с другим антигеном или другим эпитопом на BCMA.

[0241] Примеры антигенов включают В-клеточные специфические антигены, другие опухолеспецифические антигены, такие как антигены, экспрессируемые специфически или связанные с лейкозом (например, В-клеточным лейкозом), лимфомой (например, лимфомой Ходжкина, неходжкинской лимфомой и т.д.) или миеломой, например множественной миеломой (MM), злокачественной опухолью из плазматических клеток (например, плазмоцитомой). Например, антигены включают антигены, которые экспрессируются специфически или ассоциированы с В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом (CLL), диффузной В-крупноклеточной лимфомой (DLBCL), острым миелоидным лейкозом (AML), острым лимфобластным лейкозом (ALL), лимфомой Беркитта (например, эндемической лимфомой Беркитта или спорадической лимфомой Беркитта), лимфомой из клеток мантийной зоны (MCL), немелкоклеточным раком легкого (NSCLC), хроническим миелоидным (или миелогенным) лейкозом (CML), волосатоклеточным лейкозом (HCL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомой (SLL), лимфомой из клеток маргинальной зоны, лимфомой Ходжкина (HL), неходжкинской лимфомой (NHL), анапластической крупноклеточной лимфомой (ALCL), рефрактерной фолликулярной лимфомой, макроглобулинемией Вальденстрема, фолликулярной лимфомой, мелкоклеточной лимфомой с нерасщепленными ядрами, лимфомой лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), лимфомой из клеток маргинальной зоны, нодальной лимфомой из моноцитоподобных В-клеток, иммунобластной лимфомой, крупноклеточной лимфомой, диффузной лимфомой из смешанных клеток, В-клеточной лимфангиомой легких, малой лимфоцитарной лимфомой, первичной медиастинальной В-клеточной лимфомой, лимфоплазмоцитарной лимфомой (LPL), нейробластомой, почечно-клеточным раком, раком толстой кишки, колоректальным раком, раком молочной железы, плоскоклеточным раком эпителия, меланомой, миеломой, такой как множественная миелома (например, несекреторная множественная миелома, тлеющая множественная миелома), раком желудка, раком пищевода, раком мозга, раком легких (например, мелкоклеточным раком легких), раком поджелудочной железы, раком шейки матки, раком яичников, раком печени (например, карциномой печени, гепатомой и т.д.), раком мочевого пузыря, раком простаты, раком яичка, раком щитовидной железы, раком матки, раком селезенки (например, лимфомой селезенки), раком надпочечников и/или раком головы и шеи, и антигены, экспрессируемые на Т-клетках.

[0242] В некоторых вариантах осуществления вторые или дополнительные антигены для стратегий множественного нацеливания включают антигены, где по

меньшей мере один из антигенов является универсальным опухолевым антигеном или членом его семейства. В некоторых вариантах осуществления второй или дополнительный антиген представляет собой антиген, экспрессируемый на опухоли. В некоторых вариантах осуществления ВСМА-связывающие молекулы, представленные в настоящем описании, нацелены на антиген того же типа опухоли, что и второй или дополнительный антиген. В некоторых вариантах осуществления второй или дополнительный антиген также может представлять собой универсальный опухолевый антиген или может представлять собой опухолевый антиген, специфический по отношению к типу опухоли.

[0243] Примеры вторых или дополнительных антигенов включают CD4, CD5, CD8, CD14, CD15, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD25, CD33, CD37, CD38, CD40, CD40L, CD46, CD52, CD54, CD74, CD80, CD126, CD138, B7, MUC-1, Ia, HM1.24, HLA-DR, тенасцин, фактор ангиогенеза, VEGF, PIGF, ED-B фибронектин, онкоген, онкогенный продукт, CD66a-d, антигены некроза, Ii, IL-2, T101, TAC, IL-6, ROR1, TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5), tEGFR, Her2, L1-CAM, мезотелин, CEA, поверхностный антиген гепатита В, антифолатный рецептор, CD24, CD30, CD44, EGFR, EGP-2, EGP-4, EPHa2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, димеры erbB, EGFR vIII, FBP, FCRL5, FCRH5, фетальный ацетилхолиновый рецептор, GD2, GD3, связанный с G-белком рецептор класса C, член группы 5 D (GPCR5D), HMW-MAA, IL-22R-альфа, IL-13R-альфа2, kdr, легкую цепь каппа, Льюис Y, молекулу адгезии L1-клеток (L1-CAM), меланома-ассоциированный антиген (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, преимущественно экспрессируемый антиген меланомы (PRAME), сурвивин, EGP2, EGP40, TAG72, B7-H6, рецептор IL-13 a2 (IL-13Ra2), CA9, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE A1, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, фолатный рецептор-а, CD44v6, CD44v7/8, интегрин avb6, 8H9, NCAM, рецепторы VEGF, 5T4, фетальный AchR, лиганды NKG2D, двойной антиген, антиген, ассоциированный с универсальной меткой, антиген рака яичка, MUC1, MUC16, NY-ESO-1, MART-1, gp100, онкофетальный антиген, VEGF-R2, карциноэмбриональный антиген (CEA), простатспецифический антиген, PSMA, Her2/neu, рецептор эстрогена, рецептор прогестерона, эфрин-B2, CD123, c-Met, GD-2, O-ацетилированный GD2 (OGD2), CE7, опухоль Вильмса 1 (WT-1), циклин, циклин A2, CCL-1, hTERT, MDM2, CYP1B, WT1, ливин, AFP, p53, циклин (D1), CS-1, BAFF-R, TACI, CD56, TIM-3, CD123, молекула адгезии L1-клеток, MAGE-A1, MAGE A3, циклин, такой как циклин A1 (CCNA1) и/или патоген-специфический антиген, биотинилированные молекулы, молекулы, экспрессируемые HIV, HCV, HBV и/или другими патогенами, и/или в некоторых аспектах, их неоэпитопы или неоантигены. В некоторых вариантах осуществления антиген ассоциирован или является универсальной меткой.

[0244] В некоторых аспектах антиген, например второй или дополнительный антиген, такой как специфический и/или связанный с заболеванием антиген, экспрессируется на множественной миеломе, такой как связанный с G-белком рецептор член D группы 5 класса C (GPCR5D), CD38 (гидролаза циклической АДФ-рибозы), CD138

(синдекан-1, синдекан, SYN-1), CS-1 (CS1, подмножество 1 CD2, CRACC, SLAMF7, CD319 и 19A24), BAFF-R, TACI и/или FcRH5. Другие примеры антигенов множественной миеломы включают CD56, TIM-3, CD33, CD123, CD44, CD20, CD40, CD74, CD200, EGFR, β 2-микроглобулин, HM1.24, IGF-1R, IL-6R, TRAIL-R1 и рецептор активина типа IIА (ActRIIA). См. Benson and Byrd, J. Clin. Oncol. (2012) 30(16):2013-15; Tao and Anderson, Bone Marrow Research (2011):924058; Chu et al., Leukemia (2013) 28(4):917-27; Garfall et al., Discov Med. (2014) 17(91):37-46. В некоторых вариантах осуществления антигены включают антигены, присутствующие в лимфоидных опухолях, миеломах, СПИД-ассоциированных лимфомах и/или лимфопролиферациях после трансплантации, таких как CD38. Антитела или антигенсвязывающие фрагменты, направленные на такие антигены, известны и включают, например, такие, которые описаны в патенте США № 8,153,655; 8,603,477, 8,008,450; публикациях заявок на патент США № US20120189622 или US20100260748; и/или международных публикациях РСТ № WO2006099875, WO2009080829 или WO2012092612 или WO2014210064. В некоторых вариантах осуществления такие антитела или их антигенсвязывающие фрагменты (например, scFv) содержатся в полиспецифических антителах, полиспецифических химерных рецепторах, таких как полиспецифические CAR и/или полиспецифические клетки.

е. Варианты

[0245] В некоторых вариантах осуществления антитела (например, антигенсвязывающий фрагмент) включают одно или более изменений аминокислот, например замен, делеций, вставок и/или мутаций, относительно последовательности антитела, представленного в настоящем описании. Примеры вариантов включают варианты, разработанные для улучшения средства связывания и/или других биологических свойств антитела. Варианты аминокислотной последовательности антитела могут быть получены путем введения соответствующих модификаций в нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, или путем пептидного синтеза. Такие модификации включают, например, делеции и/или вставки, и/или замены остатков в аминокислотных последовательностях антитела. Для получения конечной конструкции может быть выполнена любая комбинация делеций, вставок и замен, при условии, что конечная конструкция обладает требуемыми характеристиками, например, связыванием антигена.

[0246] В некоторых вариантах осуществления антитела (например, антигенсвязывающий фрагмент) включают одну или более аминокислотных замен, например, по сравнению с последовательностью антител, представленных в настоящем описании, и/или по сравнению с последовательностью природного репертуара, например человеческого репертуара. Участки, представляющие интерес для заместительного мутагенеза, включают CDR и FR. Аминокислотные замены могут быть введены в представляющее интерес антитело, и продукты могут быть подвергнуты скринингу на наличие требуемой активности, например, сохраненного/улучшенного связывания антигена, пониженной иммуногенности, улучшенного периода полураспада и/или

улучшенной эффекторной функции, такой как способность стимулировать антитело-зависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) или комплемент-зависимую цитотоксичность (CDC).

[0247] В некоторых вариантах осуществления один или более остатков в CDR родительского антитела (например, гуманизированного или человеческого антитела) являются замещенными. В некоторых вариантах осуществления замену выполняют для возвращения вида последовательности или положения в последовательности к последовательности зародышевой линии, такой как последовательность антитела, обнаруженная в зародышевой линии (например, человеческой зародышевой линии), например, для уменьшения вероятности иммуногенности, например, при введении человеку.

[0248] В некоторых вариантах осуществления изменения вносят в «горячие точки» CDR, остатки, кодируемые кодонами, которые мутируют с высокой частотой во время процесса соматического созревания (см., например, Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)), и/или остатки, которые связываются с антигеном, причем полученный вариант V_H или V_L тестируют на сродство связывания. Созревание сродства путем конструирования и повторного отбора из вторичных библиотек описано, например, у Hoogenboom et al. в *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001)). В некоторых вариантах осуществления созревания в переменные гены, отобранные для созревания сродства, вводится разнообразие любым из множества способов (например, с помощью подверженной ошибкам ПЦР, перетасовкой цепей или олигонуклеотид-направленного мутагенеза). Затем создают вторичную библиотеку. После этого библиотеку подвергают скринингу для выявления любых вариантов антител с требуемым сродством. Другой способ введения разнообразия включает CDR-ориентированные подходы, в которых выполняют рандомизацию нескольких остатков CDR (например, 4-6 остатков за раз). Остатки CDR, участвующие в связывании антигена, могут быть идентифицированы более точно, например, с помощью аланинового сканирующего мутагенеза или моделирования. CDR-H3 и CDR-L3, в частности, часто являются мишенями.

[0249] В некоторых вариантах осуществления в одной или более CDR могут происходить замены, вставки или делеции, при условии, что такие изменения существенно не снижают способность антитела связываться с антигеном. Например, в CDR могут быть выполнены консервативные изменения (например, консервативные замены, предусмотренные в настоящем описании), которые существенно не снижают сродство связывания. Такие изменения могут происходить, например, в CDR вне антигенсвязывающих остатков. В некоторых вариантах осуществления вариантов последовательностей V_H и V_L областей, представленных выше, каждый CDR либо не изменяется, либо содержит не более одной, двух или трех аминокислотных замен.

[0250] Инсерции аминокислотной последовательности включают слияния аминокислотной и/или карбоксильного конца длиной от одного остатка до полипептидов, содержащих сто

или более остатков, а также вставки одного или более аминокислотных остатков внутри последовательности. Примеры концевых вставок включают антитело с N-концевым метионильным остатком. Другие инсерционные варианты молекулы антитела включают слияние N- или C-конца антитела с ферментом или полипептидом, который увеличивает период полураспада антитела в сыворотке.

f. Модификации

[0251] В некоторых вариантах осуществления антитело изменяют для увеличения или уменьшения степени гликозилирования антитела, например, путем удаления или вставки одного или более участков гликозилирования путем изменения аминокислотной последовательности и/или путем модификации олигосахарида(ов), присоединенного(ых) к участкам гликозилирования, например, с использованием определенных клеточных линий. В некоторых вариантах осуществления удаляют или вводят N-связанное гликозилирование, представляющее собой участок гликозилирования, которое происходит на остатках аспарагина в консенсусной последовательности -Asn-Xaa-Ser/Thr.

[0252] Примеры модификаций, вариантов и клеточных линий описаны, например, в публикациях заявок на патент США № US 2003/0157108, US 2004/0093621, US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; Okazaki et al. J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87:614 (2004). Ripka et al. Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986); заявке на патент США № US 2003/0157108 A1, Presta, L; и WO 2004/056312 A1, Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87:614 (2004); Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006); и WO 2003/085107); WO 2003/011878 (Jean-Mairet et al.); патенте США № US 6,602,684 (Umana et al.); и US 2005/0123546 (Umana et al.); WO 1997/30087 (Patel et al.); WO 1998/58964 (Raju, S.); и WO 1999/22764 (Raju, S.).

[0253] Среди модифицированных антител имеются антитела, имеющие одну или более модификаций аминокислот в Fc-области, такие как антитела, имеющие последовательность человеческой Fc-области или другую часть константной области (например, Fc-область человеческого IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4), содержащей модификацию аминокислот (например, замену) в одном или более положениях аминокислот.

[0254] Такие модификации могут быть выполнены, например, для улучшения периода полураспада, изменения связывания с одним или более типами Fc-рецепторов и/или изменения эффекторных функций.

[0255] Варианты также включают сконструированные антитела, содержащие цистеин, такие как «тиоMAb», и другие сконструированные содержащие цистеин варианты, в которых один или более остатков антитела заменены остатками цистеина для создания реакционноспособных тиоловых групп на доступных участках, например, для использования при конъюгации агентов и агентов-линкеров для получения

иммуноконъюгатов. Сконструированные содержащие цистеин антитела описаны, например, в патентах США №№ 7,855,275 и 7,521,541.

[0256] В некоторых вариантах осуществления антитела (например, антигенсвязывающий фрагмент) модифицированы таким образом, чтобы они содержали дополнительные непротеиновые фрагменты, включая водорастворимые полимеры. Примеры полимеров включают, без ограничения, полиэтиленгликоль (ПЭГ), сополимеры этиленгликоль/пропиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу, декстран, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, поли-1,3-диоксолан, поли-1,3,6-триоксан, сополимер этилен/малеиновый ангидрид, полиаминокислоты (либо гомополимеры, либо статистические сополимеры) и декстран или поли(н-винилпирролидон)полиэтиленгликоль, гомополимеры полипропиленгликоля, сополимеры полипропиленоксид/этиленоксид, полиоксиэтилированные полиолы (например, глицерин), поливиниловый спирт и их смеси. Полиэтиленгликоль-пропиональдегид может иметь преимущества при производстве благодаря своей стабильности в воде. Полимер может иметь любую молекулярную массу и может быть разветвленным или неразветвленным. Количество полимеров, прикрепленных к антителу, может меняться, и в случае присоединения более одного полимера они могут быть одинаковыми или разными молекулами. В общем случае, количество и/или тип полимеров, используемых для дериватизации, моно определить, исходя из факторов, таких как, без ограничения, конкретные свойства или функции антитела, подлежащего улучшению, независимо от того, будет ли производное антитела использоваться в терапии при определенных условиях, и т.д.

В. Рекомбинантные рецепторы

[0257] Связывающие молекулы также включают полипептиды, содержащие любые из представленных в настоящем описании антител или антигенсвязывающих фрагментов, включая одноцепочечные белки клеточной поверхности, например, рекомбинантные рецепторы, такие как химерные антигенные рецепторы, содержащие такие антитела или антигенсвязывающие фрагменты. Представленные связывающие молекулы (например, ВСМА-связывающие молекулы) включают одноцепочечные белки клеточной поверхности, такие как рекомбинантные рецепторы (например, антигенные рецепторы), которые включают одно из представленных антител (например, антигенсвязывающий фрагмент). Рекомбинантные рецепторы включают антигенные рецепторы, которые специфически связываются с ВСМА, такие как антигенные рецепторы, содержащие представленные анти-ВСМА антитела, например антигенсвязывающие фрагменты. Антигенные рецепторы включают функциональные антигенные рецепторы, не относящиеся к TCR, такие как химерные антигенные рецепторы (CAR). Также предоставлены клетки, экспрессирующие рекомбинантные рецепторы и их применение в адоптивной клеточной терапии, такой как лечение заболеваний и расстройств, связанных с экспрессией ВСМА.

[0258] Примеры антигенных рецепторов, включая CAR, и способы

конструирования и введения таких антигенных рецепторов в клетки описаны, например, в международных публикациях заявок на патент №№ WO200014257, WO2013126726, WO2012/129514, WO2014031687, WO2013/166321, WO2013/071154, WO2013/123061, публикация заявок на патент США №№ US2002131960, US2013287748, US20130149337, патентах США 6,451,995, 7,446,190, 8,252,592, 8,339,645, 8,398,282, 7,446,179, 6,410,319, 7,070,995, 7,265,209, 7,354,762, 7,446,191, 8,324,353 и 8,4791,18, и Европейской заявке на патент EP2537416 и/или описанные у Sadelain et al., *Cancer Discov.* 2013 April; 3(4):388-398; Davila et al. (2013) *PLoS ONE* 8(4):e61338; Turtle et al., *Curr. Opin. Immunol.*, 2012 October; 24(5):633-39; Wu et al., *Cancer*, 2012 March 18(2):160-75. В некоторых аспектах антигенные рецепторы включают CAR, описанные в патенте США № 7,446,190, и рецепторы, описанные в публикации международной заявки на патент WO/2014055668 A1. Примеры CAR включают CAR, описанные в любой из вышеупомянутых публикаций, таких как WO2014031687, US 8,339,645, US 7,446,179, US 2013/0149337, патент США № 7,446,190, патент США № 8,389,282, например, и в которых антигенсвязывающую часть например scFv, заменяют антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, например, как предусмотрено в настоящем описании.

[0259] Химерные рецепторы включают химерные антигенные рецепторы (CAR). Химерные рецепторы, такие как CAR, обычно включают внеклеточный антигенсвязывающий домен, который включает или входит в состав одного из представленных анти-BCMA антител. Таким образом, химерные рецепторы, например CAR, обычно содержат в своих внеклеточных частях одну или более BCMA-связывающих молекул, таких как один или более антигенсвязывающих фрагментов, домен или часть, или одну или более переменных областей антитела и/или молекулы антитела, такие как представленные в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления CAR включает BCMA-связывающую часть или части молекулы антитела, такие как переменная область тяжелой цепи (VH) и/или переменная область легкой цепи (VL) антитела, например scFv-фрагмент антитела.

[0260] CAR, нацеленные на BCMA, описаны, например, Carpenter et al., *Clin Cancer Res.*, 2013, 19(8):2048-2060.

[0261] В некоторых вариантах осуществления рекомбинантный рецептор, такой как CAR, содержащий антитело (например, антигенсвязывающий фрагмент), представленное в настоящем описании, дополнительно включает спейсер, который может представлять собой или включать по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина или ее вариант или модифицированную версию, такую как шарнирная область, например шарнирная область IgG4, и/или область CH1/CL, и/или Fc. В некоторых вариантах осуществления константная область или часть представляет собой человеческий IgG, такой как IgG4 или IgG1. В некоторых аспектах часть константной области служит в качестве спейсерной области между антиген-распознающим компонентом (например, scFv) и трансмембранным доменом. Спейсер может иметь длину, которая обеспечивает повышенную чувствительность клетки после связывания антигена по сравнению с

отсутствием спейсера. В некоторых примерах спейсер имеет длину, равную или примерно равную 12 аминокислотам или не более 12 аминокислот. Примеры спейсеров включают те, которые содержат по меньшей мере примерно от 10 до 229 аминокислот, примерно от 10 до 200 аминокислот, примерно от 10 до 175 аминокислот, примерно от 10 до 150 аминокислот, примерно от 10 до 125 аминокислот, примерно от 10 до 100 аминокислот, примерно от 10 до 75 аминокислот, примерно от 10 до 50 аминокислот, примерно от 10 до 40 аминокислот, примерно от 10 до 30 аминокислот, примерно от 10 до 20 аминокислот или примерно от 10 до 15 аминокислот, включая любое целое число между конечными точками любого из перечисленных диапазонов. В некоторых вариантах осуществления спейсерная область содержит примерно 12 аминокислот или менее, примерно 119 аминокислот или менее или примерно 229 аминокислот или менее. Примеры спейсеров включают только шарнир IgG4, шарнир IgG4, связанный с доменами CH2 и CH3, или шарнир IgG4, связанный с доменом CH3. Примеры спейсеров включают, без ограничения, спейсеры, описанные у Hudecek et al. (2013) Clin. Cancer Res., 19:3153 или в публикации международной заявки на патент WO2014031687. В некоторых вариантах осуществления спейсер имеет последовательность, приведенной в SEQ ID NO: 363, и кодируется последовательностью, приведенной в SEQ ID NO: 364. В некоторых вариантах осуществления спейсер имеет последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 365. В некоторых вариантах осуществления спейсер имеет последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 366.

[0262] Антиген-распознающий компонент, как правило, связан с одним или более внутриклеточными сигнальными компонентами, такими как сигнальные компоненты, которые имитируют активацию через антигенный рецепторный комплекс, такой как TCR комплекс, в случае CAR, и/или сигнал через другой рецептор клеточной поверхности. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления ВСМА-связывающая молекула (например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент) связана с одним или более трансмембранными доменами, например раскрытыми в настоящем описании, и внутриклеточными сигнальными доменами, содержащими один или более внутриклеточных компонентов, например раскрытых в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен слит с внеклеточным доменом. В одном из вариантов осуществления используется трансмембранный домен, который естественным образом связан с одним из доменов в рецепторе, например, CAR. В некоторых случаях трансмембранный домен выбирают или модифицируют путем замены аминокислот, чтобы избежать связывания таких доменов с трансмембранными доменами одного и того же или разных поверхностных мембранных белков для сведения к минимуму взаимодействия с другими членами рецепторного комплекса.

[0263] Трансмембранный домен в некоторых вариантах осуществления получают из природного или синтетического источника. Если источник является природным, в некоторых аспектах домен происходит от любого связанного с мембраной или трансмембранного белка. Трансмембранные домены включают домены, полученные из

(т.е. содержат по меньшей мере трансмембранный домен(ы)) альфа-, бета- или дзета-цепи рецептора Т-клеток, CD3-эпсилон, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD28, CD33, CD37, CD45, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 и/или CD154. Альтернативно, трансмембранный домен в некоторых вариантах осуществления является синтетическим. В некоторых аспектах синтетический трансмембранный домен содержит преимущественно гидрофобные остатки, такие как лейцин и валин. В некоторых аспектах на каждом конце синтетического трансмембранного домена может находиться триплет фенилаланина, триптофана и валина. В некоторых вариантах осуществления прикрепление осуществляется посредством линкеров, спейсеров и/или трансмембранного(ых) домена(ов).

[0264] Внутриклеточные сигнальные домены включают те, которые имитируют или практически полностью воспроизводят сигнал, поступающий через природный антигенный рецептор, сигнал, поступающий через такой рецептор в комбинации с костимулирующим рецептором, и/или сигнал, сигнал, поступающий только через костимулирующий рецептор. В некоторых вариантах осуществления присутствует короткий олиго- или полипептидный линкер, например, линкер длиной от 2 до 10 аминокислот, такой как линкер, содержащий глицины и серины, например, глицин-сериновый дублет, который обеспечивает связь между трансмембранным доменом и внутриклеточным сигнальным доменом CAR.

[0265] Рецептор, например CAR, обычно включает внутриклеточный сигнальный домен, содержащий по меньшей мере один внутриклеточный сигнальный компонент или компоненты. В некоторых вариантах осуществления рецептор включает внутриклеточный компонент комплекса TCR, такой как цепь CD3 TCR, которая обеспечивает активацию Т-клеток и цитотоксичность, например, дзета-цепь CD3. Таким образом, в некоторых аспектах ВСМА-связывающее антитело связано с одним или более клеточными сигнальными модулями. В некоторых вариантах осуществления модули клеточной сигнализации включают трансмембранный домен CD3, внутриклеточные сигнальные домены CD3 и/или другие трансмембранные домены CD. В некоторых вариантах осуществления рецептор, например CAR, дополнительно включает часть одной или более дополнительных молекул, таких как Fc γ -рецептор, CD8, CD4, CD25 или CD16. Например, в некоторых аспектах CAR включает химерную молекулу между CD3-дзета (CD3- ζ) или Fc γ -рецептором и CD8, CD4, CD25 или CD16.

[0266] В некоторых вариантах осуществления после лигирования CAR цитоплазматический домен или внутриклеточный сигнальный домен CAR активирует по меньшей мере одну из нормальных эффекторных функций или ответов иммунной клетки, например Т-клетки, сконструированной для экспрессии CAR. Например, в некоторых контекстах CAR индуцирует функцию Т-клетки, такую как цитолитическая активность или Т-хелперную активность, такую как секреция цитокинов или других факторов. В некоторых вариантах осуществления вместо интактной иммуностимулирующей цепи используют, например, укороченную часть внутриклеточного сигнального домена

компонента антигенного рецептора или костимулирующей молекулы, если она передает сигнал эффекторной функции. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен или домены включают цитоплазматические последовательности Т-клеточного рецептора (TCR), а в некоторых аспектах также последовательности корецепторов, которые в естественных условиях действуют совместно с таким рецептором, инициируя трансдукцию сигнала после сцепления антигена с рецептором, и/или любое производное или вариант таких молекул, и/или любую синтетическую последовательность, которая обладает такой же функциональной способностью.

[0267] В случае природного TCR для полной активации обычно требуется не только передача сигналов через TCR, но также и костимулирующий сигнал. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, для обеспечения полной активации в CAR также включен компонент, позволяющий генерировать вторичный или костимулирующий сигнал. В других вариантах осуществления CAR не включает компонент, позволяющий генерировать костимулирующий сигнал. В некоторых аспектах в одной и той же клетке экспрессируется дополнительный CAR и обеспечивается компонент, позволяющий генерировать вторичный или костимулирующий сигнал.

[0268] Активация Т-клеток в некоторых аспектах описывается как опосредуемая двумя классами цитоплазматических сигнальных последовательностей: последовательностями, инициирующими антиген-зависимую первичную активацию через TCR (первичные цитоплазматические сигнальные последовательности), и последовательностями, действующими антиген-независимым образом, обеспечивая вторичный или костимулирующий сигнал (вторичные цитоплазматические сигнальные последовательности). В некоторых аспектах CAR включает один или оба из таких классов цитоплазматических сигнальных последовательностей.

[0269] В некоторых аспектах, CAR включает первичную цитоплазматическую сигнальную последовательность, которая регулирует первичную активацию комплекса TCR. Первичные цитоплазматические сигнальные последовательности, которые действуют стимулирующим образом, могут содержать сигнальные мотивы, известные как иммунорецепторные мотивы активации на основе тирозина, или ITAM. Примеры ITAM-содержащих первичных цитоплазматических сигнальных последовательностей включают последовательности, полученные из TCR или CD3-дзета, FcR-гамма, CD3-гамма, CD3-дельта и CD3-эпсилон. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен в CAR содержит цитоплазматический сигнальный домен, его часть или последовательность, полученную из CD3-дзета.

[0270] В некоторых вариантах осуществления CAR включает сигнальный домен (например, внутриклеточный сигнальный домен) и/или трансмембранную часть костимулирующей молекулы, такой как Т-клеточная костимулирующая молекула. Типичные костимулирующие молекулы включают CD28, 4-1BB, OX40, DAP10 и ICOS. В некоторых аспектах один и тот же CAR включает как активирующий или стимулирующий компоненты (например, цитоплазматическую сигнальную последовательность), так и

костимулирующие компоненты.

[0271] В некоторых вариантах осуществления активирующие или стимулирующие компоненты включены в один CAR, тогда как костимулирующий компонент обеспечивается другим CAR, распознающим другой антиген. В некоторых вариантах осуществления CAR включают активирующие или стимулирующие CAR и костимулирующие CAR, при этом оба экспрессируются в одной и той же клетке (см. WO2014/055668). В некоторых аспектах, CAR, нацеленный на BCMA, является стимулирующим или активирующим CAR; в других аспектах он является костимулирующим CAR. В некоторых вариантах осуществления, например для уменьшения нецелевых эффектов, клетки дополнительно включают ингибирующие CAR (iCAR, см. Fedorov et al., *Sci. Transl. Medicine*, 5(215) (декабрь 2013 г.), например, CAR, распознающий антиген, отличный от BCMA, вследствие этого активирующий или стимулирующий сигнал, поступающий через CAR, нацеленный на BCMA, уменьшается или ингибируется в результате связывания ингибирующего CAR со своим лигандом.

[0272] В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит трансмембранный CD28 и сигнальный домен, связанный с внутриклеточным доменом CD3 (например, CD3-дзета). В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен включает химерные CD28 и CD137 (4-1BB, TNFRSF9) костимулирующие домены, связанные с внутриклеточным доменом CD3-дзета.

[0273] В некоторых вариантах осуществления CAR включает один или более, например, два или более, костимулирующих доменов и активирующий домен, например первичный активирующий домен, расположенный в цитоплазматической части. Примеры CAR включают внутриклеточные компоненты CD3-дзета, CD28 и 4-1BB.

[0274] В некоторых вариантах осуществления последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие рекомбинантный рецептор, например CAR, дополнительно включают последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую один или более маркеров. В некоторых вариантах осуществления один или более маркеров представляют собой маркер трансдукции, суррогатный маркер и/или селективный маркер.

[0275] В некоторых вариантах осуществления маркер представляет собой маркер трансдукции или суррогатный маркер. Маркер трансдукции или суррогатный маркер можно использовать для обнаружения клеток, которые были введены с полинуклеотидом, например полинуклеотидом, кодирующим рекомбинантный рецептор. В некоторых вариантах осуществления маркер трансдукции может указывать или подтверждать наличие модификации в клетке. В некоторых вариантах осуществления суррогатный маркер представляет собой белок, который сконструирован так, что он коэкспрессируется на поверхности клетки с рекомбинантным рецептором, например CAR. В конкретных вариантах осуществления такой суррогатный маркер представляет собой поверхностный белок, модифицированный таким образом, что он имеет небольшую или активность или вообще является неактивным. В некоторых вариантах осуществления суррогатный маркер кодируется тем же полинуклеотидом, который кодирует рекомбинантный рецептор. В

некоторых вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая рекомбинантный рецептор, функционально связана с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей маркер, необязательно отделенной внутренним сайтом входа рибосомы (IRES), или нуклеиновой кислотой, кодирующей саморасщепляющийся пептид или пептид, который вызывает проскок рибосомы, такой как последовательность 2A, например T2A, P2A, E2A или F2A. В некоторых случаях вместе с сконструированной клеткой могут использоваться внешние маркерные гены для возможности обнаружения или отбора клеток и, в некоторых случаях, также для индукции гибели клетки.

[0276] Примеры суррогатных маркеров могут включать укороченные полипептиды клеточной поверхности, такие как укороченный рецептор 2 эпидермального фактора роста человека (tHER2), укороченный рецептор эпидермального фактора роста (EGFRt, пример последовательности EGFRt, приведен в SEQ ID NO: 11 или 76) или простатспецифический мембранный антиген (PSMA) или его модифицированная форма. EGFRt может содержать эпитоп, распознаваемый антителом цетуксимаб (Erbix®) или другим терапевтическим анти-EGFR антителом или связывающей молекулой, которую можно использовать для идентификации или отбора клеток, сконструированных с помощью конструкции EGFRt и рекомбинантного рецептора, такого как химерный антигенный рецептор (CAR), и/или для выделения или отделения клеток, экспрессирующих рецептор. См. патент США № 8,802,374 и Liu et al., Nature Biotech. 2016 April; 34(4):430-434). В некоторых аспектах маркер, например суррогатный маркер, включает весь или часть (например, укороченную форму) CD34, NGFR или рецептора эпидермального фактора роста (например, tEGFR). В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота, кодирующая маркер, функционально связана с полинуклеотидом, кодирующим последовательность линкера, такую как последовательность отщепляемого линкера, например T2A. Например, маркер и, необязательно, последовательность линкера могут быть любыми, как описано в публикации PCT WO2014031687. Например, маркер может быть укороченным EGFR (tEGFR), который, необязательно, связан с последовательностью линкера, такой как последовательность отщепляемого линкера T2A. Пример полипептида для укороченного EGFR (например, tEGFR) содержит последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 602 или 603, или последовательность аминокислот, которая имеет по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более идентичности последовательности с SEQ ID NO: 602 или 603.

[0277] В некоторых вариантах осуществления маркер представляет собой или содержит флуоресцентный белок, такой как зеленый флуоресцентный белок (GFP), усиленный зеленый флуоресцентный белок (EGFP), такой как супер-кратный GFP, красный флуоресцентный белок (RFP), такой как tdTomato, mCherry, mStrawberry, AsRed2, DsRed или DsRed2, голубой флуоресцентный белок (CFP), сине-зеленый флуоресцентный белок (BFP), усиленный синий флуоресцентный белок (EBFP) и желтый флуоресцентный белок (YFP) и их варианты, включая видовые варианты, мономерные варианты и кодон-

оптимизированные и/или улучшенные варианты флуоресцентных белков. В некоторых вариантах осуществления маркер представляет собой или содержит фермент, такой как люцифераза, ген *lacZ* из *E.coli*, щелочную фосфатазу, секретированную эмбриональную щелочную фосфатазу (SEAP), хлорамфеникол ацетилтрансферазу (CAT). Типичные светоизлучающие репортерные гены включают люциферазу (*luc*), β -галактозидазу, хлорамфеникол ацетилтрансферазу (CAT), β -глюкуронидазу (GUS) или их варианты.

[0278] В некоторых вариантах осуществления маркер представляет собой селективный маркер. В некоторых вариантах осуществления селективный маркер представляет собой или содержит полипептид, который придает устойчивость экзогенным агентам или лекарственным средствам. В некоторых вариантах осуществления селективный маркер представляет собой ген устойчивости к антибиотику. В некоторых вариантах осуществления селективный маркер представляет собой ген устойчивости к антибиотику, придающий клетке млекопитающего устойчивость к антибиотику. В некоторых вариантах осуществления селективный маркер представляет собой или содержит ген устойчивости к пуромицину, ген устойчивости к гигромицину, ген устойчивости к бластидину, ген устойчивости к неомицину, ген устойчивости к генетицину или ген устойчивости к зеоцину или их модифицированные формы.

[0279] В некоторых вариантах осуществления маркер представляет собой молекулу, например белок клеточной поверхности, который отсутствует в природных условиях на T-клетках или отсутствует в природных условиях на поверхности T-клеток, или ее часть.

[0280] В некоторых вариантах осуществления молекула представляет собой молекулу, не принадлежащую организму (несобственную молекулу), например несобственный белок, т.е. молекулу, которая не распознается как «собственная» иммунной системой хозяина, в который будут адоптивно перенесены клетки.

[0281] В некоторых вариантах осуществления маркер не выполняет терапевтическую функцию и/или не производит никакого эффекта и используется только в качестве маркера для методов генетического конструирования, например для отбора успешно сконструированных клеток. В других вариантах осуществления маркер может представлять собой терапевтическую молекулу или молекулу, иным образом оказывающую некоторый желательный эффект, например лиганд для клетки, с которой он может столкнуться *in vivo*, такой как костимулирующая молекула или молекула иммунной контрольной точки, для усиления и/или ослабления ответа у клетки при адоптивной передаче и встрече с лигандом.

[0282] В некоторых случаях CAR относится к CAR первого, второго и/или третьего поколения. В некоторых аспектах CAR первого поколения представляет собой CAR, который при связывании антигена обеспечивает только сигнал, индуцированный CD3-цепью; в некоторых аспектах CAR второго поколения представляют собой CAR, который обеспечивает такой сигнал и костимулирующий сигнал, например CAR, который включает внутриклеточный сигнальный домен костимулирующего рецептора, такого как

CD28 или CD137; в некоторых аспектах CAR третьего поколения представляет собой CAR, который включает множество костимулирующих доменов различных костимулирующих рецепторов.

[0283] В некоторых вариантах осуществления химерный антигенный рецептор включает внеклеточную часть, содержащую представленное в настоящем описании антитело или фрагмент. В некоторых аспектах химерный антигенный рецептор включает внеклеточную часть, содержащую представленное в настоящем описании антитело или фрагмент и внутриклеточный сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент включает scFv или однодоменное антитело, содержащее только V_H область, а внутриклеточный сигнальный домен содержит ITAM. В некоторых аспектах внутриклеточный сигнальный домен включает сигнальный домен дзета-цепи цепи CD3-дзета (CD3 ζ). В некоторых вариантах осуществления химерный антигенный рецептор включает трансмембранный домен, связывающий внеклеточный домен и внутриклеточный сигнальный домен. В некоторых аспектах трансмембранный домен содержит трансмембранную часть CD28. Внеклеточный домен и трансмембрана могут быть связаны прямо или косвенно. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен и трансмембрана связаны спейсером, таким как любой представленный в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления химерный антигенный рецептор содержит внутриклеточный домен костимулирующей молекулы (например, T-клеточной костимулирующей молекулы), например, между трансмембранным доменом и внутриклеточным сигнальным доменом. В некоторых аспектах T-клеточная костимулирующая молекула представляет собой CD28 или 4-1BB.

[0284] В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен рецептора (например, CAR) представляет собой трансмембранный домен человеческого CD28 или его варианта, например, трансмембранный домен, состоящий из 27 аминокислот человеческого CD28 (номер доступа: P10747.1). В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит внутриклеточный костимулирующий сигнальный домен человеческого CD28 или его функциональный вариант, например его домен, состоящий из 41 аминокислоты, и/или такой домен с заменой LL на GG в положениях 186-187 нативного белка CD28. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен содержит внутриклеточный костимулирующий сигнальный домен 4-1BB или его функциональный вариант, такой как цитоплазматический домен, состоящий из 42 аминокислот человеческого 4-1BB (номер доступа Q07011.1). В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит стимулирующий сигнальный домен человеческого CD3-дзета или его функциональный вариант, такой как цитоплазматический домен I12 AA изоформы 3 человеческого CD3 ζ (номер доступа: P20963.2) или сигнальный домен CD3-дзета, описанный в патенте США № 7,446,190.

[0285] В некоторых аспектах спейсер содержит только шарнирную область IgG, например только шарнир IgG4 или IgG1, например только шарнирный спейсер,

приведенный в SEQ ID NO: 363. В других вариантах осуществления спейсер представляет собой шарнир Ig, например, и шарнир IgG4, связанный с доменами CH2 и/или CH3. В некоторых вариантах осуществления спейсер представляет собой шарнир Ig, например шарнир IgG4, связанный с доменами CH2 и CH3, например приведенный в SEQ ID NO: 366. В некоторых вариантах осуществления спейсер представляет собой шарнир Ig, например шарнир IgG4, связанный только с доменом CH3, приведенный в SEQ ID NO: 365. В некоторых вариантах осуществления спейсер представляет собой или содержит последовательность, богатую глицином-серином, или другой гибкий линкер, такой как известные гибкие линкеры.

[0286] Например, в некоторых вариантах осуществления CAR включает ВСМА антитело или фрагмент, например любое антитело к человеческому ВСМА, включая sdAb и scFv, представленные в настоящем описании, спейсер, например любой спейсер, содержащий Ig-шарнир, трансмембранный домен CD28, внутриклеточный сигнальный домен CD28 и сигнальный домен CD3-дзета. В некоторых вариантах осуществления CAR включает ВСМА антитело или фрагмент, например любое антитело к человеческому ВСМА, включая sdAb и scFv, представленные в настоящем описании, спейсер, например любой спейсер, содержащий Ig-петли, трансмембранный домен CD28, 4-1BB внутриклеточный сигнальный домен и сигнальный домен CD3-дзета. В некоторых вариантах осуществления такие конструкции CAR дополнительно включают элемент T2A проскока рибосомы и/или последовательность tEGFR, например, расположенный ниже CAR.

[0287] В некоторых вариантах осуществления полиспецифические связывающие молекулы, например, полиспецифические химерные рецепторы, такие как полиспецифические CAR, могут содержать любое полиспецифическое антитело, включая, например, биспецифические антитела, полиспецифические одноцепочечные антитела, например, диатела, триатела и тетратела, тандемные ди-scFv и тандемные три-scFv, такие как, описанные выше в разделе I.A.

[0288] В настоящем описании также представлены одноцепочечные белки клеточной поверхности, содержащие аминокислотную последовательность scFv, выбранную из любой из SEQ ID NO: 128-139, 268-278, 558-576 и 578-583. В некоторых из таких вариантов осуществления scFv содержит последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 128, 132, 278 и 502. В некоторых из таких вариантов осуществления scFv содержит последовательность SEQ ID NO: 560.

С. Сконструированные клетки

[0289] Также предоставлены клетки, такие как сконструированные клетки, которые содержат рекомбинантный рецептор (например, химерный антигенный рецептор), например клетка, которая содержит внеклеточный домен, включающий представленное в настоящем описании анти-ВСМА антитело или фрагмент. Также предоставлены популяции таких клеток, композиции, содержащие такие клетки и/или обогащенные такими клетками, например, в которых клетки, экспрессирующие ВСМА-связывающую

молекулу, составляют по меньшей мере 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или более процентов от общего количества клеток в композиции или клеток определенного типа, таких как Т-клетки или CD8⁺ или CD4⁺ клетки. Композиции включают фармацевтические композиции и составы для введения, например, для адоптивной клеточной терапии. Также предоставлены терапевтические способы введения клеток и композиций субъектам, например пациентам.

[0290] Таким образом, настоящее изобретение относится к генетически сконструированным клеткам, экспрессирующим рекомбинантные рецепторы, содержащие антитела, например к клеткам, содержащим CAR. Клетки, как правило, представляют собой эукариотические клетки, такие как клетки млекопитающих, и, как правило, представляют собой человеческие клетки. В некоторых вариантах осуществления клетки, происходящие из крови, костного мозга, лимфы или лимфоидных органов, представляют собой клетки иммунной системы, такие как клетки врожденного или адаптивного иммунитета, например миелоидные или лимфоидные клетки, включая лимфоциты, обычно Т-клетки и/или НК-клетки. Другие примеры клеток включают стволовые клетки, такие как мультипотентные и плюрипотентные стволовые клетки, в том числе индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPSC). Клетки обычно представляют собой первичные клетки, такие как клетки, выделенные непосредственно от субъекта и/или выделенные от субъекта и замороженные. В некоторых вариантах осуществления клетки включают одно или более подмножеств Т-клеток или других типов клеток, таких как целые популяции Т-клеток, клетки CD4⁺, клетки CD8⁺ и их субпопуляции, например, которые определяют по функции, состоянию активации, зрелости, способности к дифференцировке, расширению, рециркуляции, локализации и/или персистенции, антигенной специфичности, типу антигенного рецептора, присутствию в конкретном органе или компартменте, профилем секреции маркера или цитокина и/или степенью дифференцировки. Применительно к подлежащему лечению субъекту клетки могут быть аллогенными и/или аутологичными. Методы включают пригодные к использованию методы. В некоторых аспектах, применительно к пригодным к использованию методам, клетки являются плюрипотентными и/или мультипотентными, такими как стволовые клетки, например индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPSC). В некоторых вариантах осуществления методы включают извлечение клеток из субъекта, приготовление, обработку, культивирование и/или конструирование их, как представлено в настоящем описании, и повторное введение тому же пациенту до или после криоконсервации.

[0291] Подтипы и субпопуляции Т-клеток и/или CD4⁺ и/или CD8⁺ Т-клеток включают наивные Т (T_N) клетки, эффекторные Т-клетки (T_{EFF}), Т-клетки памяти и их подтипы, такие как как стволовые Т-клетки памяти (T_{SCM}), центральные Т-клетки памяти (T_{CM}), эффекторные Т-клетки памяти (T_{EM}) или терминально дифференцированные эффекторные Т-клетки памяти, инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL), незрелые Т-клетки, зрелые Т-клетки, хелперные Т-клетки, цитотоксические Т-клетки,

ассоциированные со слизистой оболочкой инвариантные Т-клетки (MAIT), природные и адаптивные регуляторные Т-клетки (Treg), хелперные Т-клетки, такие как клетки TH1, клетки TH2, клетки TH3, клетки TH17, клетки TH9, клетки TH22, фолликулярные хелперные Т-клетки, альфа/бета Т клетки и дельта/гамма Т клетки.

[0292] В некоторых вариантах осуществления клетки являются клетками природных киллеров (NK). В некоторых вариантах осуществления изобретения клетки представляют собой моноциты или гранулоциты, например миелоидные клетки, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, тучные клетки, эозинофилы и/или базофилы.

[0293] В некоторых вариантах осуществления клетки включают одну или более нуклеиновых кислот, введенных методами генетического конструирования (генной инженерии), и тем самым экспрессируют рекомбинантные или генетически сконструированные продукты таких нуклеиновых кислот. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновые кислоты являются гетерологичными, т.е. обычно не присутствуют в клетке или образце, полученном из клетки, например кислота, полученная из другого организма или клетки, которая, например, обычно не присутствует в клетке, подвергаемой генетическому конструированию, и/или организме, из которого получена такая клетка. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновые кислоты не встречаются в природе, например отсутствующая в природе нуклеиновая кислота, включая нуклеиновую кислоту, которая содержит комбинации химерных нуклеиновых кислот, кодирующих различные домены из множества различных типов клеток. В некоторых вариантах осуществления клетки (например, сконструированные клетки) содержат вектор (например, вирусный вектор, вектор экспрессии и т.д.), представленный в настоящем описании, такой как вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую рекомбинантный рецептор, представленный в настоящем описании.

а. Векторы и методы генетического конструирования

[0294] Также представлены способы, нуклеиновые кислоты, композиции и наборы для экспрессии связывающих молекул (например, анти-BCMA связывающих молекул), включая рекомбинантные рецепторы (например, CAR), содержащие связывающие молекулы, и для получения сконструированных клеток, экспрессирующих такие связывающие молекулы. В некоторых вариантах осуществления одна или более связывающих молекул, включая рекомбинантные рецепторы (например, CAR), могут быть генетически сконструированы в клетках или множестве клеток. Методы генетического конструирования обычно включают введение в клетку нуклеиновой кислоты, кодирующей рекомбинантный или сконструированный компонент, например ретровирусную трансдукцию, трансфекцию или трансформацию.

[0295] В некоторых вариантах осуществления перенос гена осуществляется сначала путем стимуляции клетки, например, путем объединения ее со стимулом, который индуцирует ответ, такой как пролиферация, выживание и/или активация, например, измеренный по экспрессии цитокина или маркера активации с последующей трансдукцией активированных клеток и их размножения в культуре до количества,

достаточного для клинического применения.

[0296] В некоторых случаях сверхэкспрессия стимулирующего фактора (например, лимфокина или цитокина) может быть токсичной для субъекта. Таким образом, в некоторых контекстах сконструированные клетки включают генные сегменты, которые вызывают восприимчивость клеток к отрицательному отбору *in vivo*, например, при введении при адоптивной иммунотерапии. Например, в некоторых аспектах клетки сконструированы таким образом, что они могут быть удалены в результате изменения *in vivo* состояния пациента, которому они вводятся. Отрицательный селектируемый фенотип может быть результатом включения гена, который придает чувствительность к вводимому агенту, например соединению. Отрицательно селектируемые гены включают ген тимидинкиназы вируса простого герпеса I типа (HSV-I TK) (Wigler et al., Cell 2:223, 1977), который придает чувствительность к ганцикловиру; ген клеточной гипоксантин-фосфорибозилтрансферазы (HPRT), ген клеточной аденин-фосфорибозилтрансферазы (APRT), бактериальную цитозин-деаминазу (Mullen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 89:33 (1992)).

[0297] В некоторых аспектах клетки дополнительно сконструированы для стимуляции экспрессии цитокинов или других факторов. Различные способы введения генетически сконструированных компонентов, например антигенных рецепторов, например CAR, хорошо известны и могут использоваться вместе с представленными способами и композициями. Примеры способов включают способы переноса нуклеиновых кислот, кодирующих рецепторы, в том числе с помощью вируса, например, ретровируса или лентивируса, трансдукции, транспозонов и электропорации.

[0298] В некоторых вариантах осуществления рекомбинантные нуклеиновые кислоты переносят в клетки с помощью частиц рекомбинантных инфекционных вирусов, таких как, например, векторы, полученные из вируса обезьяньего гриппа 40 (SV40), аденовируса, аденоассоциированного вируса (AAV). В некоторых вариантах осуществления рекомбинантные нуклеиновые кислоты переносят в Т-клетки с помощью рекомбинантных лентивирусных векторов или ретровирусных векторов, таких как гамма-ретровирусные векторы (см., например, Koste et al. (2014) Gene Therapy 2014 Apr 3. doi: 10.1038/gt.2014.25; Carlens et al. (2000) Exp Hematol 28(10):1137-46; Alonso-Camino et al. (2013) Mol Ther Nucl Acids 2, e93; Park et al., Trends Biotechnol. 2011 November 29(11):550-557).

[0299] В некоторых вариантах осуществления ретровирусный вектор имеет длинную концевую повторяющуюся последовательность (LTR), например, ретровирусный вектор, полученный из вируса мышинного лейкоза Молони (MoMLV), вируса миелопролиферативной саркомы (MPSV), вируса мышинных эмбриональных стволовых клеток (MESV), вируса мышинных стволовых клеток (MSCV), вируса, формирующего фокус селезенки (SFFV), вируса иммунодефицита человека типа 1 (HIV-1) или аденоассоциированного вируса (AAV). Большинство ретровирусных векторов происходят от мышинных ретровирусов. В некоторых вариантах осуществления ретровирусы

включают те, которые получены из любого источника клеток птиц или млекопитающих. Ретровирусы обычно амфотропны, что означает, что они способны инфицировать клетки-хозяева нескольких видов, включая человека. В одном из вариантов осуществления экспрессируемый ген заменяет ретровирусные последовательности gag, pol и/или env. Описан ряд иллюстративных ретровирусных систем (например, патенты США № 5,219,740; 6,207,453; 5,219,740; Miller and Rosman (1989) *BioTechniques* 7:980-990; Miller, A.D. (1990) *Human Gene Therapy* 1:5-14; Scarpa et al. (1991) *Virology* 180:849-852; Burns et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:8033-8037; и Boris-Lawrie and Temin (1993) *Cur. Opin. Genet. Develop.* 3:102-109).

[0300] Известны способы лентивирусной трансдукции. Примеры таких способов описаны, например, в Wang et al. (2012) *J. Immunother.* 35(9):689-701; Cooper et al. (2003) *Blood.* 101:1637-1644; Verhoeven et al. (2009) *Methods Mol Biol.* 506:97-114; и Cavalieri et al. (2003) *Blood.* 102(2):497-505.

[0301] В некоторых вариантах осуществления рекомбинантные нуклеиновые кислоты переносят в Т-клетки методом электропорации (см., например, Chicaubam et al. (2013) *PLoS ONE* 8(3):e60298 and Van Tedeloo et al. (2000) *Gene Therapy* 7(16):1431-1437). В некоторых вариантах осуществления рекомбинантные нуклеиновые кислоты переносят в Т-клетки с помощью транспозиции (см., например, Manuri et al. (2010) *Hum Gene Ther* 21(4):427-437; Sharma et al. (2013) *Molec Ther Nucl Acids* 2, e74; и Huang et al. (2009) *Methods Mol Biol* 506:115-126). Другие способы введения и экспрессии генетического материала в иммунных клетках включают трансфекцию с использованием фосфата кальция (например, как описано в *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York, N.Y.), слияние протопластов, трансфекцию, опосредованную катионными липосомами; бомбардировку частицы микрочастицами вольфрама (Johnston, *Nature*, 346:776-777 (1990)); и соосаждение ДНК с помощью фосфата стронция (Brash et al., *Mol. Cell Biol.*, 7:2031-2034 (1987)).

[0302] Другие подходы и векторы для переноса нуклеиновых кислот, кодирующих рекомбинантные продукты, описаны, например, в публикации международной заявки на патент WO2014055668 и патенте США № 7,446,190.

[0303] Дополнительные нуклеиновые кислоты, например, гены для введения, представляют собой гены для повышения эффективности терапии, например, обеспечивающие повышение жизнеспособности и/или функции перенесенных клеток; гены для обеспечения генетического маркера для отбора и/или оценки клеток, например, оценки выживания или локализации *in vivo*; гены для повышения безопасности, например, делающие клетку восприимчивой к отрицательному отбору *in vivo*, как описано Lupton S.D. et al., *Mol. and Cell Biol.*, 11:6 (1991); и Riddell et al., *Human Gene Therapy* 3:319-338 (1992); см. также публикации PCT/US91/08442 и PCT/US94/05601 Lupton et al., описывающие использование бифункциональных селективируемых слитых генов, полученных в результате слияния доминантного положительного селективного маркера с отрицательным селективируемым маркером. См., например, Riddell et al., патент США №

6,040,177, кол. 14-17.

[0304] В некоторых вариантах осуществления можно генетически сконструировать одну или более связывающих молекул, включая антитела и/или рекомбинантные рецепторы (например, CAR), с возможностью их экспрессии в клетках или множестве клеток. В некоторых вариантах осуществления первый рекомбинантный рецептор и вторая связывающая молекула, например рекомбинантный рецептор, кодируются одинаковыми или отдельными молекулами нуклеиновых кислот. В некоторых вариантах осуществления сконструированы дополнительные связывающие молекулы с возможностью их экспрессии в клетках или множестве клеток.

[0305] В некоторых вариантах осуществления вектор или конструкция могут содержать один промотор, который управляет экспрессией одной или более молекул нуклеиновых кислот. В некоторых вариантах осуществления такие молекулы нуклеиновых кислот, например транскрипты, могут быть мультицистронными (бицистронными или трицистронными, см., например, патент США № 6,060,273). Например, в некоторых вариантах осуществления единицы транскрипции могут быть сконструированы как бицистронные единицы, содержащие IRES (внутренний сайт входа рибосомы), который позволяет коэкспрессировать генные продукты (например, кодировать первый и второй химерный рецептор) путем транскрипции с одного промотора. Альтернативно, в некоторых случаях один промотор может направлять экспрессию РНК, которая содержит в одной открытой рамке считывания (ОРС) два или три гена (например, кодирующих молекулу, участвующую в модулировании метаболического пути, и кодирующих рекомбинантный рецептор), разделенных друг от друга последовательностями, кодирующими саморасщепляющийся пептид (например, последовательность 2А) или сайт узнавания протеазы (например, фурин). Таким образом, ОРС кодирует один полипептид, который либо во время трансляции (в случае 2А), либо после трансляции превращается в отдельные белки. В некоторых случаях пептид, такой как Т2А, может привести к тому, что рибосома проскочит (проскок рибосомы) синтез пептидной связи на С-конце элемента 2А, приводя к разделению между концом последовательности 2А и следующим расположенным ниже пептидом (см., например, de Felipe. *Genetic Vaccines and Ther.* 2:13 (2004) и deFelipe et al. *Traffic* 5: 616-626 (2004)). Многие элементы 2А известны в данной области. Примеры последовательностей 2А, которые можно использовать в способах и нуклеиновых кислотах, представленных в настоящем описании, включают, без ограничения, последовательности 2А из вируса ящура (F2А, например, SEQ ID NO: 601), вируса конского ринита А (E2А, например, SEQ ID NO: 600), вируса *Thosea asigna* (T2А, например, SEQ ID NO: 596 или 597) и тешовируса-1 свиньи (P2А, например, SEQ ID NO: 598 или 599), описанные в публикации патента США № 20070116690. В некоторых вариантах осуществления один или более различных или отдельных промоторов управляют экспрессией одной или более молекул нуклеиновой кислоты, кодирующих одну или более связывающих молекул, например рекомбинантных рецепторов.

[0306] Любая из связывающих молекул, например антител и/или рекомбинантных рецепторов, представленных в настоящем описании, например ВСМА-связывающие молекулы и/или дополнительные рекомбинантные рецепторы, может кодироваться полинуклеотидами, содержащими одну или более молекул нуклеиновых кислот, кодирующих рецепторы, в любых комбинациях или конструкциях. Например, один, два, три или более полинуклеотидов могут кодировать один, два, три или более разных рецепторов или доменов. В некоторых вариантах осуществления один вектор или конструкция содержит молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие одну или более связывающих молекул, например антитело и/или рекомбинантный рецептор, и отдельный вектор или конструкция содержит молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие дополнительную связывающую молекулу, например антитело и/или рекомбинантный рецептор. Каждая молекула нуклеиновой кислоты также может кодировать один или более маркеров, таких как поверхностный маркер, например укороченный EGFR (tEGFR).

[0307] Также представлены композиции, содержащие одну или более молекул нуклеиновой кислоты, векторов или конструкций, таких как описанные выше. В некоторых вариантах осуществления молекулы нуклеиновой кислоты, векторы, конструкции или композиции могут использоваться для конструирования клеток, таких как Т-клетки, для экспрессии любой из связывающих молекул, например антитела или рекомбинантного рецептора, и/или дополнительных связывающих молекул.

в. Подготовка клеток для модификации методами генетического конструирования

[0308] В некоторых вариантах осуществления получение сконструированных клеток включает одну или более стадий культивирования и/или приготовления. Клетки для введения рекомбинантного рецептора (например, CAR) могут быть выделены из образца, такого как биологический образец, например, полученный или выделенный из субъекта. В некоторых вариантах осуществления субъект, из которого выделена клетка, является субъектом, имеющим заболевание или состояние или нуждающимся в клеточной терапии, или которому будет назначена клеточная терапия. Субъектом в некоторых вариантах осуществления является человек, нуждающийся в конкретном терапевтическом вмешательстве, таком как адоптивная клеточная терапия, для которой клетки выделяют, обрабатывают и/конструируют.

[0309] Соответственно, клетки в некоторых вариантах осуществления являются первичными клетками, например первичными человеческими клетками. Образцы включают ткани, жидкости и другие образцы, взятые непосредственно у субъекта, а также образцы, полученные в результате одного или более этапов обработки, таких как разделение, центрифугирование, генетическое конструирование (например, трансдукция с помощью вирусного вектора), промывка и/или инкубация. Биологический образец может представлять собой образец, полученный непосредственно из биологического источника, или образец, который продуцируется. Биологические образцы включают, без ограничения, биологические жидкости организма, такие как кровь, плазма, сыворотка, спинномозговая

жидкость, синовиальная жидкость, моча и пот, образцы тканей и органов, включая обработанные образцы, полученные из них.

[0310] В некоторых аспектах образец, из которого получены или выделены клетки, представляет собой кровь или образец, полученный из крови, или является или получен из продукта афереза или лейкоафереза. Примеры образцов включают цельную кровь, мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC), лейкоциты, костный мозг, тимус, биопсию ткани, опухоль, лейкоз, лимфому, лимфатический узел, кишечную лимфоидную ткань, лимфоидную ткань, связанную со слизистой оболочкой, селезенку, другие лимфоидные ткани, печень, легкие, желудок, кишечник, толстую кишку, почки, поджелудочную железу, молочную железу, кости, предстательную железу, шейку матки, яички, яичники, миндалину или другие органы и/или полученные из них клетки. Образцы включают, в контексте клеточной терапии, например адоптивной клеточной терапии, образцы из аутологичных и аллогенных источников.

[0311] В некоторых вариантах осуществления клетки получают из клеточных линий, например Т-клеточных линий. Клетки в некоторых вариантах осуществления получают из ксеногенного источника, например, от мыши, крысы, примата, не являющегося человеком, или свиньи.

[0312] В некоторых вариантах осуществления выделение клеток включает один или более этапов приготовления и/или неаффинного разделения клеток. В некоторых примерах клетки промывают, центрифугируют и/или инкубируют в присутствии одного или более реагентов, например, для удаления нежелательных компонентов, обогащения желаемыми компонентами, лизирования или удаления клеток, чувствительных к конкретным реагентам. В некоторых примерах клетки разделяют на основе одного или более свойств, таких как плотность, адгезивные свойства, размер, чувствительность и/или устойчивость к конкретным компонентам.

[0313] В некоторых примерах клетки из циркулирующей крови субъекта получают, например, путем афереза или лейкоафереза. Образцы, в некоторых аспектах, содержат лимфоциты, включая Т-клетки, моноциты, гранулоциты, В-клетки, другие ядросодержащие лейкоциты, эритроциты и/или тромбоциты, и в некоторых аспектах содержат клетки, отличные от эритроцитов и тромбоцитов.

[0314] В некоторых вариантах осуществления клетки крови, полученные от субъекта, промывают, например, для удаления фракции плазмы, и помещают клетки в соответствующий буфер или среду для последующих этапов обработки. В некоторых вариантах осуществления клетки промывают фосфатно-солевым буфером (PBS). В некоторых вариантах осуществления в промывочном растворе отсутствуют кальций и/или магний, и/или многие или все двухвалентные катионы. В некоторых аспектах этап промывки выполняют с помощью полуавтоматической «проточной» центрифуги (например, устройство для обработки клеток Cobe 2991, Baxter) в соответствии с инструкциями производителя. В некоторых аспектах этап промывки выполняют путем фильтрации в тангенциальном потоке (TFF) в соответствии с инструкциями

производителя. В некоторых вариантах осуществления клетки ресуспендируют в различных биосовместимых буферах после промывки, например, PBS, не содержащем $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$. В некоторых вариантах осуществления компоненты образца клеток крови удаляют, и клетки ресуспендируют непосредственно в культуральной среде.

[0315] В некоторых вариантах осуществления способы включают способы разделения клеток на основе плотности, такие как получение лейкоцитов из периферической крови путем лизиса эритроцитов и центрифугирования в градиенте перколла или фиколла.

[0316] В некоторых вариантах осуществления способы выделения включают разделение клеток различных типов на основе экспрессии или присутствия в клетке одной или более специфических молекул, таких как поверхностные маркеры, например поверхностные белки, внутриклеточные маркеры или нуклеиновая кислота. В некоторых вариантах осуществления может использоваться любой известный способ разделения на основе таких маркеров. В некоторых вариантах осуществления разделение представляет собой разделение на основе сродства или иммуноаффинности. Например, выделение в некоторых аспектах включает разделение клеток и популяций клеток на основе экспрессии клеток или уровня экспрессии одного или более маркеров, обычно маркеров клеточной поверхности, например, путем инкубации с антителом или партнером по связыванию, который специфически связывается с таким маркером, затем обычно следуют этапы промывки и отделения клеток, связанных с антителом или партнером по связыванию, от тех клеток, которые не связаны с антителом или партнером по связыванию.

[0317] Такие этапы разделения могут основываться на положительном отборе, при котором клетки, связавшие реагенты, сохраняют для дальнейшего использования, и/или отрицательном отборе, при котором сохраняют клетки, не связанные с антителом или партнером по связыванию. В некоторых примерах для дальнейшего использования сохраняют обе фракции. В некоторых аспектах отрицательный отбор может быть особенно полезным в отсутствие доступных антител, по существу, позволяющих выполнить идентификацию типа клеток в гетерогенной популяции, и следовательно разделение лучше проводить на основе маркеров, экспрессируемых клетками, которые отличаются от требуемой популяции.

[0318] Разделение не должно приводить к 100% обогащению или удалению конкретной клеточной популяции или клеток, экспрессирующих конкретный маркер. Например, положительный отбор или обогащение клеток определенного типа, таких как клетки, экспрессирующие маркер, относится к увеличению количества или процента таких клеток, но не обязательно приводит к полному отсутствию клеток, не экспрессирующих такой маркер. Аналогично, отрицательный отбор, удаление или истощение клеток определенного типа, таких как клетки, экспрессирующие маркер, относится к уменьшению количества или процента таких клеток, но не должно приводить к полному удалению всех таких клеток.

[0319] В некоторых примерах выполняют несколько раундов этапов разделения, в которых фракция, отобранная в одном этапе по принципу положительного или отрицательного отбора, подвергается другому этапу разделения, такому как путем последующего разделения с помощью положительного или отрицательного отбора. В некоторых примерах один этап разделения может приводить к истощению клеток, экспрессирующих несколько маркеров одновременно, например, путем инкубации клеток с множеством антител или партнеров по связыванию, каждый из которых является специфическим в отношении маркера, нацеленного на отрицательный отбор. Аналогичным образом, несколько типов клеток могут быть одновременно подвергнуты положительному отбору путем инкубации клеток с множеством антител или партнеров по связыванию, экспрессируемых на различных типах клеток.

[0320] Например, в некоторых аспектах конкретные субпопуляции Т-клеток, такие как клетки, положительные или экспрессирующие высокие уровни одного или более поверхностных маркеров, например CD28+, CD62L+, CCR7+, CD27+, CD127+, CD4+, CD8+, CD45RA+ и/или CD45RO+ Т-клетки, выделяют с помощью методов положительного или отрицательного отбора.

[0321] Например, CD3+, CD28+ Т-клетки могут быть подвергнуты положительному отбору с использованием анти-CD3/анти-CD28 конъюгированных магнитных шариков (например, DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T-Cell Expander, MACSiBeads и т.д.).

[0322] В некоторых вариантах осуществления выделение осуществляют путем обогащения конкретной популяции клеток с помощью положительного отбора или путем истощения определенной популяции клеток с помощью отрицательного отбора. В некоторых вариантах осуществления положительный или отрицательный отбор осуществляется путем инкубации клеток с одним или более антителами или другими связывающими агентами, которые специфически связываются с одним или более поверхностными маркерами, экспрессируемыми (маркер+) или экспрессируемыми на относительно более высоком уровне (маркерный^{high}) на клетках, подвергаемых положительному или отрицательному отбору, соответственно.

[0323] В некоторых вариантах осуществления Т-клетки отделяют от образца РВМС путем отрицательного отбора маркеров, экспрессируемых на клетках, не являющихся Т-клетками, таких как В-клетки, моноциты или другие лейкоциты, такие как CD14. В некоторых аспектах для разделения хелперных CD4+ и цитотоксических CD8+ Т-клеток используется этап CD4+ или CD8+ отбора. Такие CD4+ и CD8+ популяции могут быть далее отсортированы в подпопуляции путем положительного или отрицательного отбора маркеров, экспрессируемых или экспрессируемых на относительно более высоком уровне в одной или более субпопуляциях наивных Т-клеток, Т-клеток памяти и/или эффекторных Т-клеток.

[0324] В некоторых вариантах осуществления CD8+ клетки дополнительно обогащают или истощают по отношению к наивным клеткам, центральным клеткам

памяти, эффекторным клеткам памяти и/или стволовым центральным клеткам памяти, например с помощью положительного или отрицательного отбора на основе поверхностных антигенов, связанных с соответствующей субпопуляцией. В некоторых вариантах осуществления обогащение центральных Т-клеток памяти (T_{CM}) выполняют для повышения эффективности, например, для улучшения долгосрочной выживаемости, размножения и/или приживления после введения, которые в некоторых аспектах являются особенно устойчивым в таких субпопуляциях. См. Terakura et al. (2012) Blood.1:72-82; Wang et al. (2012) J Immunother. 35(9):689-701. В некоторых вариантах осуществления объединение T_{CM} -обогащенных $CD8^+$ Т-клеток и $CD4^+$ Т-клеток дополнительно повышает эффективность.

[0325] В вариантах осуществления Т-клетки памяти присутствуют как в $CD62L^+$, так и в $CD62L^-$ подмножествах $CD8^+$ лимфоцитов периферической крови. РВМС могут быть обогащены или истощены в отношении $CD62L-CD8^+$ и/или $CD62L^+CD8^+$ фракций, например, с помощью анти- $CD8$ антител и анти- $CD62L$ антител.

[0326] В некоторых вариантах осуществления обогащение центральных Т-клеток памяти (T_{CM}) основано на положительной или высокой поверхностной экспрессии $CD45RO$, $CD62L$, $CCR7$, $CD28$, $CD3$ и/или $CD127$; в некоторых аспектах оно основано на отрицательном отборе клеток, экспрессирующих или экспрессирующих в высокой степени $CD45RA$ и/или гранзим В. В некоторых аспектах выделение $CD8^+$ популяции, обогащенной T^{CM} клетками, выполняют путем истощения клеток, экспрессирующих $CD4$, $CD14$, $CD45RA$, и положительного отбора или обогащения клеток, экспрессирующих $CD62L$. В одном из аспектов обогащение центральных Т-клеток памяти (T_{CM}) осуществляют, начиная с отрицательной фракции клеток, отобранной на основе экспрессии $CD4$, которую подвергают отрицательному отбору на основе экспрессии $CD14$ и $CD45RA$ и положительному отбору на основе $CD62L$. Такой отбор в некоторых аспектах выполняют одновременно, а в других аспектах - последовательно, в любом порядке. В некоторых аспектах один и тот же этап отбора на основе экспрессии $CD4$, используемый при получении популяции или субпопуляции клеток $CD8^+$, также используется для генерации популяции или субпопуляции клеток $CD4^+$, при этом сохраняют как положительные, так и отрицательные фракции разделения на основе $CD4$, которые затем используют на последующих этапах методов, необязательно после одного или более дополнительных этапов положительного или отрицательного отбора.

[0327] В конкретном примере образец РВМС или другой образец белых кровяных клеток подвергают отбору в отношении $CD4^+$ клеток, при этом сохраняют как отрицательную, так и положительную фракции. Отрицательная фракция затем подвергается отрицательному отбору на основе экспрессии $CD14$ и $CD45RA$ и положительному отбору на основе характеристики маркера для центральных Т-клеток памяти, такого как $CD62L$ или $CCR7$, где положительный и отрицательный отборы выполняют в любом порядке.

[0328] $CD4^+$ Т-хелперные клетки сортируют на группы наивных клеток,

центральных клеток памяти и эффекторных клеток путем идентификации популяций клеток, которые имеют антигены клеточной поверхности. CD4⁺ лимфоциты могут быть получены стандартными методами. В некоторых вариантах осуществления наивными CD4⁺ Т-лимфоцитами являются CD45RO⁻, CD45RA⁺, CD62L⁺, CD4⁺ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления CD4⁺ центральные клетки памяти представляют собой CD62L⁺ и CD45RO⁺. В некоторых вариантах осуществления эффекторные CD4⁺ клетки представляют собой CD62L⁻ и CD45RO⁻.

[0329] В одном из примеров для обогащения CD4⁺ клеток путем отрицательного отбора коктейль с моноклональными антителами обычно включает антитела к CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR и CD8. В некоторых вариантах осуществления антитело или партнер по связыванию связаны с твердой подложкой или матрицей, такой как магнитные микроносители или парамагнитные носители, обеспечивая разделение клеток путем положительного и/или отрицательного отбора. Например, в некоторых вариантах осуществления клетки и популяции клеток разделяют или выделяют, используя иммуномагнитные (или аффинно-магнитные) методы разделения (м. обзор в *Methods in Molecular Medicine*, vol. 58: *Metastasis Research Protocols*, Vol. 2: *Cell Behavior In vitro and In vivo*, p 17-25 Edited by: S. A. Brooks and U. Schumacher © Humana Press Inc., Totowa, NJ).

[0330] В некоторых аспектах образец или композиция клеток, подлежащие разделению, инкубируют с малым по размеру, намагничиваемым или магнитно-чувствительным материалом, таким как магнитно-чувствительные частицы или микрочастицы, такие как парамагнитные носители (например, такие как носители Dynabeads или MACS). Магнитно-чувствительный материал, например частица, обычно прямо или косвенно связан с партнером по связыванию, например антителом, которое специфически связывается с молекулой, например поверхностным маркером, присутствующим на клетке, клетках или популяции клеток, которые требуется отделить, например, которые требуется подвергнуть отрицательному или положительному отбору.

[0331] В некоторых вариантах осуществления магнитная частица или носитель содержит магнитно-чувствительный материал, связанный с конкретным связывающим элементом, таким как антитело или другой партнер по связыванию. Существует много известных магнитно-чувствительных материалов, используемых в методах магнитного разделения. Подходящие магнитные частицы включают частицы, описанные в Molday, патенте США 4,452,773 и в Европейском патенте EP 452342 B, которые включены в настоящее описание в виде ссылки. Другим примером являются частицы размера коллоидных частиц, такие как описано Owen в патенте США 4795698 и Liberti et al., патент США. 5,200,084.

[0332] Инкубацию обычно проводят в условиях, при которых антитела или партнеры по связыванию, или молекулы, такие как вторичные антитела или другие реагенты, которые специфически связываются с такими антителами или партнерами по связыванию, которые прикреплены к магнитной частице или шарик, связываются специфически с молекулами клеточной поверхности, если присутствуют на клетках в

образце.

[0333] В некоторых аспектах образец помещают в магнитное поле, и те клетки, на которые прикреплены магнитно-чувствительные или намагничиваемые частицы, будут притягиваться к магниту и отделяться от немеченых клеток. В случае положительного отбора сохраняют клетки, которые притягиваются к магниту; в случае отрицательного отбора сохраняют клетки, которые не притягиваются (клетки без метки). В некоторых аспектах во время одного и того же этапа отбора выполняют комбинацию положительного и отрицательного отбора, при этом положительные и отрицательные фракции сохраняют и дополнительно обрабатывают или подвергают дополнительным этапам разделения.

[0334] В некоторых вариантах осуществления магниточувствительные частицы покрыты первичными антителами или другими партнерами по связыванию, вторичными антителами, лектинами, ферментами или стрептавидином. В некоторых вариантах осуществления магнитные частицы прикрепляются к клеткам через покрытие из первичных антител, специфических для одного или более маркеров. В некоторых вариантах осуществления клетки, а не носители, метят первичным антителом или партнером по связыванию, а затем добавляют магнитные частицы, покрытые специфическим к типу клеток вторичным антителом или другим партнером по связыванию (например, стрептавидином). В некоторых вариантах осуществления магнитные частицы, покрытые стрептавидином, используются в комбинации с биотинилированными первичными или вторичными антителами.

[0335] В некоторых вариантах осуществления магниточувствительные частицы остаются прикрепленными к клеткам, которые должны быть впоследствии инкубированы, культивированы и/или сконструированы; в некоторых аспектах частицы остаются прикрепленными к клеткам, предназначенным для введения пациенту. В некоторых вариантах осуществления намагничиваемые или магниточувствительные частицы удаляют из клеток. Способы удаления намагничиваемых частиц из клеток известны и включают, например, использование конкурирующих немеченых антител, намагничиваемых частиц или антител, конъюгированных с отщепляемыми линкерами, и т.д. В некоторых вариантах осуществления намагничиваемые частицы являются биоразлагаемыми.

[0336] В некоторых вариантах осуществления отбор на основе средства осуществляет путем магнитно-активированной сортировки клеток (MACS) (Miltenyi Biotec, Auburn, CA). Системы магнитно-активированной сортировки клеток (MACS) обеспечивают высокую чистоту клеток, подвергнутых отбору, к которым прикреплены намагниченные частицы. В некоторых вариантах осуществления MACS работает в режиме, в котором нецелевые и целевые виды последовательно элюируют после приложения внешнего магнитного поля. Другими словами, клетки, прикрепленные к намагниченным частицам, удерживаются на месте, в то время как незакрепленные частицы элюируются. Затем после завершения этого первого этапа элюирования виды, которые были захвачены магнитным полем и не были элюированы, освобождаются

определенным образом, позволяя их элюирование и восстановление. В некоторых вариантах осуществления нецелевые клетки метят и удаляют из гетерогенной популяции клеток.

[0337] В некоторых вариантах осуществления выделение или разделение выполняют с помощью системы, устройства или аппарата, которые выполняют один или более этапов методов выделения, подготовки клеток, разделения, обработки, инкубации, культивирования и/или этапы приготовления состава. В некоторых аспектах система используется для выполнения каждого из этих этапов в закрытой или стерильной среде, например, для минимизации ошибки, манипуляций, выполняемых пользователем, и/или загрязнения. В одном из примеров система представляет собой систему, описанную в публикации международной заявке на патент № WO2009/072003 или US 20110003380 A1.

[0338] В некоторых вариантах осуществления система или устройство выполняет один или более, например, все этапы выделения, обработки, конструирования и приготовления состава в интегрированной или автономной системе и/или автоматизированным или программируемым способом. В некоторых аспектах система или устройство включает компьютер и/или компьютерную программу, взаимодействующую с системой или устройством, которая позволяет пользователю программировать, контролировать, оценивать результат и/или регулировать различные аспекты этапов обработки, выделения, конструирования и приготовления состава.

[0339] В некоторых аспектах разделение и/или другие этапы осуществляют с помощью системы CliniMACS (Miltenyi Biotec), например, для автоматического разделения клеток в масштабе клиники в закрытой и стерильной системе. Компоненты могут включать встроенный микрокомпьютер, блок магнитной сепарации, перистальтический насос и различные прижимные клапаны. Встроенный компьютер в некоторых аспектах контролирует все компоненты прибора и дает указание системе на выполнение повторяющихся процедур в стандартизированной последовательности. Блок магнитного разделения в некоторых аспектах включает перемещаемый постоянный магнит и держатель для колонны разделения. Перистальтический насос контролирует скорость потока по всему трубопроводу и вместе с прижимными клапанами обеспечивает контролируемый поток буфера через систему и непрерывную подачу суспензии клеток.

[0340] В системе CliniMACS в некоторых аспектах используются связанные с антителами намагничиваемые частицы, которые поставляются в стерильном непирогенном растворе. В некоторых вариантах осуществления после мечения клеток магнитными частицами клетки промывают для удаления избыточных частиц. Затем мешок для приготовления клеток соединяют с комплектом трубок, который, в свою очередь, соединяют с мешком, содержащим буфер и мешком для сбора клеток. Комплект труб состоит из предварительно собранных стерильных трубок, включая колонку предварительного разделения и разделительную колонку, и предназначен только для одноразового использования. После запуска программы разделения система автоматически вносит образец клеток в разделительную колонку. Меченые клетки

удерживаются в колонке, в то время как немеченые клетки вымываются с помощью нескольких этапов промывки. В некоторых вариантах осуществления популяции клеток для использования в способах, представленных в настоящем описании, являются немечеными и не удерживаются в колонке. В некоторых вариантах осуществления популяции клеток для использования в способах, представленных в настоящем описании, являются мечеными и удерживаются в колонке. В некоторых вариантах осуществления популяции клеток для использования в представленных в настоящем описании способах элюируют из колонки после выключения магнитного поля и собирают в мешок для сбора клеток.

[0341] В некоторых вариантах осуществления разделение и/или другие этапы выполняют с помощью системы CliniMACS Prodigy (Miltenyi Biotec). Система CliniMACS Prodigy в некоторых аспектах оснащена блоком обработки клеток, который выполнен с возможностью автоматической промывки и фракционирования клеток центрифугированием. Система CliniMACS Prodigy также может включать встроенную камеру и программное обеспечение для распознавания изображений, которое определяет оптимальную конечную точку фракционирования клеток путем распознавания макроскопических слоев продукта исходных клеток. Например, периферическая кровь может быть автоматически разделена на эритроциты, лейкоциты и слои плазмы. Система CliniMACS Prodigy также может включать интегрированную камеру для культивирования клеток, которая исполняет протоколы для клеточных культур, такие как, например, дифференцировка и размножение клеток, загрузка антигена и длительное культивирование клеток. Входные порты могут обеспечить стерильное удаление и пополнение носителя, а клетки можно контролировать с помощью встроенного микроскопа. См., например, Klebanoff et al. (2012) *J Immunother.* 35 (9):651-660, Terakura et al. (2012) *Blood.* 1:72-82 и Wang et al. (2012) *J Immunother.* 35 (9):689-701.

[0342] В некоторых вариантах осуществления популяцию клеток, представленную в настоящем описании, собирают и обогащают (или истощают) методом проточной цитометрии, в котором клетки, окрашенные множеством маркеров клеточной поверхности, переносят в жидком потоке. В некоторых вариантах осуществления популяцию клеток, представленную в настоящем описании, собирают и обогащают (или истощают) путем сортировки по препаративной шкале (FACS). В некоторых вариантах осуществления популяцию клеток, представленную в настоящем описании, собирают и обогащают (или истощают) с помощью чипов микроэлектромеханических систем (MEMS) в комбинации с системой обнаружения на основе FACS (см., например, WO 2010/033140, Cho et al. (2010) *Lab Chip* 10, 1567-1573 и Godin et al. (2008) *J. Biophoton.* 1(5):355-376. В обоих случаях клетки можно метить несколькими маркерами, что позволяет выделить четко определенные подмножества Т-клеток с высокой чистотой.

[0343] В некоторых вариантах осуществления антитела или партнеры по связыванию метят одним или более детектируемыми маркерами для облегчения разделения с помощью положительного и/или отрицательного отбора. Например,

разделение может быть основано на связывании с флуоресцентно меченными антителами. В некоторых примерах разделение клеток на основе связывания антител или других партнеров по связыванию, специфичных для одного или более маркеров клеточной поверхности, осуществляют в жидком потоке, таком как активированная флуоресценцией сортировка клеток (FACS), включая препаративную шкалу (FACS) и/или чипы микроэлектромеханических систем (MEMS), например, в комбинации с системой обнаружения методом проточной цитометрии. Такие методы позволяют выполнять положительный и отрицательный отбор на основе нескольких маркеров одновременно.

[0344] В некоторых вариантах осуществления способы получения включают этапы замораживания, например, криоконсервацию клеток, до или после выделения, инкубации и/или конструирования. В некоторых вариантах осуществления этап заморозки и последующего оттаивания позволяет удалить гранулоциты и, в некоторой степени, моноциты из клеточной популяции. В некоторых вариантах осуществления клетки суспендируют в замораживающем растворе, например, после этапа промывки для удаления плазмы и тромбоцитов. В некоторых аспектах можно использовать любое из множества известных растворов и параметров для заморозки. Один пример включает использование PBS, содержащий 20% DMSO и 8% человеческого сывороточного альбумина (HSA), или другие подходящие среды для заморозки клеток. Затем их разбавляют средой в отношении 1:1, так что конечная концентрация DMSO и HSA составляет 10% и 4%, соответственно. Затем клетки замораживают до -80°C со скоростью 1° в минуту и хранят в паровой фазе резервуара для хранения жидкого азота.

[0345] В некоторых вариантах осуществления представленные способы включают этапы культивирования, инкубации, выращивания и/или генетического конструирования. Например, в некоторых вариантах осуществления представлены способы инкубации и/или конструирования популяций истощенных клеток и композиции для выращивания клеток.

[0346] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления клеточные популяции инкубируют в композиции для выращивания клеток. Инкубацию и/или конструирование можно выполнять в сосуде для выращивания культур, таком как блок, камера, лунка, колонка, пробирка, набор трубок, клапан, флакон, культуральная чашка, мешок или другой контейнер для выращивания или культивирования клеток.

[0347] В некоторых вариантах осуществления клетки инкубируют и/или выращивают до или в сочетании с методами генетического конструирования. Этапы инкубации могут включать выращивание, культивирование, стимуляцию, активацию и/или размножение. В некоторых вариантах осуществления композиции или клетки инкубируют в стимулирующих условиях или в присутствии стимулирующего агента. Такие условия включают условия, предназначенные для индукции, пролиферации, размножения, активации и/или выживания клеток в популяции, имитации воздействия антигена и/или праймирования клеток для генетического конструирования, такой как введение рекомбинантного антигенного рецептора.

[0348] Условия могут включать одно или более из: конкретных сред, температуры,

содержания кислорода, содержания диоксида углерода, времени, агентов, например, питательных веществ, аминокислот, антибиотиков, ионов и/или стимулирующих факторов, таких как цитокины, хемокины, антигены, партнеры по связыванию, слитые белки, рекомбинантные растворимые рецепторы и любые другие агенты, предназначенные для активации клеток.

[0349] В некоторых вариантах осуществления стимулирующие условия или агенты включают один или более агентов, например лиганд, который способен активировать внутриклеточный сигнальный домен комплекса TCR. В некоторых аспектах агент включает или инициирует внутриклеточный сигнальный каскад TCR/CD3 в Т-клетке. Такие агенты могут включать антитела, такие как антитела, специфические к TCR, например, анти-CD3. В некоторых вариантах осуществления стимулирующие условия включают один или более агентов, например, лиганд, который способен стимулировать костимулирующий рецептор, например анти-CD28. В некоторых вариантах осуществления такие агенты и/или лиганды могут быть связаны с твердой подложкой, такой как сфера, и/или одним или более цитокинами. Необязательно, способ размножения может дополнительно включать стадию добавления к культуральной среде анти-CD3 антитела и/или анти-CD28 антитела (например, в концентрации, по меньшей мере, примерно 0,5 нг/мл). В некоторых вариантах осуществления стимулирующие агенты включают IL-2, IL-15 и/или IL-7. В некоторых аспектах концентрация IL-2 составляет, по меньшей мере, примерно 10 ед./мл.

[0350] В некоторых аспектах инкубацию выполняют в соответствии с методами, такими как описанные в патенте США № 6,040,177, выданном на имя Riddell et al.; Klebanoff et al. (2012) *J. Immunother.* 35 (9):651-660, Terakura et al. (2012) *Blood*.1:72-82 и/или Wang et al. (2012) *J Immunother.* 35 (9):689-701.

[0351] В некоторых вариантах осуществления Т-клетки размножают путем добавления в композицию для выращивания клеток клеток-фидеров, таких как неделящиеся мононуклеарные клетки периферической крови (РВМС) (например, чтобы полученная в результате популяция клеток содержала по меньшей мере примерно 5, 10, 20 или 40 или более клеток-фидеров РВМС для каждого Т-лимфоцита в исходной популяции, предназначенной для размножения); и инкубации культуры (например, в течение времени, достаточного для увеличения количества Т-клеток). В некоторых аспектах неделящиеся клетки-фидеры могут содержать гамма-облученные клетки-фидеры РВМС. В некоторых вариантах осуществления РВМС облучают гамма-лучами в диапазоне от примерно 3000 до 3600 рад для предотвращения деления клеток. В некоторых аспектах клетки-фидеры добавляют в культуральную среду перед добавлением популяций Т-клеток.

[0352] В некоторых вариантах осуществления стимулирующие условия включают температуру, подходящую для роста человеческих Т-лимфоцитов, например, по меньшей мере примерно 25 градусов Цельсия, обычно по меньшей мере примерно 30 градусов, и обычно примерно 37 градусов Цельсия. Необязательно, инкубация может дополнительно

включать добавление неделящихся EBV-трансформированных лимфобластоидных клеток (LCL) в качестве клеток-фидеров. LCL можно облучать гамма-лучами в диапазоне от 6000 до 10000 рад. Клетки-фидеры LCL в некоторых аспектах представлены в любом подходящем количестве, например в виде отношения клеток-фидеров LCL к исходным Т-лимфоцитам, по меньшей мере, примерно 10:1.

[0353] В вариантах осуществления антиген-специфические Т-клетки, такие как антиген-специфические CD4⁺ и/или CD8⁺ Т-клетки, получают путем стимуляции антигеном наивных или антигенспецифических Т-лимфоцитов. Например, антигенспецифические линии или клоны Т-клеток можно генерировать для цитомегаловирусных антигенов путем выделения Т-клеток из инфицированных субъектов и стимуляции клеток *in vitro* тем же антигеном.

с. Сконструированные клетки, вектора и композиции для множественного нацеливания

[0354] Также представлены клетки, такие как сконструированные клетки, которые могут связываться и/или нацеливаться на несколько антигенов. В некоторых вариантах осуществления улучшенная селективность и специфичность достигается с помощью стратегий, направленных на несколько антигенов. Такие стратегии как правило включают несколько антигенсвязывающих доменов, которые обычно присутствуют на разных генетически сконструированных антигенных рецепторах и специфически связываются с разными антигенами. В некоторых вариантах осуществления изобретения клетки обладают способностью связывать более одного антигена. Например, в некоторых вариантах осуществления клетки сконструированы с возможностью экспрессии полиспецифических связывающих молекул. В некоторых вариантах осуществления клетки экспрессируют несколько связывающих молекул, например рекомбинантные рецепторы, каждая из которых может нацеливаться на один антиген или несколько антигенов, например один рецептор, который нацелен на ВСМА, такой как любой из представленных в настоящем описании, и другой рецептор, который нацелен на другой антиген, например опухолевый антиген. В некоторых аспектах в клетку вводят несколько генетически сконструированных антигенных рецепторов, которые специфически связываются с разными антигенами, каждый из которых экспрессируется во время заболевания или состояния и становится мишенью, на которую нацеливаются клетки или ткани или их клетки. В некоторых аспектах такие признаки могут устранять или уменьшать вероятность нецелевых эффектов или повышать эффективность. Например, когда отдельный антиген, экспрессируемый при заболевании или состоянии, также экспрессируется в здоровых или нормальных клетках, такие подходы множественного нацеливания могут обеспечивать селективность в отношении желаемых типов клеток за счет необходимости связываться через многочисленные антигенные рецепторы для активации клетки или стимуляции конкретной эффекторной функции. В некоторых вариантах осуществления для экспрессии одной или более различных связывающих молекул может быть сконструировано множество клеток, например рекомбинантных

рецепторов, каждый из которых может нацеливаться на один антиген или несколько антигенов.

[0355] Также предоставлены полиспецифические клетки, содержащие любую из представленных в настоящем описании связывающих молекул, такие как клетки, содержащие белок клеточной поверхности, включая анти-BCMA антитело, и дополнительный белок клеточной поверхности, такой как дополнительный химерный рецептор, который связывается с другим антигеном или другим эпитопом на BCMA. В некоторых вариантах осуществления предоставлены композиции клеток, которые экспрессируют рекомбинантные рецепторы, где одна или более из связывающих молекул, полиспецифических связывающих молекул и/или рекомбинантных рецепторов связываются и/или нацелены на BCMA. Также предоставлены композиции клеток, содержащие множество клеток, которые экспрессируют одну или более различных связывающих молекул, например рекомбинантных рецепторов, которые могут нацеливаться на один или более антигенов. В некоторых вариантах осуществления полиспецифические связывающие молекулы и/или рекомбинантные рецепторы нацелены на один или более разных эпитопов на BCMA.

[0356] В некоторых вариантах осуществления предоставлена композиция клеток, где каждый тип клеток экспрессирует одну или более связывающих молекул, например, рекомбинантных рецепторов. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит (например, была трансформирована) один или более векторов, содержащих одну или более нуклеиновых кислот, которые кодируют одну или более аминокислотных последовательностей, содержащих одно или более антител и/или их частей, например его антигенсвязывающих фрагментов. В некоторых вариантах осуществления предоставлена одна или более таких клеток. В некоторых вариантах осуществления предоставлена композиция, содержащая одну или более таких клеток. В некоторых вариантах осуществления одна или более клеток могут экспрессировать разные антитела или одно и то же антитело. В некоторых вариантах осуществления каждая из клеток экспрессирует одно или более антител, например более одного антитела. В некоторых вариантах осуществления каждая из клеток экспрессирует полиспецифическую связывающую молекулу, например полиспецифический рецептор, например CAR.

[0357] В некоторых вариантах осуществления клетки включают стратегии множественного нацеливания, которые нацелены на BCMA, и второй или дополнительный антиген, связанный с конкретным заболеванием или состоянием. В некоторых вариантах осуществления второй или дополнительный антиген становится мишенью для полиспецифической связывающей молекулы и/или для множества связывающих молекул и/или множества клеток, например одной или более клеток, каждая из которых сконструирована с возможностью экспрессии одного или более рекомбинантных рецепторов. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантный рецептор, нацеленный на второй или дополнительный антиген, экспрессируется в той же клетке, что и BCMA-связывающая молекула, или в другой клетке.

[0358] В некоторых вариантах осуществления вторые или дополнительные антигены для стратегий множественного нацеливания включают антигены, где по меньшей мере один из антигенов является универсальным опухолевым антигеном или членом его семейства. В некоторых вариантах осуществления второй или дополнительный антиген представляет собой антиген, экспрессируемый на опухоли. В некоторых вариантах осуществления ВСМА-связывающие молекулы, представленные в настоящем описании, нацелены на антиген того же типа опухоли, что и второй или дополнительный антиген. В некоторых вариантах осуществления второй или дополнительный антиген также может представлять собой универсальный опухолевый антиген или может представлять собой опухолевый антиген, специфический для типа опухоли. В некоторых вариантах осуществления клетка дополнительно содержит дополнительный генетически сконструированный антигенный рецептор, который распознает второй или дополнительный антиген, экспрессируемый при заболевании или состоянии, подлежащем лечению, и индуцирует стимулирующий или активирующий сигнал.

[0359] Типичные антигены включают CD4, CD5, CD8, CD14, CD15, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD25, CD33, CD37, CD38, CD40, CD40L, CD46, CD52, CD54, CD74, CD80, CD126, CD138, B7, MUC-1, Ia, HM1.24, HLA-DR, тенаascin, фактор ангиогенеза, VEGF, PlGF, ED-B фибронектин, онкоген, онкогенный продукт, Ii, IL-2, T101, TAC, IL-6, ROR1, TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5), B-клеточный антиген созревания (BCMA), tEGFR, Her2, L1-CAM, мезотелин, CEA, поверхностный антиген гепатита В, антифолатный рецептор, CD24, CD30, CD44, EGFR, EGP-2, EGP-4, EphA2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, димеры erbB, EGFR vIII, FBP, FCRL5, FCRH5, фетальный ацетилхолиновый рецептор, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-альфа, IL-13R-альфа2, kdr, легкую цепь каппа, Льюис Y, молекулу адгезии L1-клеток (L1-CAM), меланома-ассоциированный антиген (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, преимущественно экспрессируемый антиген меланомы (PRAME), сурвивин, EGP2, EGP40, TAG72, B7-H6, IL-13 рецептор a2 (IL-13Ra2), CA9, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE A1, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, фолатный рецептор-а, CD44v6, CD44v7/8, интегрин avb6, 8H9, NCAM, рецепторы VEGF, 5T4, AchR плода, лиганды NKG2D, двойной антиген, антиген, ассоциированный с универсальной меткой, антиген рака яичек, MUC1, MUC16, NY-ESO-1, MART-1, gp100, онкофетальный антиген, VEGF-R2, карциноэмбриональный антиген (CEA), простатспецифический антиген, PSMA, Her2/neu, рецептор эстрогена, рецептор прогестерона, эфринB2, CD123, c-Met, GD-2, O-ацетилированный GD2 (OGD2), CE7, опухоль Вильмса 1 (WT-1), циклин, циклин A2, CCL-1, hTERT, MDM2, CYP1B, WT1, ливин, AFP, p53, циклин (D1), CS-1, BCMA, BAFF-R, TACI, CD56, TIM-3, CD123, молекула адгезии L1-клеток, MAGE-A1, MAGE A3, циклин, такой как циклин A1 (CCNA1) и/или патоген-специфический антиген, биотинилированные молекулы, молекулы, экспрессируемые HIV, HCV, HBV и/или другими патогенами, и/или в некоторых аспектах, их неоэпитопы или неоантигены. В некоторых вариантах

осуществления антиген ассоциирован или является универсальной меткой.

[0360] В некоторых вариантах осуществления множество антигенов, например первый антиген, например ВСМА, и второй или дополнительный антиген, экспрессируются на клетке, ткани или при заболевании или состоянии, которые являются мишенью, например на раковой клетке. В некоторых аспектах клетка, ткань, заболевание или состояние представляет собой множественную миелому или клетку множественной миеломы. Один или более из множества антигенов как правило также экспрессируются на клетке, на которую нежелательно нацеливать клеточную терапию, такой как нормальная или не пораженная заболеванием клетка или ткань и/или сами сконструированные клетки. В таких вариантах осуществления специфичность и/или эффективность достигается за счет предлагаемого лигирования множества рецепторов для получения ответа клетки.

[0361] В некоторых аспектах антиген, например второй или дополнительный антиген, такой как специфический и/или связанный с заболеванием антиген, экспрессируется на множественной миеломе, такой как CD38 (гидролаза циклической АДФ-рибозы), CD138 (синдекан-1, синдекан, SYN-1), CS-1 (CS1, подмножество 1 CD2, CRACC, SLAMF7, CD319 и 19A24), BAFF-R, TACI и/или FcRH5. Другие примеры антигенов множественной миеломы включают CD56, TIM-3, CD33, CD123, CD44, CD20, CD40, CD74, CD200, EGFR, β 2-микроглобулин, HM1.24, IGF-1R, IL-6R, TRAIL-R1 и рецептор активина типа IIA (ActRIIA). См. Benson and Byrd, *J. Clin. Oncol.* (2012) 30(16):2013-15; Tao and Anderson, *Bone Marrow Research* (2011):924058; Chu et al., *Leukemia* (2013) 28(4):917-27; Garfall et al., *Discov Med.* (2014) 17(91):37-46. В некоторых вариантах осуществления антигены включают антигены, присутствующие в лимфоидных опухолях, миеломах, СПИД-ассоциированных лимфомах и/или лимфопролиферациях после трансплантации, такой как CD38. Антитела или антигенсвязывающие фрагменты, направленные против таких антигенов, известны и включают, например те, которые описаны в патенте США № 8,153,655; 8,603,477, 8,008,450; публикациях заявок на патент США № US20120189622 или US20100260748; и/или международных публикациях РСТ № WO2006099875, WO2009080829 или WO2012092612, или WO2014210064. В некоторых вариантах осуществления такие антитела или их антигенсвязывающие фрагменты (например, scFv) содержатся в полиспецифических антителах, полиспецифических химерных рецепторах, таких как полиспецифические CAR и/или полиспецифических клетках.

[0362] В некоторых вариантах осуществления клетки и способы включают стратегии множественного нацеливания, например экспрессию двух или более генетически сконструированных рецепторов на клетке, каждый из которых распознает отдельный антиген и как правило включает разные компоненты внутриклеточной сигнализации. Такие стратегии множественного нацеливания описаны, например, в публикации международной заявки на патент WO 2014055668 A1 (описывающей комбинации активирующих и костимулирующих CAR, например нацеливание на два разных антигена, которые за пределами мишени встречаются отдельно, например на

нормальных клетках, и присутствуют вместе только на клетках, пораженных заболеванием или состоянием, подлежащим лечению) и Fedorov et al., *Sci. Transl. Medicine*, 5(215) (December, 2013) (где описаны клетки, экспрессирующие активирующий и ингибирующий CAR, такие как клетки, в которых активирующий CAR связывается с одним антигеном, экспрессируемым как в нормальных, так и в нездоровых клетках, а также в клетках, пораженных заболеванием или состоянием, подлежащих лечению, а ингибирующий CAR связывается с другим антигеном, экспрессируемым только на нормальных клетках или клетках, которые нежелательно подвергать лечению).

[0363] В некоторых вариантах осуществления предлагается множество клеток, каждая из которых сконструирована с возможностью экспрессии одного или более рекомбинантных рецепторов. Например, в некоторых вариантах осуществления одна клетка сконструирована с возможностью экспрессии связывающей молекулы, которая связывает и/или нацелена на ВСМА, а другая клетка сконструирована с возможностью экспрессии связывающей молекулы, которая связывает и/или нацелена на дополнительный или второй антиген. В некоторых вариантах осуществления каждая из клеток может экспрессировать полиспецифическую связывающую молекулу, например, полииспецифический рекомбинантный рецептор, причем один или более целевых антигенов представляют собой ВСМА. В некоторых из таких вариантов осуществления множество клеток можно вводить вместе или по отдельности. В некоторых вариантах осуществления некоторые из множества клеток вводят одновременно или параллельно с другими клетками, например, вводят в тот же день и/или последовательно, или периодически, в любом порядке, с другой сконструированной клеткой из множества. Например, в некоторых вариантах осуществления сконструированная клетка, экспрессирующая ВСМА-связывающую молекулу, например CAR, вводится одновременно или последовательно, в любом порядке, с другой сконструированной клеткой, экспрессирующей связывающую молекулу, которая связывается с другим целевым антигеном или другим эпитопом на ВСМА. В некоторых вариантах осуществления множество клеток может находиться в одной и той же композиции или в разных композициях. Примеры композиций клеток включают композиции, описанные в разделе II ниже.

II. Фармацевтические композиции

[0364] Также представлены композиции, включающие ВСМА-связывающие молекулы, иммуноконъюгаты, рекомбинантные рецепторы и сконструированные клетки, включая фармацевтические композиции и составы.

[0365] Предоставлены фармацевтические составы, содержащие ВСМА-связывающую молекулу (например, антитело), иммуноконъюгат, рекомбинантный рецептор (например, химерный антигенный рецептор), сконструированные клетки, экспрессирующие указанные молекулы (например, рекомбинантный рецептор), множество сконструированных клеток, экспрессирующих указанные молекулы (например, рекомбинантный рецептор), и/или дополнительные агенты для

комбинированного лечения или терапии. Фармацевтические композиции и составы обычно включают один или более необязательных фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления композиция включает по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент.

[0366] Термин «фармацевтический состав» относится к препарату, который находится в такой форме, которая обеспечивает биологическую активность активного ингредиента, содержащегося в нем, и не содержит дополнительных компонентов, которые являются неприемлемо токсичными для субъекта, которому вводят композицию.

[0367] «Фармацевтически приемлемый носитель» относится к ингредиенту в фармацевтической композиции, который не является активным ингредиентом и который нетоксичен для субъекта. Фармацевтически приемлемый носитель включает, без ограничения, буфер, наполнитель, стабилизатор или консервант.

[0368] В некоторых аспектах выбор носителя отчасти определяется конкретной клеткой, связывающей молекулой и/или антителом, и/или способом введения. Соответственно, существует множество подходящих составов. Например, фармацевтическая композиция может содержать консерванты. Подходящие консерванты могут включать, например, метилпарабен, пропилпарабен, бензоат натрия и хлорид бензалкония. В некоторых аспектах используется смесь двух или более консервантов. Консервант или их смеси обычно присутствуют в количестве от примерно 0,0001% до примерно 2% от общей массы композиции. Носители описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980). Фармацевтически приемлемые носители обычно нетоксичны для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях и включают, без ограничения: буферы, такие как фосфатный, цитратный и другие органические кислоты; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как октадецил диметил бензил аммония хлорид; гексаметония хлорид; хлорид бензалкония; хлорид бензетония; фенол, бутил или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил или пропилпарабен; катехол; резорцинол; циклогексанол; 3-пентанол; и м-крезол); низкомолекулярные (менее чем примерно 10 остатков) полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; хелатообразующие агенты, такие как ЭДТА; сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например, комплексы Zn-белок); и/или неионные поверхностно-активные вещества, такие как полиэтиленгликоль (ПЭГ).

[0369] В некоторых аспектах в композиции включены буферные агенты. Подходящие буферные агенты включают, например, лимонную кислоту, цитрат натрия, фосфорную кислоту, фосфат калия и различные другие кислоты и соли. В некоторых аспектах используется смесь двух или более буферных агентов. Буферный агент или их

смеси обычно присутствуют в количестве от примерно 0,001% до примерно 4% от общей массы композиции. Способы приготовления вводимых фармацевтических композиций известны. Примеры способов более подробно описаны, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins; 21st ed. (May 1, 2005).

[0370] Составы антител, представленные в настоящем описании, могут включать лиофилизированные составы и водные растворы.

[0371] Состав или композиция может также содержать более одного активного ингредиента, полезного для конкретного показания, заболевания или состояния, подвергаемого лечению с помощью связывающих молекул или клеток, предпочтительно такие агенты, которые обладают активностями, комплементарными связывающей молекуле или клетке, при этом соответствующие активности не оказывают вредного влияния друг на друга. Такие активные ингредиенты подходящим образом присутствуют в комбинации в количествах, которые эффективны для предполагаемой цели. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно включает другие фармацевтически активные агенты или лекарственные средства, такие как химиотерапевтические агенты, например, аспарагиназа, бусульфан, карбоплатин, цисплатин, даунорубицин, доксорубицин, фторурацил, гемцитабин, гидроксимочевина, метотрексат, паклитаксел, ритуксимаб, винбластин, винкристин и др. В некоторых вариантах осуществления клетки или антитела вводят в форме соли, например, фармацевтически приемлемой соли. Подходящие фармацевтически приемлемые соли, образуемые при добавлении кислоты, включают соли, полученные из минеральных кислот, таких как соляная, бромистоводородная, фосфорная, метафосфорная, азотная и серная кислоты, и органических кислот, таких как винная, уксусная, лимонная, яблочная, молочная, фумаровая, бензойная, гликолевая, глюконовая, янтарная и арилсульфоновая кислоты, например *p*-толуолсульфоновая кислота.

[0372] Активные ингредиенты могут быть заключены в микрокапсулы, в коллоидные системы доставки лекарственных средств (например, липосомы, микросферы альбумина, микроэмульсии, наночастицы и нанокапсулы) или в макроэмульсии. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена в виде комплекса включения, такого как комплекс включения циклодекстрина, или в виде липосомы. Липосомы могут служить для нацеливания клеток-хозяев (например, Т-клеток или НК-клеток) на конкретную ткань. Для получения липосом известно много способов, таких как те, которые описаны, например, в Szoka et al., *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.*, 9:467 (1980), и патентах США №№ 4,235,871, 4,501,728, 4,837,028 и 5,019,369.

[0373] В некоторых аспектах в фармацевтической композиции могут использоваться системы с отсроченным высвобождением, замедленным высвобождением и пролонгированным высвобождением, обеспечивая доставку композиции до и в течение достаточного времени, чтобы вызвать сенсibilизацию участка, подлежащего лечению. Доступны и известны многие типы систем контролируемой доставки. Такие системы позволяют избежать повторных введений композиции, тем самым увеличивая удобство

для субъекта и врача.

[0374] Фармацевтическая композиция в некоторых вариантах осуществления содержит связывающие молекулы и/или клетки в количествах, эффективных для лечения или профилактики заболевания или состояния, таких как терапевтически эффективное или профилактически эффективное количество. Терапевтическая или профилактическая эффективность в некоторых вариантах осуществления контролируется путем периодической оценки состояния подвергаемых лечению субъектов. Для повторных введений в течение нескольких дней или более, в зависимости от состояния, лечение повторяют до тех пор, пока не произойдет требуемое подавление симптомов заболевания. Тем не менее, могут быть полезными и могут быть определены другие схемы дозирования. Требуемая доза может быть введена в виде однократного болюсного введения композиции, многократного болюсного введения композиции или непрерывного инфузионного введения композиции.

[0375] В некоторых вариантах осуществления, относящихся к генетически сконструированным клеткам, содержащим связывающие молекулы, субъекту вводят от примерно одного миллиона до примерно 100 миллиардов клеток, например, от 1 миллиона до примерно 50 миллиардов клеток (например, примерно 5 миллионов клеток, примерно 25 миллионов клеток, примерно 500 миллионов клеток, примерно 1 миллиард клеток, примерно 5 миллиардов клеток, примерно 20 миллиардов клеток, примерно 30 миллиардов клеток, примерно 40 миллиардов клеток или в диапазоне, определенном любыми двумя из вышеперечисленных значений), например, от примерно 10 миллионов до примерно 100 миллиардов клеток (например, примерно 20 миллионов клеток, примерно 30 миллионов клеток, примерно 40 миллионов клеток, примерно 60 миллионов клеток, примерно 70 миллионов клеток, примерно 80 миллионов клеток, примерно 90 миллионов клеток примерно 10 миллиардов клеток, примерно 25 миллиардов клеток, примерно 50 миллиардов клеток, примерно 75 миллиардов клеток, примерно 90 миллиардов клеток или в диапазоне, определенном любыми двумя из вышеуказанных значений), и в некоторых случаях от примерно 100 миллионов клеток до примерно 50 миллиард клеток (например, примерно 120 миллионов клеток, примерно 250 миллионов клеток, примерно 350 миллионов клеток, примерно 450 миллионов клеток, примерно 650 миллионов клеток, примерно 800 миллионов клеток, примерно 900 миллионов клеток, примерно 3 миллиарда клеток, примерно 30 миллиардов клеток, примерно 45 миллиардов клеток) или любое значение между этими диапазонами и/или таким количеством клеток на килограмм массы тела субъекта.

[0376] Их можно вводить с помощью стандартных методов введения, составов и/или устройств. Предоставлены составы и устройства, такие как шприцы и флаконы, для хранения и введения композиций. Введение клеток может быть аутологичным или гетерологичным. Например, иммунореактивные клетки или предшественники могут быть получены от одного субъекта и введены тому же субъекту или другому совместимому с ним субъекту. Иммунореактивные клетки периферической крови или их потомство

(например, полученные *in vivo*, *ex vivo* или *in vitro*) можно вводить посредством локализованной инъекции, включая введение с помощью катетера, системную инъекцию, локализованную инъекцию, внутривенную инъекцию или парентеральное введение. Когда вводят терапевтическую композицию (например, фармацевтическую композицию, содержащую генетически модифицированную иммунореактивную клетку), ее как правило готовят в виде пригодной для инъекции единичной лекарственной форме (раствор, суспензия, эмульсия).

[0377] Составы включают составы для перорального, внутривенного, внутрибрюшинного, подкожного, легочного, трансдермального, внутримышечного, интраназального, буккального, сублингвального или суппозиторного введения. В некоторых вариантах осуществления популяции клеток вводят парентерально. В контексте настоящего описания термин «парентеральный» включает внутривенное, внутримышечное, подкожное, ректальное, вагинальное, внутричерепное, внутригрудное и внутрибрюшинное введение. В некоторых вариантах осуществления клеточные популяции вводят субъекту, используя периферическую системную доставку путем внутривенной, внутрибрюшинной или подкожной инъекции.

[0378] Композиции в некоторых вариантах осуществления представлены в виде стерильных жидких препаратов, например, изотонических водных растворов, суспензий, эмульсий, дисперсий или вязких композиций, которые в некоторых аспектах могут быть забуферены до выбранного pH. Жидкие препараты обычно легче приготовить, чем гели, другие вязкие композиции и твердые композиции. Кроме того, жидкие композиции более удобные для введения, особенно путем инъекции. С другой стороны, лекарственные формы, полученные из вязких композиций, могут иметь вязкость в пределах соответствующего диапазона, что позволяет обеспечить более длительный контакт с конкретными тканями. Жидкие или вязкие композиции могут содержать носители, которые могут представлять собой растворитель или диспергирующую среду, содержащую, например, воду, физиологический раствор, забуференный фосфатом солевой раствор, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль) и их подходящие смеси.

[0379] Стерильные растворы для инъекций могут быть получены путем включения связывающей молекулы в растворитель, такой как смесь с подходящим носителем, разбавителем или наполнителем, таким как стерильная вода, физиологический раствор, глюкоза, декстроза или т.п. Композиции также могут быть лиофилизированы. Композиции могут содержать вспомогательные вещества, такие как смачивающие, диспергирующие или эмульгирующие агенты (например, метилцеллюлозу), pH-буферные агенты, гелеобразующие или повышающие вязкость добавки, консерванты, ароматизаторы, красители и т.п., в зависимости от способа введения и желаемого препарата. В некоторых аспектах могут быть предоставлены стандартные тексты, описывающие процесс приготовления подходящих препаратов.

[0380] Могут быть добавлены различные добавки, которые улучшают стабильность

и стерильность композиций, включая антимикробные консерванты, антиоксиданты, хелатообразующие агенты и буферы. Действие микроорганизмов можно предотвратить, используя различные антибактериальные и противогрибковые средства, например, парабены, хлорбутанол, фенол, сорбиновую кислоту и т.п. Пролонгированная абсорбция инъекционной фармацевтической формы может быть достигнута путем использования агентов, замедляющих абсорбцию, например моностеарат алюминия и желатин.

[0381] Могут быть приготовлены препараты с замедленным высвобождением. Подходящие примеры препаратов с замедленным высвобождением включают полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащих антители, причем эти матрицы имеют форму оформленных изделий, например, в виде пленки или микрокапсулы.

[0382] Составы, используемые для введения *in vivo*, обычно являются стерильными. Стерильность может быть легко достигнута, например, фильтрацией через стерильные фильтрующие мембраны.

[0383] Также предоставлены фармацевтические композиции для комбинированной терапии. Любые из дополнительных агентов для комбинированной терапии, раскрытой в настоящем описании, такие как агенты, описанные в разделе III.B, могут быть приготовлены и введены в виде одной или более фармацевтических композиций с представленной в настоящем описании ВСМА-связывающей молекулой (например, антителом), иммуноконъюгатом, рекомбинантным рецептором (например, химерным антигенным рецептором) и/или сконструированными клетками, экспрессирующими указанные молекулы (например, рекомбинантный рецептор). Комбинированная терапия может быть введена в одной или более фармацевтических композициях, например, когда связывающие молекулы, рекомбинантные рецепторы и/или клетки находятся в той же фармацевтической композиции, что и дополнительный агент, или в отдельных фармацевтических композициях. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой дополнительную сконструированную клетку, например клетку, сконструированную с возможностью экспрессии другого рекомбинантного рецептора, который нацелен на другой антиген или другой эпитоп на ВСМА, которая вводится в той же композиции или в отдельной композиции. В некоторых вариантах осуществления каждая фармацевтическая композиция приготовлена в виде подходящего препарата, соответствующего конкретной связывающей молекуле, рекомбинантному рецептору, клетке, например, сконструированной клетке и/или дополнительному агенту и конкретной схеме дозирования и/или способу доставки.

III. МЕТОДЫ И ПРИМЕНЕНИЕ

[0384] Также предоставлены способы, такие как способы лечения, использующие ВСМА-связывающие молекулы, иммуноконъюгаты, рекомбинантные рецепторы, сконструированные клетки и их фармацевтические композиции и составы, и их применение, например при лечении заболеваний, состояний и расстройств, при которых экспрессируется ВСМА, и/или в методах детектирования, диагностики и

прогнозирования. Также предоставлены способы комбинированной терапии и/или лечения.

А. Терапевтические и профилактические методы и применение

[0385] Также предоставлены способы введения и применения, такие как терапевтическое и профилактическое применение, ВСМА-связывающих молекул, включая анти-ВСМА антитела, такие как фрагменты антител и белки, содержащие их, такие как рекомбинантные рецепторы (например, CAR), сконструированных клеток, экспрессирующих рекомбинантные рецепторы (например, CAR), множества сконструированных клеток, экспрессирующих рецепторы, и/или содержащих их композиций. Такие способы и применения включают терапевтические способы и применение, например, включающие введение молекул (например, ВСМА-связывающих молекул, рекомбинантных рецепторов), клеток (например, сконструированных клеток) или композиций, содержащих их, субъекту, страдающему заболеванием, состоянием или расстройством, связанным с ВСМА, таким как заболевание, состояние или расстройство, связанное с экспрессией ВСМА, и/или при которых клетки или ткани экспрессируют, например специфически экспрессируют, ВСМА. В некоторых вариантах осуществления молекулу, клетку и/или композицию вводят в эффективном количестве для эффективного лечения заболевания или расстройства. В настоящем описании представлено применение связывающих молекул (например, анти-ВСМА антител или их антигенсвязывающих фрагментов), рекомбинантных рецепторов (например, CAR) и клеток (например, сконструированных клеток) в таких способах и способах лечения, а также для получения лекарственного средства для выполнения таких терапевтических способов. В некоторых вариантах осуществления способы выполняют путем введения связывающих молекул или клеток или содержащих их композиций субъекту, имеющему, имевшему или подозреваемому на наличие заболевания или состояния. В некоторых вариантах осуществления способы, таким образом, лечат заболевание или состояние или расстройство у субъекта. Настоящее изобретение также относится к применению любой из композиций, таких как фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании, для лечения заболевания или расстройства, связанного с ВСМА, например множественной миеломы.

[0386] В контексте настоящего описания термин «лечение» (и его грамматические варианты, такие как «лечить» или «лечащий») относится к полному или частичному ослаблению или уменьшению заболевания или состояния или расстройства, или симптома, неблагоприятного эффекта или исхода, или связанного с ним фенотипа. Желательные эффекты лечения включают, без ограничения, предотвращение возникновения или рецидива заболевания, ослабление симптомов, уменьшение любых непосредственных или опосредованных патологических последствий заболевания, предотвращение метастазирования, уменьшение скорости прогрессирования заболевания, улучшение или смягчение болезненного состояния и ремиссию или улучшение прогноза. Термины не подразумевают полного излечения заболевания или полного устранения

какого-либо симптома или воздействия на все симптомы или исходы.

[0387] Используемый в настоящем описании термин «задержка развития заболевания» означает задерживать, препятствовать, замедлять, тормозить, стабилизировать, подавлять и/или отсрочить развитие заболевания (такого как рак). Эта задержка может быть разной по продолжительности в зависимости от истории болезни и/или индивидуума, подвергаемого лечению. Специалисту в данной области очевидно, что достаточная или значительная задержка может, по сути, включать профилактику, при которой у индивидуума не развивается заболевание. Например, может быть отсрочена поздняя стадия рака, такая как развитие метастазов.

[0388] «Профилактика», в контексте настоящего описания, включает предоставление профилактики в отношении возникновения или рецидива заболевания у субъекта, который может иметь предрасположенность к заболеванию, но у которого заболевание еще не диагностировано. В некоторых вариантах осуществления предоставленные молекулы и композиции используются для задержки развития заболевания или для замедления прогрессирования заболевания.

[0389] В контексте настоящего описания, «подавлять» функцию или активность означает снизить функцию или активность по сравнению с другими такими же условиями, за исключением состояния или параметра, представляющего интерес, или, альтернативно, по сравнению с другим условием. Например, антитело или композиция, или клетка, подавляющая рост опухоли, снижает скорость роста опухоли по сравнению со скоростью роста опухоли в отсутствие антитела, композиции или клетки.

[0390] «Эффективное количество» агента, например фармацевтического препарата, связывающей молекулы, антитела, клеток или композиции, в контексте введения относится к количеству, эффективному в дозах/количествах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого результата, такого как терапевтический или профилактический результат.

[0391] «Терапевтически эффективное количество» агента, например фармацевтической композиции, связывающей молекулы, антитела, клеток или композиции, относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого терапевтического результата, например для лечения заболевания, состояния или расстройства, и/или фармакокинетического или фармакодинамического эффекта от лечения. Терапевтически эффективное количество может варьировать в зависимости от таких факторов, как болезненное состояние, возраст, пол и вес субъекта и популяции вводимых клеток. В некоторых вариантах осуществления предоставленные способы включают введение молекул, антител, клеток и/или композиций в эффективных количествах, например терапевтически эффективных количествах.

[0392] «Профилактически эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения требуемого профилактического результата. Обычно, но не обязательно, поскольку

профилактическую дозу вводят субъектам до или на более ранней стадии заболевания, профилактически эффективное количество меньше, чем терапевтически эффективное количество.

[0393] Используемый в настоящем описании термин «субъект» или «индивидуум» представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления «млекопитающее» включает людей, приматов, не являющихся человеком, домашних и сельскохозяйственных животных, а также животных, содержащихся в зоопарках, спортивных или домашних животных, таких как собаки, лошади, кролики, крупный рогатый скот, свиньи, хомяки, песчанки, мыши, хорьки, крысы, кошки, обезьяны и т.д. В некоторых вариантах осуществления субъект является человеком.

[0394] К числу заболеваний, подлежащих лечению, относится любое заболевание или расстройство, связанное с ВСМА, или любое заболевание или расстройство, при которых специфически экспрессируется ВСМА и/или для лечения которых ВСМА является мишенью (также взаимозаменяемо называемое в настоящем описании как «ВСМА-ассоциированное заболевание или расстройство»). Рак, связанный с экспрессией ВСМА, включает гематологические злокачественные опухоли, такие как множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, а также лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому. См. для обзора ВСМА Coquery et al., *Crit Rev Immunol.*, 2012, 32 (4):287-305. Поскольку ВСМА участвует в выживании опухолевых клеток, он является потенциальной мишенью для терапии рака. Ранее были описаны анти-ВСМА антитела, такие как ингибирующее анти-ВСМА антитело SG1, которое стимулирует антителозависимую клеточную цитотоксичность экспрессирующих ВСМА клеток множественной миеломы. См. Ryan et al., *Mol Cancer Ther.*, 2007, 6(11):3009-3018 и публикацию РСТ международной заявки на патент WO2010/104949. Ранее также были описаны химерные антигенные рецепторы, содержащие мышинные антитела к человеческому ВСМА и клетки, экспрессирующие такие химерные рецепторы. См. Carpenter et al., *Clin Cancer Res.*, 2013, 19(8):2048-2060.

[0395] В некоторых вариантах осуществления ВСМА-ассоциированное заболевание или расстройство представляет собой расстройство, связанное с В-клетками. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с ВСМА, представляет собой одно или более заболеваний или состояний из: глиобластомы, лимфоматоидного гранулематоза, посттрансплантационного лимфопролиферативного расстройства, иммунорегуляторного расстройства, болезни тяжелых цепей, первичного или иммуноцит-ассоциированного амилоидоза или моноклональной гаммопатии неопределенной этиологии.

[0396] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с ВСМА, представляет собой аутоиммунное заболевание или расстройство. Такие аутоиммунные заболевания или расстройства включают, без ограничения, системную красную волчанку (SLE), волчаночный нефрит, воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит (например, ювенильный ревматоидный артрит), ANCA-

ассоциированный васкулит, идиопатическую тромбоцитопению пурпура (ИТР), тромботическую тромбоцитопению пурпура (ТТР), аутоиммунную тромбоцитопению, болезнь Шагаса, болезнь Грейвса, гранулематоз Вегенера, гранулематоз, узелковый полиартериит, синдром Шегрена, пузырьчатку обыкновенную, склеродермию, рассеянный склероз, псориаз, нефропатию IgA, полиневропатию IgM, васкулит, сахарный диабет, синдром Рейно, антифосфолипидный синдром, болезнь Гудпасчера, болезнь Кавасаки, аутоиммунную гемолитическую анемию, миастению гравис или прогрессирующий гломерулонефрит.

[0397] При определенных заболеваниях и состояниях ВСМА экспрессируется на злокачественных клетках и раковых образованиях. В некоторых вариантах осуществления рак (например, ВСМА-экспрессирующий рак) представляет собой В-клеточную злокачественную опухоль. В некоторых вариантах осуществления рак (например, ВСМА-экспрессирующий рак) представляет собой лейкоз (например, В-клеточный лейкоз), лимфому (например, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому и т.д.) или миелому, например множественную миелому (ММ), злокачественную опухоль из плазматических клеток (например, плазмоцитому). Лимфомы, рассматриваемые в настоящем описании, включают, без ограничения, лимфому Беркитта (например, эндемическую лимфому Беркитта или спорадическую лимфому Беркитта), неходжкинскую лимфому (NHL), лимфому Ходжкина, макроглобулинемию Вальденстрема, фолликулярную лимфому, мелкоклеточную лимфому с нерасщепленными ядрами, лимфому лимфоидной ткани, ассоциированную со слизистыми оболочками (MALT), лимфому из клеток маргинальной зоны, лимфому селезенки, нодальную лимфому из моноцитоподобных В-клеток, иммунобластную лимфому, крупноклеточную лимфому, диффузную лимфому из смешанных клеток, В-клеточную лимфангиому легких, лимфому из малых лимфоцитов, первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, лимфоплазматическую лимфому (LPL) или лимфому из клеток мантийной зоны (MCL). Лейкозы, рассматриваемые в настоящем описании, включают, без ограничения, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), лейкоз плазматических клеток или острый лимфоцитарный лейкоз (ALL). В настоящем описании также рассматриваются миеломы, например множественная миелома (ММ, например, несекреторная множественная миелома, тлеющая множественная миелома). В настоящем описании также рассматриваются злокачественные опухоли из плазматических клеток, включая, без ограничения, плазмоцитому. К числу заболеваний, расстройств или состояний, связанных с ВСМА (например, раковых заболеваний, экспрессирующего ВСМА), которые можно лечить, относятся, помимо прочего, нейробластома, почечно-клеточный рак, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак молочной железы, плоскоклеточный рак эпителия, меланома, миелома (например, множественная миелома), рак желудка, рак головного мозга, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак шейки матки, рак яичника, рак печени, рак мочевого пузыря, рак простаты, рак яичка, рак щитовидной железы, рак матки, рак надпочечника и рак головы и шеи.

[0398] В некоторых вариантах осуществления способы позволяют идентифицировать субъекта с подозрением на наличие или с риском развития заболевания или расстройства, связанного с ВСМА. Следовательно, предоставлены способы идентификации субъектов с заболеваниями или расстройствами, связанными с повышенной экспрессией ВСМА, и выбора их для лечения с помощью предоставленной ВСМА-связывающей молекулы, включая любое из анти-ВСМА антител, например фрагменты антител и белки, содержащие их, такие как рекомбинантные рецепторы (например, CAR) и/или сконструированные клетки, экспрессирующие рекомбинантные рецепторы.

[0399] Например, субъект может быть обследован на наличие заболевания или расстройства, связанного с повышенной экспрессией ВСМА, такого как рак, экспрессирующий ВСМА. В некоторых вариантах осуществления способы включают скрининг или детектирование наличия заболевания, связанного с ВСМА, например опухоли. Таким образом, в некоторых аспектах образец может быть получен от пациента, подозреваемого на наличие заболевания или расстройства, связанного с повышенной экспрессией ВСМА, и проанализирован на уровень экспрессии ВСМА. В некоторых аспектах представленные способы позволяют выбрать для лечения субъекта с положительным результатом теста на связанное с ВСМА заболевание или расстройство, и ему может быть введено терапевтически эффективное количество представленной в настоящем описании ВСМА-связывающей молекулы (например, анти-ВСМА-антитела или его антигенсвязывающего фрагмента), рекомбинантного рецептора (например, CAR), содержащего ВСМА-связывающую молекулу, клеток, содержащих рекомбинантный рецептор, или содержащей их фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления способы можно использовать для контроля размера или плотности ткани, экспрессирующей ВСМА, например опухоли, в зависимости от времени, например, до, во время или после лечения указанными способами.

[0400] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется персистирующее или рецидивирующее заболевание, например после лечения другим ВСМА-специфическим антителом и/или клетками, экспрессирующими нацеленный на ВСМА химерный рецептор, и/или с помощью другой терапии, включая химиотерапию, облучение и/или трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (HSCT), например, аллогенную HSCT. В некоторых вариантах осуществления введение обеспечивает эффективное лечение субъекта, несмотря на приобретение субъектом устойчивости к другой терапии, направленной на ВСМА. В некоторых вариантах осуществления у субъекта не было рецидива, но было определено, что он подвержен риску рецидива, например имеет высокий риск рецидива, и, таким образом, соединение или композицию вводят для профилактики, например для уменьшения вероятности или предотвращения рецидива.

[0401] В некоторых вариантах осуществления лечение не вызывает иммунного ответа у субъекта на терапию и/или не вызывает ответа в такой степени, которая

препятствует эффективному лечению заболевания или состояния. В некоторых аспектах степень иммуногенности и/или реакции трансплантат против хозяина меньше, чем в случае другого, но сопоставимого лечения. Например, в случае адоптивной клеточной терапии с использованием клеток, экспрессирующих CAR, включая предоставленные анти-BCMA антитела, степень иммуногенности в некоторых вариантах осуществления снижается по сравнению с CAR, включающими другое антитело, которое связывается с аналогичным, например перекрывающимся, эпитопом и/или которое конкурирует за связывание с BCMA с предоставленным антителом, таким как мышинное или обезьянье, или кроличье, или гуманизованное антитело.

[0402] В некоторых вариантах осуществления способы включают адоптивную клеточную терапию, включающую введение субъекту генетически сконструированных клеток, экспрессирующих предоставленные рекомбинантные рецепторы, содержащие BCMA-связывающую молекулу (например, CAR, содержащие анти-BCMA антитело или его антигенсвязывающий фрагмент). Такое введение может стимулировать активацию клеток (например, активацию Т-клеток) на нацеливание на BCMA, так что клетки заболевания или расстройства становятся мишенью для разрушения.

[0403] Таким образом, предоставленные способы и применение включают способы и применение адоптивной клеточной терапии. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение клеток, множества клеток, композиции, содержащей клетки или множество клеток, субъекту, в ткань или клетку, такую как клетка, подверженная риску заболевания или подозреваемая на наличие заболевания, состояния или расстройства. В некоторых вариантах осуществления клетки, популяции и композиции вводят субъекту, имеющему конкретное заболевание или состояние, подлежащее лечению, например посредством адоптивной клеточной терапии, такой как адоптивная Т-клеточная терапия. В некоторых вариантах осуществления клетки или композиции вводят субъекту, такому как субъект, имеющий или подверженный риску развития заболевания или состояния. В некоторых аспектах способы, таким образом, лечат, например облегчают, один или более симптомов заболевания или состояния, например уменьшая опухолевую массу при раке, экспрессирующем BCMA.

[0404] Способы введения клеток для адоптивной клеточной терапии известны и могут использоваться в связи с предоставленными способами и композициями. Например, способы адоптивной Т-клеточной терапии описаны, например, в публикации заявки на патент США № 2003/0170238, выданной Gruenberg et al.; патенте США № 4690915, выданном Rosenberg; Rosenberg (2011) *Nat Rev Clin Oncol.* 8(10):577-85). См., например, Themeli et al. (2013) *Nat Biotechnol.* 31(10):928-933; Tsukahara et al. (2013) *Biochem Biophys Res Commun* 438(1):84-9; Davila et al. (2013) *PLoS ONE* 8(4):e61338.

[0405] В некоторых вариантах осуществления клеточная терапия, например адоптивная клеточная терапия, например адоптивная Т-клеточная терапия, осуществляется путем аутологичного переноса, при котором клетки выделяют и/или иным образом получают от субъекта, который должен получить клеточную терапию, или из

образца, полученного от такого субъекта. Таким образом, в некоторых аспектах клетки получают от субъекта, например пациента, нуждающегося в лечении, и после выделения и обработки клетки вводят тому же субъекту.

[0406] В некоторых вариантах осуществления клеточная терапия, например адоптивная клеточная терапия, например адоптивная Т-клеточная терапия, осуществляется путем аллогенного переноса, при котором клетки выделяют и/или иным образом получают от субъекта, который отличается от субъекта, который должен получить или который в конечном итоге получает клеточную терапию, например, первого субъекта. В таких вариантах осуществления клетки затем вводят другому субъекту, например второму субъекту того же вида. В некоторых вариантах осуществления первый и второй субъекты являются генетически идентичными. В некоторых вариантах осуществления первый и второй субъекты генетически сходны. В некоторых вариантах осуществления у второго субъекта экспрессируется тот же класс HLA или супертип, что и у первого субъекта.

[0407] В некоторых вариантах осуществления субъект, которому вводят клетки, клеточные популяции или композиции, является приматом, таким как человек. В некоторых вариантах осуществления субъект, которому вводят клетки, клеточные популяции или композиции, является приматом, не являющимся человеком. В некоторых вариантах осуществления примат, не являющийся человеком, представляет собой обезьяну (например, обезьяну *Сynomolgus*) или человекообразную обезьяну. Субъект может быть мужского или женского пола и может быть любого подходящего возраста, включая младенцев, детей, подростков, взрослых и пожилых субъектов. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее, не являющееся приматом, такое как грызун (например, мышь, крыса и т.д.). В некоторых примерах пациент или субъект представляет собой утвержденную животную модель для заболевания, адоптивной клеточной терапии и/или для оценки токсических результатов, таких как синдром высвобождения цитокинов (CRS).

[0408] ВСМА-связывающие молекулы, такие как антитела, рекомбинантные рецепторы (например, CAR), содержащие антитела, и клетки, экспрессирующие их, можно вводить любым подходящим способом, например путем инъекции, например путем внутривенной или подкожной инъекции, внутриглазной инъекции, периокулярной инъекции, субретинальной инъекции, интравитреальной инъекции, транс-септальной инъекции, субсклеральной инъекции, внутривитреальной инъекции, внутрикамерной инъекции, субконъюнктивальной инъекции, субконъюнктивальной инъекции, субтеноновой инъекции, ретробульбарной инъекции, перибульбарной инъекции или путем задней окологсклеральной доставки. В некоторых вариантах осуществления их вводят парентеральным, внутрилегочным и интраназальным, и если необходимо для местного лечения, внутриочаговым введением. Парентеральные инфузии включают внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, внутрочерепное, внутригрудное или подкожное введение. Способ введения и дозы могут

отчасти зависеть от того, является ли введение кратковременным или хроническим. Различные схемы дозирования включают, без ограничения, однократное или многократное введение в различные моменты времени, болюсное введение и импульсную инфузию.

[0409] Для профилактики или лечения заболевания подходящая доза связывающей молекулы, рекомбинантного рецептора или клетки может зависеть от типа заболевания, подлежащего лечению, типа связывающей молекулы или рекомбинантного рецептора, тяжести и течения заболевания, независимо от того, вводится ли связывающая молекула или рекомбинантный рецептор в профилактических или терапевтических целях, предшествующей терапии, истории болезни пациента и реакции на связывающую молекулу, рекомбинантный рецептор или клетку и усмотрения лечащего врача. Композиции, молекулы и клетки в некоторых вариантах осуществления соответственно вводят пациенту один раз или в течение серии процедур лечения.

[0410] В зависимости от типа и тяжести заболевания дозы связывающих молекул (например, анти-ВСМА антитела или его антигенсвязывающего фрагмента) или рекомбинантных рецепторов могут включать от примерно 1 мкг/кг до примерно 15 мг/кг (например, 0,1 мг/кг - 10 мг/кг), от примерно 1 мкг/кг до примерно 100 мг/кг, от примерно 0,05 мг/кг до примерно 10 мг/кг, примерно 0,5 мг/кг, примерно 2,0 мг/кг, примерно 4,0 мг/кг или примерно 10 мг/кг. Несколько доз можно вводить периодически, например, каждую неделю или каждые три недели. Может быть введена начальная более высокая нагрузочная доза, за которой следует одна или более низких доз.

[0411] В некоторых вариантах осуществления, в контексте генетически сконструированных клеток, содержащих связывающие молекулы, субъекту вводят от примерно одного миллиона до примерно 100 миллиардов клеток, например, от 1 миллиона до примерно 50 миллиардов клеток (например, примерно 5 миллионов клеток, примерно 25 миллионов клеток, примерно 500 миллионов клеток, примерно 1 миллиард клеток, примерно 5 миллиардов клеток, примерно 20 миллиардов клеток, примерно 30 миллиардов клеток, примерно 40 миллиардов клеток или в диапазоне, определенном любыми двумя из вышеперечисленных значений), например, от примерно 10 миллионов до примерно 100 миллиардов клеток (например, примерно 20 миллионов клеток, примерно 30 миллионов клеток, примерно 40 миллионов клеток, примерно 60 миллионов клеток, примерно 70 миллионов клеток, примерно 80 миллионов клеток, примерно 90 миллионов клеток примерно 10 миллиардов клеток, примерно 25 миллиардов клеток, примерно 50 миллиардов клеток, примерно 75 миллиардов клеток, примерно 90 миллиардов клеток или в диапазоне, определенном любыми двумя из вышеуказанных значений), и в некоторых случаях от примерно 100 миллионов клеток до примерно 50 миллиардов клеток (например, примерно 120 миллионов клеток, примерно 250 миллионов клеток, примерно 350 миллионов клеток, примерно 450 миллионов клеток, примерно 650 миллионов клеток, примерно 800 миллионов клеток, примерно 900 миллионов клеток, примерно 3 миллиарда клеток, примерно 30 миллиардов клеток, примерно 45 миллиардов

клеток) или любое значение между этими диапазонами и/или таким количеством клеток на килограмм массы тела субъекта. Опять, дозы могут меняться в зависимости от признаков, специфических для заболевания или расстройства, и/или пациента, и/или других способов лечения.

[0412] В некоторых вариантах осуществления, например, когда субъектом является человек, доза включает менее чем примерно всего 1×10^8 клеток, экспрессирующих рекомбинантный рецептор (например, CAR), Т-клеток или мононуклеарных клеток периферической крови (РВМС), например в диапазоне от примерно 1×10^6 до 1×10^8 таких клеток, например 2×10^6 , 5×10^6 , 1×10^7 , 5×10^7 или 1×10^8 , или всех таких клеток, или в диапазоне между любыми двумя из вышеуказанных значений.

[0413] В некоторых аспектах размер дозы определяют, исходя из одного или более критериев, таких как реакция субъекта на предшествующее лечение, например, химиотерапию, бремя заболевания у субъекта, такое как масса, объем, размер или степень злокачественности опухоли, степень или тип метастазирования, стадия и/или вероятность или частота развития у субъекта токсического исхода, например CRS, синдрома активации макрофагов, синдрома лизиса опухоли, нейротоксичности и/или иммунного ответа хозяина против вводимых клеток и/или рекомбинантных рецепторов.

[0414] В некоторых аспектах размер дозы определяют с учетом бремени заболевания или состояния у субъекта. Например, в некоторых аспектах количество клеток, вводимых в дозе, определяют, исходя из присутствующей у субъекта опухолевой массы, непосредственно перед введением иницирующей дозы клеток. В некоторых вариантах осуществления размер первой и/или последующей дозы обратно коррелирует с бременем заболевания. В некоторых аспектах, в случае высокого бремени заболевания, субъекту вводят небольшое количество клеток. В других вариантах осуществления, в случае более низкого бремени заболевания, субъекту вводят большее количество клеток.

[0415] В некоторых вариантах осуществления клетки, связывающие молекулы или рекомбинантные рецепторы вводят как часть комбинированного лечения, например, одновременно или последовательно, в любом порядке, с другим терапевтическим вмешательством, таким как другое антитело или сконструированная клетка или рецептор или агент, такой как цитотоксический или терапевтический агент, такой как любой из описанных в разделе I.C или III.B.

[0416] Клетки, связывающие молекулы и/или рекомбинантные рецепторы в некоторых вариантах осуществления вводят вместе с одним или более дополнительными терапевтическими агентами или в комбинации с другим терапевтическим вмешательством либо одновременно, либо последовательно, в любом порядке. В некоторых контекстах клетки вводят вместе с другой терапией, достаточно близко по времени, настолько, что клеточные популяции усиливают действие одного или более дополнительных терапевтических агентов или наоборот. В некоторых вариантах осуществления клетки, связывающие молекулы и/или рекомбинантные рецепторы вводят до введения одного или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления

клетки, связывающие молекулы и/или рекомбинантные рецепторы вводят после введения одного или более дополнительных терапевтических агентов.

[0417] После введения клеток млекопитающему (например, человеку) в некоторых аспектах измеряют биологическую активность сконструированных клеточных популяций и/или антител любым из нескольких известных способов. Параметры для оценки включают специфическое связывание сконструированной или природной Т-клетки или другой иммунной клетки с антигеном *in vivo*, например, путем визуализации или *ex vivo*, например, с помощью ELISA или проточной цитометрии. В некоторых вариантах осуществления способность сконструированных клеток разрушать целевые клетки можно измерить, используя любой подходящий метод, известный в данной области, такой как анализы цитотоксичности, описанные, например, в Kochenderfer et al., *J. Immunotherapy*, 32 (7):689-702 (2009) и Herman et al. *J. Immunological Methods*, 285 (1):25-40 (2004). В некоторых вариантах осуществления биологическая активность клеток также может быть измерена путем анализа экспрессии и/или секреции определенных цитокинов, таких как CD 107a, IFN γ , IL-2 и TNF. В некоторых аспектах биологическую активность измеряют путем оценки клинического исхода, такого как уменьшение опухолевой массы или нагрузки.

[0418] В некоторых вариантах осуществления сконструированные клетки модифицируют любым количеством способов для улучшения их терапевтической или профилактической эффективности. Например, сконструированный CAR или TCR, экспрессируемый популяцией в некоторых вариантах осуществления, непосредственно или опосредованно, через линкер, конъюгируют с нацеливающим фрагментом. Практика конъюгирования соединений, например CAR или TCR, с нацеливающими фрагментами известна в данной области. См., например, Wadwa et al., *J. Drug Targeting*, 3(2):111 (1995) и патент США 5,087,616.

В. Комбинированная терапия

[0419] Также предоставлены способы комбинированной терапии, включающие введение и применение, такое как терапевтическое и профилактическое применение, ВСМА-связывающих молекул, включая анти-ВСМА антитела, например фрагменты антител и белки, содержащие их, такие как рекомбинантные рецепторы (например, CAR), сконструированных клеток, экспрессирующих рекомбинантные рецепторы (например, CAR), множество сконструированных клеток, экспрессирующих рецепторы, и/или содержащих их композиций.

[0420] В некоторых вариантах осуществления представленную в настоящем описании ВСМА-связывающую молекулу (например, антитело), иммуноконъюгат, рекомбинантный рецептор (например, химерный антигенный рецептор) и/или сконструированные клетки, экспрессирующие указанные молекулы (например, рекомбинантный рецептор), вводят как часть комбинированного лечения или комбинированной терапии, например, одновременно, последовательно или периодически, в любом порядке, с одним или более дополнительными терапевтическими

вмешательствами. В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительных терапевтических вмешательств включают, например, антитело, сконструированную клетку, рецептор и/или агент, такой как клетка, экспрессирующая рекомбинантный рецептор, и/или цитотоксический или терапевтический агент, например, химиотерапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает введение одного или более дополнительных агентов, терапию и/или методы лечения, например любой из дополнительных агентов, терапию и/или методы лечения, представленные в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает введение одного или более дополнительных агентов для лечения или терапии, таких как иммуномодулирующий агент, ингибитор иммунных контрольных точек, антагонист или агонист аденозинового пути или аденозинового рецептора или ингибиторы киназы. В некоторых вариантах комбинированное лечение или комбинированная терапия включает дополнительное лечение, такое как хирургическое вмешательство, трансплантацию и/или лучевую терапию. Также предоставлены способы комбинированного лечения или комбинированной терапии, которые включают введение представленных в настоящем описании связывающих молекул (например, ВСМА-связывающих молекул), рекомбинантных рецепторов, клеток и/или композиций и одно или более дополнительных терапевтических вмешательств.

[0421] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент в комбинированном лечении или комбинированной терапии усиливает, повышает и/или способствует эффективности и/или безопасности терапевтического эффекта связывающих молекул, рекомбинантных рецепторов, клеток и/или композиций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент усиливает или улучшает эффективность, выживаемость или устойчивость вводимых клеток, например клеток, экспрессирующих связывающую молекулу или рекомбинантный рецептор. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент выбирают из ингибитора протеинфосфатазы, ингибитора киназы, цитокина, иммуномодулятора или агента, который снижает уровень или активность регуляторной Т (Treg) клетки. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент повышает безопасность за счет уменьшения или ослабления неблагоприятных воздействий вводимых связывающих молекул, рекомбинантных рецепторов, клеток и/или композиций. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент может лечить то же заболевание, состояние или сопутствующую патологию. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент может облегчать, уменьшать или устранять одну или более токсичностей, нежелательных эффектов или побочных эффектов, которые связаны с введением связывающих молекул, рекомбинантных рецепторов, клеток и/или композиций, например клеток, экспрессирующих CAR.

[0422] В некоторых вариантах осуществления дополнительная терапия, лечение или агент включает химиотерапию, лучевую терапию, хирургическое вмешательство, трансплантацию, адоптивную клеточную терапию, антитела, цитотоксические агенты,

химиотерапевтические агенты, цитокины, агенты, ингибирующие рост, антигормональные агенты, ингибиторы киназы, антиангиогенные агенты, кардиопротекторы, иммуностимулирующие агенты, иммунодепрессанты, ингибиторы иммунных контрольных точек, антибиотики, ингибиторы ангиогенеза, модуляторы метаболизма или другие терапевтические агенты или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой белок, пептид, нуклеиновую кислоту, низкомолекулярный агент, клетку, токсин, липид, углевод или их комбинации или любой другой тип терапевтического агента, например, облучение. В некоторых вариантах осуществления дополнительная терапия, агент или лечение включает хирургию, химиотерапию, лучевую терапию, трансплантацию, введение клеток, экспрессирующих рекомбинантный рецептор, например CAR, ингибитор киназы, ингибитор иммунных контрольных точек, ингибитор пути mTOR, иммунодепрессанты, иммуномодуляторы, антитела, иммуноабляционные агенты, антитела и/или их антигенсвязывающие фрагменты, конъюгаты антител, другие методы терапии с помощью антител, цитотоксины, стероиды, цитокины, пептидные вакцины, гормональную терапию, антиметаболиты, метаболические модуляторы, лекарственные средства, которые ингибируют кальций-зависимую фосфатазу (кальциневрин или киназу p70S6 FK506) или ингибируют киназу p70S6, алкилирующие агенты, антрациклины, алкалоиды барвинка, ингибиторы протеасом, агонисты G1TR, ингибиторы протеинтирозинфосфатазы, ингибиторы протеинкиназы, онколитический вирус и/или другие виды иммунотерапии. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент или лечение представляет собой трансплантацию костного мозга, абляционную T-клеточную терапию с использованием химиотерапевтических агентов, таких как флударабин, наружную дистанционную лучевую терапию (XRT), циклофосфамид и/или терапию антителами.

[0423] В некоторых вариантах осуществления клетки, связывающие молекулы (например, ВСМА-связывающие молекулы), рекомбинантные рецепторы и/или композиции, например CAR-экспрессирующие клетки, вводят в комбинации с другими сконструированными клетками, например, другими CAR-экспрессирующими клетками. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой ингибитор киназы, например ингибитор тирозинкиназы Брутона (Btk), например ибрутиниб. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой антагонист или агонист аденозинового пути или аденозиновых рецепторов. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой иммуномодулятор, такой как талидомид или производное талидомида (например, леналидомид). В некоторых вариантах осуществления дополнительная терапия, агент или лечение представляет собой цитотоксический или химиотерапевтический агент, биологическую терапию (например, антитело, например моноклональное антитело или клеточную терапию) или ингибитор (например, ингибитор киназы).

[0424] В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтический агент (иногда называемый цитотоксическим агентом) вводят субъекту для разрушения поражения. В

определенных вариантах осуществления поражение представляет собой опухоль. В конкретных вариантах осуществления поражение является злокачественным. В конкретных вариантах осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой любой агент, известный специалистам в данной области, который эффективен для лечения, профилактики или ослабления гиперпролиферативных нарушений, таких как рак. Химиотерапевтические агенты включают, без ограничения, малые молекулы, синтетические лекарственные средства, пептиды, полипептиды, белки, нуклеиновые кислоты (например, полинуклеотиды ДНК и РНК, включая, без ограничения, антисмысловые нуклеотидные последовательности, тройные спирали и нуклеотидные последовательности, кодирующие биологически активные белки, полипептиды или пептиды), антитела, синтетические или природные неорганические молекулы, миметики и синтетические или природные органические молекулы. В конкретных вариантах осуществления химиотерапевтические лекарственные средства включают алкилирующие агенты, антрациклины, разрушители цитоскелета (таксаны), эпотилоны, ингибиторы гистондеацетилазы, ингибиторы топоизомеразы, ингибиторы топоизомеразы II, ингибиторы киназы, аналоги нуклеотидов и аналоги-предшественники, пептидные антибиотики, агенты на основе платины и алкалоиды барвинка, и производные.

[0425] В некоторых вариантах осуществления поражение разрушают путем введения химиотерапевтического агента для модуляции генетически сконструированных клеток *in vivo*. Химиотерапевтические агенты могут включать, без ограничения, абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, алтретамин, амифостин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназу, БЦЖ живую, бевацеизумаб, бексаротен, блеомицин, бортезомиб, бусульфан, калустерон, камптотецин, капецитабин, карбоплатин, кармустин, целекоксиб, цетуксимаб, хлорамбуцил, цинакальцет, цисплатин, кладрибин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дарбэпоэтин альфа, даунорубицин, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон, раствор Эллиотта В, эпирубицин, эпоэтин альфа, эстрамустин, этопозид, эксеместан, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гемцитабин, гемтузумаб озогамин, гефитиниб, гозерелина, гидроксимочевина, ибритумомаб тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, иринотекан, летрозол, лейковорин, левамизол, ломустин, меклоретамин, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месна, метотрексат, метоксален, метилпреднизолон, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролон, нофетумомаб, облимерсен, опрелвекин, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, пегадемас, пегаспаргаза, пегфилграстим, пеметрексед, пентостатин, пипоброман, пликамицин, полифепрозан, порфимер, прокарбазин, квинакрин, расбуриказа, ритуксимаб, сарграмостим, стрептозоцин, тальк, тамоксифен, тарцева, темозоломид, тенипозид, тестолактон, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урациловый иприт, вальрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин и золедронат.

[0426] В некоторых вариантах осуществления примеры химиотерапевтических агентов включают антрациклин (например, доксорубицин, такой как липосомальный доксорубицин); алкалоид барвинка (например, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин); алкилирующий агент (например, циклофосфамид, декарбазин, мелфалан, ифосфамид, темозоломид); антитело к иммунным клеткам (например, алемтузумаб, гемтузумаб, ритуксимаб, тозитумомаб); антиметаболит (включая, например, антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и ингибиторы аденозиндеаминазы, такие как флударабин); агонист индуцированного глюкокортикоидами TNFR-родственного белка (GITR); ингибитор протеасомы (например, аклациномицин А, глиотоксин или бортезомиб); иммуномодулятор, такой как талидомид или производное талидомида (например, леналидомид).

[0427] В некоторых вариантах осуществления дополнительная терапия или лечение представляет собой клеточную терапию, например адоптивную клеточную терапию. В некоторых вариантах осуществления дополнительная терапия включает введение сконструированных клеток, например дополнительной клетки, экспрессирующей CAR. В некоторых вариантах осуществления дополнительная сконструированная клетка представляет собой CAR-экспрессирующую клетку, которая экспрессирует такой же или другой рекомбинантный рецептор, что и сконструированные клетки, представленные в настоящем описании, например анти-BCMA CAR-экспрессирующие клетки. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантный рецептор, например CAR, экспрессируемый на дополнительной сконструированной клетке, распознает другой антиген и/или эпитоп. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантный рецептор, например CAR, экспрессируемый на дополнительной сконструированной клетке, распознает другой эпитоп того же антигена, что и рекомбинантные рецепторы, представленные в настоящем описании, например BCMA. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантный рецептор, например CAR, экспрессируемый на дополнительной сконструированной клетке, распознает другой антиген, например другой опухолевый антиген или комбинацию антигенов. Например, в некоторых вариантах осуществления рекомбинантный рецептор, например CAR, экспрессируемый на дополнительной сконструированной клетке, нацелен на раковые клетки, которые экспрессируют маркеры ранней линии, например раковые стволовые клетки, тогда как другие клетки, экспрессирующие CAR, нацелены на раковые клетки, которые экспрессируют маркеры более поздней линии. В таких вариантах осуществления дополнительную сконструированную клетку вводят до, одновременно или после введения (например, путем инфузии) CAR-экспрессирующих клеток, представленных в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления дополнительная сконструированная клетка экспрессирует аллогенный CAR.

[0428] В некоторых вариантах осуществления конфигурации одной или более молекул CAR содержат первичный внутриклеточный сигнальный домен и два или более, например 2, 3, 4 или 5 или более, костимулирующих сигнальных домена. В некоторых

вариантах осуществления одна или более молекул CAR могут иметь одинаковые или разные первичные внутриклеточные сигнальные домены, одинаковые или разные костимулирующие сигнальные домены или одинаковое количество или разное количество костимулирующих сигнальных доменов. В некоторых вариантах осуществления одна или более молекул CAR могут быть сконфигурированы в виде расщепленного CAR, в котором одна из молекул CAR содержит антигенсвязывающий домен и костимулирующий домен (например, 4-1BB), тогда как другая молекула CAR содержит антигенсвязывающий домен и первичный внутриклеточный сигнальный домен (например, CD3-дзета).

[0429] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой любую из полиспецифических связывающих молекул и/или клеток, сконструированных с возможностью экспрессии одной или более представленных в настоящем описании связывающих молекул, и/или клеток, сконструированных с возможностью экспрессии дополнительных связывающих молекул, например рекомбинантных рецепторов, например CAR, которые нацелены на другой антиген. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент включает любую из клеток или множество клеток, представленных в настоящем описании, например в разделе I.C. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой клетку, сконструированную с возможностью экспрессии рекомбинантного рецептора, например CAR, нацеленного на другой эпитоп и/или антиген, например другой антиген, связанный с заболеванием или состоянием. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой клетку, сконструированную с возможностью экспрессии рекомбинантного рецептора, например CAR, для нацеливания на второй или дополнительный антиген, экспрессируемый во множественной миеломе, например, CD38, CD138, CS-1, BAFF-R, TAC1 и/или FcRH5.

[0430] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой иммуномодулирующий агент. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает иммуномодулирующий агент, который может стимулировать, усиливать и/или иным образом увеличивать противоопухолевый иммунный ответ, например противоопухолевый иммунный ответ, вызванный введенными сконструированными клетками, такой как ингибирование передачи иммуносупрессивных сигналов или усиление передачи иммуностимулирующих сигналов. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой пептид, белок или представляет собой малую молекулу. В некоторых вариантах осуществления белок может представлять собой слитый белок или рекомбинантный белок. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент связывается с иммунологической мишенью, такой как рецептор клеточной поверхности, экспрессируемый на иммунных клетках, таких как Т-клетки, В-клетки или антигенпрезентирующие клетки. Например, в некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, слитый белок, малую молекулу или полипептид. В некоторых вариантах осуществления связывающие молекулы,

рекомбинантные рецепторы, клетки и/или композиции вводят в комбинации с дополнительным агентом, который представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, например моноклональное антитело.

[0431] В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент блокирует, ингибирует или противодействует компоненту пути иммунных контрольных точек. Иммунная система имеет несколько ингибирующих путей, которые участвуют в поддержании самостоятельности и модуляции иммунных реакций. Опухоли могут использовать определенные пути иммунных контрольных точек в качестве основного механизма иммунной резистентности, особенно в отношении Т-клеток, специфичных к опухолевым антигенам (Pardoll (2012) *Nature Reviews Cancer* 12:252-264), например сконструированных клеток, таких как CAR-экспрессирующие клетки. Поскольку многие такие иммунные контрольные точки инициируются через лиганд-рецепторные взаимодействия, они могут быть легко заблокированы антителами к лигандам и/или их рецепторам.

[0432] Следовательно, терапия антагонистическими молекулами, блокирующими путь иммунных контрольных точек, такими как малые молекулы, ингибиторы нуклеиновых кислот (например, RNAi) или молекулы антител, становится многообещающим направлением в иммунотерапии при раке и других заболеваниях. В отличие от большинства противораковых агентов, ингибиторы контрольных точек не обязательно таргетируют непосредственно опухолевые клетки, их можно нацеливать на рецепторы лимфоцитов или их лиганды для усиления эндогенной противоопухолевой активности иммунной системы.

[0433] Используемый в настоящем описании термин «ингибитор иммунных контрольных точек» относится к молекулам, которые полностью или частично уменьшают, ингибируют, влияют или модулируют один или более белков контрольных точек. Белки контрольных точек регулируют активацию или функцию Т-клеток. Эти белки отвечают за костимулирующие или ингибирующие взаимодействия Т-клеточных ответов. Белки иммунных контрольных точек регулируют и поддерживают аутоотолерантность, а также продолжительность и амплитуду физиологических иммунных реакций. В некоторых вариантах осуществления субъекту можно вводить дополнительный агент, который может увеличивать или усиливать иммунный ответ, например иммунный ответ, на который влияют представленные в настоящем описании связывающие молекулы (например, ВСМА-связывающие молекулы), рекомбинантные рецепторы, клетки и/или композиции, против заболевания или состояния, например рака, такого как любой из упомянутых в настоящем описании.

[0434] Ингибиторы иммунных контрольных точек включают любой агент, который блокирует или ингибирует статистически значимым образом ингибирующие пути иммунной системы. Такие ингибиторы могут включать низкомолекулярные ингибиторы или могут включать антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые связываются и блокируют или ингибируют рецепторы иммунных контрольных точек,

лиганды и/или рецептор-лигандные взаимодействия. В некоторых вариантах осуществления модуляция, усиление и/или стимуляция конкретных рецепторов позволяет подавлять активность компонентов пути иммунных контрольных точек. Иллюстративные молекулы иммунных контрольных точек, которые могут быть направлены на блокирование, ингибирование, модуляцию, усиление и/или стимуляцию, включают, без ограничения, PD-1 (CD279), PD-L1 (CD274, B7-H1), PDL2 (CD273, B7-DC), CTLA-4, LAG-3 (CD223), TIM-3, 4-1BB (CD137), 4-1BBL (CD137L), GITR (TNFRSF18, AITR), CD40, OX40 (CD134, TNFRSF4), CXCR2R2, опухолевые антигены (ТАА), B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, B7H3, B7H4, VISTA, KIR, 2B4 (принадлежит к семейству молекул CD2 и экспрессируется на всех NK, $\gamma\delta$ и CD8+ ($\alpha\beta$) Т-клетках памяти), CD160 (также называемый BY55), CGEN-15049, CEACAM (e.g., CEACAM-1, CEACAM-3 and/or CEACAM-5), TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 or CD270), KIR, A2aR, МНС класса I, МНС класса II, GAL9, аденозин и рецептор трансформирующего фактора роста (TGFR; например, TGFR бета). Ингибиторы иммунных контрольных точек включают антитела или их антигенсвязывающие фрагменты или другие связывающие белки, которые связываются и блокируют или ингибируют и/или усиливают или стимулируют активность одной или более из указанных молекул.

[0435] Примеры ингибиторов иммунных контрольных точек включают тремелиумаб (CTLA-4-блокирующее антитело, также известное как тицилиумаб, CP-675,206), анти-OX40, PD-L1 моноклональное антитело (анти-B7-H1; MEDI4736), МК-3475 (блокатор PD-1), ниволумаб (анти-PD-1 антитело), CT-011 (анти-PD-1 антитело), моноклональное антитело BY55, AMP224 (анти-PD-L1 антитело), BMS-936559 (анти-PD-L1 антитело), MPLDL3280A (анти-PD-L1 антитело), MSB0010718C (анти-PD-L1 антитело) и ипилиумаб (анти-CTLA-4 антитело, также известное как Yervoy®, MDX-010 и MDX-101). Примеры иммуномодулирующих антител включают, без ограничения, даклизумаб (Зенапакс), бевацизумаб (Авастин®), базиликсимаб, ипилиумаб, ниволумаб, пембролизумаб, MPDL3280A, пидилизумаб (CT-011), МК-3475, BMS-936559, MPDL3280A (атезолизумаб), тремелиумаб, IMP321, BMS-986016, LAG525, урелумаб, PF-05082566, TRX518, МК-4166, дацетузумаб (SGN-40), лукатумумаб (HCD122), SEA-CD40, CP-870, CP-893, MEDI6469, MEDI6383, MOXR0916, AMP-224, MSB0010718C (авелуму́б), MEDI4736, PDR001, rHIgM12B7, улокуплумаб, BKT140, варлилумаб (CDX-1127), ARGX-110, MGA271, лирилумаб (BMS-986015, IPH2101), IPH2201, ARGX-115, эмактузумаб, CC-90002 и MNRP1685A или их антигенсвязывающие фрагменты. Другие примеры иммуномодуляторов включают, например, афутузумаб (доступный от Roche®); пэгфилграстим (Neulasta®); леналидомид (CC-5013, Revlimid®); талидомид (Thalomid®), актимид (CC4047); и IRX-2 (смесь человеческих цитокинов, включая интерлейкин 1, интерлейкин 2 и интерферон гамма, CAS 951209-71-5, доступный от IRX Therapeutics).

[0436] Белок запрограммированной гибели клеток (PD-1) представляет собой белок иммунной контрольной точки, который экспрессируется в В-клетках, NK-клетках и Т-

клетках (Shinohara et al., 1995, *Genomics* 23:704-6; Blank et al., 2007, *Cancer Immunol Immunother* 56:739-45; Finger et al., 1997, *Gene* 197:177-87; Pardoll (2012) *Nature Reviews Cancer* 12:252-264). Основная роль PD-1 заключается в ограничении активности Т-клеток в периферических тканях во время воспаления в ответ на инфекцию, а также в ограничении аутоиммунитета. Экспрессия PD-1 индуцируется в активированных Т-клетках, и связывание PD-1 с одним из его эндогенных лигандов действует, ингибируя активацию Т-клеток за счет ингибирования стимулирующих киназ. PD-1 также действует, ингибируя «сигнал остановки» TCR. Высокие уровни экспрессии PD-1 наблюдаются на Treg клетках, и в присутствии лиганда он может усиливать пролиферацию этих клеток (Pardoll (2012) *Nature Reviews Cancer* 12:252-264). Анти-PD-1 антитела использовались для лечения меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака мочевого пузыря, рака предстательной железы, колоректального рака, рака головы и шеи, трижды негативного рака молочной железы, лейкоза, лимфомы и почечно-клеточного рака (Topalian et al., 2012, *N Engl. J Med* 366:2443-54; Lipson et al., 2013, *Clin Cancer Res* 19:462-8; Berger et al., 2008, *Clin Cancer Res* 14:3044-51; Gildener- Leapman et al., 2013, *Oral Oncol* 49:1089-96; Menzies & Long, 2013, *Ther Adv Med Oncol* 5:278-85). Примеры анти-PD-1 антитела включают ниволумаб (Опдиво от BMS), пембролизумаб (Кейтруда от Merck), пидилизумаб (CT-011 от Cure Tech), ламбролизумаб (МК-3475 от Merck) и AMP-224 (Merck). Ниволумаб (также называемый Опдиво, BMS-936558 или MDX1106; Bristol-Myers Squibb) представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG4, которое специфически блокирует PD-1. Ниволумаб (клон 5C4) и другие человеческие моноклональные антитела, которые специфически связываются с PD-1, описаны в US 8,008,449 и WO 2006/121168. Пидилизумаб (CT-011; Cure Tech) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1k, которое связывается с PD-1. Пидилизумаб и другие гуманизированные моноклональные анти-PD-1 антитела описаны в WO 2009/101611. Пембролизумаб (ранее известный как ламбролизумаб, также называемый кейтруда, МК03475; Merck) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4, которое связывается с PD-1. Пембролизумаб и другие гуманизированные анти-PD-1 антитела описаны в US 8,354,509 и WO2009/114335. Другие анти-PD-1 антитела включают, среди прочего, AMP 514 (Амплимун), например анти-PD-1 антитела, описанные в US 8,609,089, US 2010028330, US 20120114649 и/или US 20150210769. AMP-224 (B7-DCIg; Амплимун), например, описанный в WO 2010/027827 и WO 2011/066342), представляет собой PD-L2-Fc слитый растворимый рецептор, который блокирует взаимодействие между PD-1 и B7-H1.

[0437] PD-L1 (также известный как CD274 и B7-H1) и PD-L2 (также известный как CD273 и B7-DC) являются лигандами для PD-1 на активированных Т-клетках, В-клетках, миелоидных клетках, макрофагах и некоторых типах опухолевых клеток. Противоопухолевая терапия была сфокусирована на анти-PD-L1 антителах. Комплекс PD-1 и PD-L1 ингибирует пролиферацию CD8⁺ Т-клеток и снижает иммунный ответ (Topalian et al., 2012, *N Engl. J Med* 366:2443-54; Brahmer et al., 2012, *N Eng J Med*. 366:2455-65).

Анти-PD-L1 антитела использовали для лечения немелкоклеточного рака легкого, меланомы, колоректального рака, почечно-клеточного рака, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака яичника, рака молочной железы и гематологических злокачественных опухолей (Brahmer et al., 2012, *N Eng J Med* 366:2455-65; Ott et al., 2013, *Clin Cancer Res* 19:5300-9; Radvanyi et al., 2013, *Clin Cancer Res* 19:5541; Menzies & Long, 2013, *Ther Adv. Med Oncol* 5:278-85; Berger et al., 2008, *Clin Cancer Res* 14:13044-51). Примеры анти-PD-L1 антител включают MDX-1105 (Medarex), MEDI4736 (Medimmune), MPDL3280A (Genentech), BMS-935559 (Bristol-Myers Squibb) и MSB0010718C. MEDI4736 (Medimmune) представляет собой человеческое моноклональное антитело, которое связывается с PD-L1 и ингибирует взаимодействие лиганда с PD-1. MDPL3280A (Genentech/Roche) представляет собой Fc-оптимизированное человеческое моноклональное антитело IgG1, которое связывается с PD-L1. MDPL3280A и другие человеческие моноклональные анти-PD-L1 антитела описаны в патенте США № 7,943,743 и публикации заявки на патент США 20120039906. Другие анти-PD-L1-связывающие агенты, включают YW243.55.S70 (см. WO2010/077634) и MDX-1105 (также называемое как BMS-936559 и, например анти-PD-L1-связывающие агенты, описанные в WO 2007/005874).

[0438] Цитотоксический антиген, ассоциированный с Т-лимфоцитами (CTLA-4), также известный как CD152, представляет собой коингибирующую молекулу, которая функционирует для регуляции активации Т-клеток. CTLA-4 является членом суперсемейства иммуноглобулинов, который экспрессируется исключительно на Т-клетках. CTLA-4 действует, ингибируя активацию Т-клеток, при этом имеются сообщения о том, что он ингибирует активность хелперных Т-клеток и усиливает регуляторную иммуносупрессивную активность Т-клеток. Хотя точный механизм действия CTLA-4 все еще является предметом изучения, было высказано предположение, что он ингибирует активацию Т-клеток, превосходя CD28 в связывании с CD80 и CD86, а также активно доставляет сигналы ингибиторов в Т-клетки (Pardoll (2012) *Nature Reviews Cancer* 12:252-264). Анти-CTLA-4 антитела использовали в клинических испытаниях для лечения меланомы, рака предстательной железы, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого (Robert & Ghiringhelli, 2009, *Oncologist* 14:848-61; Ott et al., 2013, *Clin Cancer Res* 19:5300; Weber, 2007, *Oncologist* 12:864-72; Wada et al., 2013, *J Transl Med* 11:89). Существенной особенностью анти-CTLA-4 является кинетика противоопухолевого эффекта с лаг-периодом до 6 месяцев после первоначального лечения, необходимого для физиологического ответа. В некоторых случаях после начала лечения размер опухоли может увеличиваться до того, как она уменьшится (Pardoll (2012) *Nature Reviews Cancer* 12:252-264). Примеры анти-CTLA-4 антитела включают ипилимумаб (Bristol-Myers Squibb) и тремелимумаб (Pfizer). Ипилимумаб недавно был одобрен FDA для лечения метастатической меланомы (Wada et al., 2013, *J Transl Med* 11:89).

[0439] Ген-3 активации лимфоцитов (LAG-3), также известный как CD223, является другим белком иммунной контрольной точки. LAG-3 связан с ингибированием

активности лимфоцитов и в некоторых случаях с индукцией анергии лимфоцитов. LAG-3 экспрессируется на различных клетках иммунной системы, включая В-клетки, NK-клетки и дендритные клетки. LAG-3 является природным лигандом для рецептора MHC класса II, который в значительной степени экспрессируется на инфильтрирующих меланому Т-клетках, включая клетки, обладающие мощной иммуносупрессивной активностью. Типичные анти-LAG-3 антитела включают BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), которое представляет собой моноклональное антитело, нацеленное на LAG-3. IMP701 (Immutep) является антагонистическим анти-LAG-3 антителом, и IMP731 (Immutep и GlaxoSmithKline) является истощающим анти-LAG-3 антителом. Другие ингибиторы LAG-3 включают IMP321 (Immutep), которое представляет собой рекомбинантный белок слияния растворимой части LAG-3 и Ig, который связывается с молекулами MHC класса II и активирует антигенпрезентирующие клетки (APC). Другие антитела описаны, например, в WO 2010/019570 и US 2015/0259420.

[0440] Было показано, что Т-клеточный домен иммуноглобулина и домен муцина-3 (TIM-3), первоначально идентифицированные на активированных клетках Th1, являются негативными регуляторами иммунного ответа. Блокада TIM-3 способствует опосредованному Т-клетками противоопухолевому иммунитету и демонстрирует противоопухолевую активность в ряде моделей опухолей у мышей. Комбинации блокады TIM-3 с другими иммунотерапевтическими агентами, такими как TSR-042, анти-CD137 антитела и другие, могут быть аддитивными или синергическими в отношении усиления противоопухолевых эффектов. Экспрессия TIM-3 связана с рядом различных типов опухолей, включая меланому, NSCLC и рак почки, и, кроме того, было показано, что экспрессия внутриопухолевого TIM-3 коррелирует с плохим прогнозом по ряду типов опухолей, включая NSCLC, рак шейки матки, и рак желудка. Блокада TIM-3 также представляет интерес для повышения иммунитета к нескольким хроническим вирусным заболеваниям. Также было показано, что TIM-3 взаимодействует с несколькими лигандами, включая галектин-9, фосфатидилсерин и HMGB1, хотя какие из них, если таковые имеются, имеют отношение к регуляции противоопухолевых ответов, в настоящее время пока не ясно. В некоторых вариантах осуществления антитела, фрагменты антител, малые молекулы или пептидные ингибиторы, которые нацелены на TIM-3, могут связываться с IgV-доменом TIM-3, ингибируя взаимодействие с его лигандами. Примеры антител и пептидов, которые ингибируют TIM-3, описаны в US 2015/0218274, WO2013/006490 и US 2010/0247521. Другие анти-TIM-3 антитела включают гуманизированные варианты RMT3-23 (Ngiow et al., 2011, *Cancer Res*, 71:3540-3551) и клон 8B.2C12 (Monney et al., 2002, *Nature*, 415:536-541). Би-специфические антитела, которые ингибируют TIM-3 и PD-1, описаны в US 2013/0156774.

[0441] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой ингибитор CEACAM (например, ингибитор CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5). В некоторых вариантах осуществления ингибитор CEACAM представляет собой молекулу анти-CEACAM антитела. Примеры анти-CEACAM-1 антитела описаны в

WO 2010/125571, WO 2013/082366, WO 2014/059251 и WO 2014/022332, например, моноклональное антитело 34B1, 26H7 и 5F4; или его рекомбинантная форма описана, например, в US 2004/0047858, US 7,132,255 и WO 99/052552. В некоторых вариантах осуществления анти-СЕАСАМ антитело связывается с СЕАСАМ-5, как описано, например, в Zheng et al. PLoS One. (2011) 6(6): e21146), или перекрестно реагирует с СЕАСАМ-1 и СЕАСАМ-5, как описано, например, в WO 2013/054331 и US 2014/0271618.

[0442] 4-1BB, также известное как CD137, представляет собой трансмембранный гликопротеин, принадлежащий к суперсемейству TNFR. Рецепторы 4-1BB присутствуют на активированных Т-клетках, В-клетках и моноцитах. Примером анти-4-1BB антитела является урелумаб (BMS-663513), который обладает потенциальной иммуностимулирующей и противоопухолевой активностями.

[0443] Суперсемейство рецепторов фактора некроза опухолей, член 4 (TNFRSF4), также известный как OX40 и CD134, является другим членом суперсемейства TNFR. OX40 не экспрессируется конститутивно в покоящихся наивных Т-клетках и действует как вторичная костимулирующая молекула иммунных контрольных точек. Типичными анти-OX40 антителами являются MEDI6469 и MOXR0916 (RG7888, Genentech).

[0444] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент включает молекулу, которая уменьшает популяцию регуляторных Т-клеток (Treg). Способы, которые уменьшают количество (например, истощают) Treg-клеток, известны в данной области и включают, например, истощение CD25, введение циклофосфида и модулирование функции, связанной с индуцированным глюкокортикоидами геном TNFR (GITR). GITR является членом суперсемейства TNFR, которое активируется на активированных Т-клетках, усиливая иммунную систему. Уменьшение количества клеток Treg у субъекта до афереза или перед введением сконструированных клеток, например клеток, экспрессирующих CAR, может уменьшить количество нежелательных иммунных клеток (например, Treg) в микроокружении опухоли и снизить у субъекта риск возникновения рецидива. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент включает молекулу, нацеленную на GITR и/или модулирующую функции GITR, такую как агонист GITR и/или антитело GITR, которое приводит к истощению регуляторных Т-клеток (Treg). В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент включает циклофосфамид. В некоторых вариантах осуществления молекулу, связывающую GITR, и/или молекулу, модулирующую функцию GITR (например, агонист GITR и/или антитело GITR, приводящее к истощению Treg), вводят до введения сконструированных клеток, например клеток, экспрессирующих CAR. Например, в некоторых вариантах осуществления агонист GITR можно вводить до афереза клеток. В некоторых вариантах осуществления циклофосфамид вводят субъекту до введения (например, инфузии или повторной инфузии) сконструированных клеток, например клеток, экспрессирующих CAR, или до афереза клеток. В некоторых вариантах осуществления циклофосфамид и анти-GITR антитело вводят субъекту до введения (например, инфузии или повторной инфузии) сконструированных клеток, например клеток, экспрессирующих CAR, или до

афереза клеток.

[0445] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой агонист GITR. Примеры агонистов GITR включают, например, слитые белки GITR и анти-GITR антитела (например, двухвалентные анти-GITR антитела), такие как, например слитый белок GITR, описанный в патенте США 6,111,090, европейском патенте 090505 B1, патенте США 8,586,023, публикациях PCT WO 2010/003118 и 2011/090754, или анти-GITR антитело, описанное, например, в патенте США 7,025,962, европейском патенте 1947183 B1, патенте США 7,812,135, патенте США 8,388,867, патенте США 8,591,886, европейском патенте EP 1866339, публикации PCT WO 2011/028683, публикации PCT WO 2013/039954, публикации PCT WO2005/007190, публикации PCT WO 2007/133822, публикации PCT WO2005/055808, публикации PCT WO 99/40196, публикации PCT WO 2001/03720, публикации PCT WO99/20758, публикации PCT WO2006/083289, публикации PCT WO 2005/115451, патенте США 7,618,632 и публикации PCT WO 2011/051726. Примером анти-GITR антитела является TRX518.

[0446] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент усиливает инфильтрацию опухоли или трансмиграцию введенных клеток, например клеток, экспрессирующих CAR. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный агент стимулирует CD40, такой как CD40L, например, рекомбинантный человеческий CD40L. Кластер дифференцировки 40 (CD40) также является членом суперсемейства TNFR. CD40 является костимулирующим белком, обнаруживаемым в антигенпрезентирующих клетках, и опосредует широкий спектр иммунных и воспалительных реакций. CD40 также экспрессируется в некоторых злокачественных опухолях, где он способствует размножению. Примерами анти-CD40 антител являются дацетузумаб (SGN-40), лукатумумаб (Novartis, антагонист), SEA-CD40 (Seattle Genetics) и CP-870,893. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент, который усиливает инфильтрацию опухоли, включает ингибитор тирозинкиназы, сунитиниб, гепараназу и/или хемокиновые рецепторы, такие как CCR2, CCR4 и CCR7.

[0447] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой структурный или функциональный аналог или производное талидомида и/или ингибитор убиквитинлигазы E3. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент связывается с цереблонеом (CRBN). В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент связывается с убиквитинлигаза CRBN E3 комплексом. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент связывается с CRBN и убиквитинлигаза CRBN E3 комплексом. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент усиливает экспрессию белка или гена CRBN. В некоторых аспектах CRBN является субстратным адаптером для CRL4^{CRBN} E3 убиквитинлигазы и модулирует специфичность фермента. В некоторых вариантах осуществления связывание с CRB или убиквитинлигаза CRBN E3 комплексом ингибирует активность убиквитинлигазы E3. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент индуцирует убиквитинирование KZF1 (Ikaros) и IKZF3

(Aiolos) и/или индуцирует деградацию IKZF1 (Ikaros) и IKZF3 (Aiolos). В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент индуцирует убиквитинирование казеинкиназы 1A1 (CK1 α) с помощью CRL4^{CRBN} E3 убиквитинлигазы. В некоторых вариантах осуществления убиквитинирование CK1 α приводит к деградации CK1 α .

[0448] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой ингибитор фактора транскрипции Ikaros (IKZF1). В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент усиливает убиквитинирование Ikaros. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент усиливает деградацию Ikaros. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент подавляет экспрессию белка или гена Ikaros. В некоторых вариантах осуществления введение дополнительного агента вызывает снижение уровней белка Ikaros.

[0449] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой ингибитор фактора транскрипции Aiolos (IKZF3). В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент усиливает убиквитинирование Aiolos. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент усиливает деградацию Aiolos. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент подавляет экспрессию белка или гена Aiolos. В некоторых вариантах осуществления введение дополнительного агента вызывает снижение уровней белка Aiolos.

[0450] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой как ингибитор фактора транскрипции Ikaros (IKZF1), так и ингибитор фактора транскрипции Aiolos (IKZF3). В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент усиливает убиквитинирование как Ikaros, так и Aiolos. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент усиливает деградацию как Ikaros, так и Aiolos. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент усиливает убиквитинирование и деградацию как Ikaros, так и Aiolos. В некоторых вариантах осуществления введение дополнительного агента вызывает снижение как уровней белка Aiolos, так и уровней белка Ikaros.

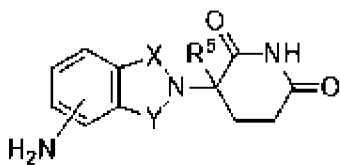
[0451] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой селективное лекарственное средство, ингибирующее цитокины (SelCID). В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент ингибирует активность фосфодиэстеразы-4 (PDE4). В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент подавляет ферментативную активность CDC25-фосфатаз. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент изменяет внутриклеточный перенос фосфатаз CDC25.

[0452] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой талидомид (2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион) или аналог или производное талидомида. В некоторых вариантах осуществления производное талидомида включает структурные варианты талидомида, которые обладают сходной биологической активностью. Примеры производных талидомида включают, без ограничения, леналидомид (REVLIMMUNOMODULATORY COMPOUNDTM; Celgene

Corporation), помалидомид (также известный как ACTIMMUNOMODULATORY COMPOUND™ или POMALYST™ (Celgene Corporation)), CC-1088, CDC-501 и CDC-501, и соединения, раскрытые в патентах США 5,712,291; 7,320,991; и 8,716,315; заявке США 2016/0313300; и публикации PCT WO 2002/068414 и WO 2008/154252.

[0453] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой 1-оксо- и 1,3-диоксо-2-(2,6-диоксопипердин-3-ил)изоиндолины, замещенные амином в бензольном кольце, как описано в патенте США 5,635,517, который включен в настоящее описание в виде ссылки.

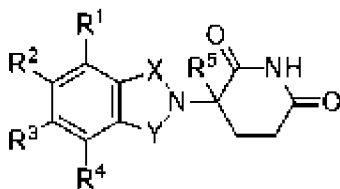
[0454] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой соединение следующей формулы:



где один из X и Y представляет собой -C(O)-, а другой из X и Y представляет собой -C(O)- или -CH₂-, и R⁵ представляет собой водород или низший алкил, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой -C(O)-, а Y представляет собой -CH₂-. В некоторых вариантах осуществления оба X и Y представляют собой -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления R⁵ представляет собой водород. В других вариантах осуществления R⁵ представляет собой метил.

[0455] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой соединение, которое принадлежит к классу замещенных 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фталатных иммуномодулирующих соединений и замещенных 2-(2,6-диоксопипердин-3-ил)-1-оксоизоиндолов, таких как описанные в патентах США 6,281,30; 6,316,471; 6,335,349; и 6,475,052 и международной заявке на патент PCT/US97/13375 (международной публикации WO 98/03502), каждая из которых включена в настоящий документ в виде ссылки.

[0456] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой соединение следующей формулы:



где

один из X и Y представляет собой -C(O)-, а другой из X и Y представляет собой -C(O)- или -CH₂-;

(1) каждый из R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляет собой галоген, алкил с 1-4 атомами углерода или алкокси или 1-4 атомами углерода, или

(2) один из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 представляет собой $-NHR^a$, а остальные из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород, где R^a представляет собой водород или алкил с 1-8 атомами углерода;

R^5 представляет собой водород или алкил с 1-8 атомами углерода, бензил или галоген;

при условии, что R^5 не является водородом, если X и Y представляют собой $-C(O)-$ и (i) каждый из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой фтор; или (ii) один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой амино;

или его фармацевтически приемлемую соль.

[0457] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой соединение, которое принадлежит к классу изоиндол-иммуномодулирующих соединений, раскрытых в патенте США 7,091,353, публикации патента США 2003/0045552 и международной заявке PCT/USOI/50401 (международной публикации WO02/059106), каждая из которых включена в настоящий документ в виде ссылки.

Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой

[2-(2,6-диоксо-пиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-илметил]амид; трет-бутиловый эфир (2-(2,6-диоксо-пиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-илметил)карбаминовой кислоты; 4-(аминометил)-2-(2,6-диоксо(3-пиперидил))-изоиндолин-1,3-дион; N-(2-(2,6-диоксо-пиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-илметил)ацетамид; N-{(2-(2,6-диоксо(3-пиперидил))-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)метил}циклопропил-карбоксамид; 2-хлор-N-{(2-(2,6-диоксо(3-пиперидил))1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)метил}ацетамид; N-(2-(2,6-диоксо(3-пиперидил))-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)-3-пиридилкарбоксамид; 3-{1-оксо-4-(бензиламино)изоиндолин-2-ил}пиперидин-2,6-дион; 2-(2,6-диоксо(3-пиперидил))-4-(бензиламино)изоиндолин-1,3-дион; N-{(2-(2,6-диоксо(3-пиперидил))-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)метил}пропанамид; N-{(2-(2,6-диоксо(3-пиперидил))-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)метил}-3-пиридилкарбоксамид; N-{(2-(2,6-диоксо(3-пиперидил))-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)метил}гептанамид; N-{(2-(2,6-диоксо(3-пиперидил))-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)метил}-2-фурилкарбоксамид; {N-(2-(2,6-диоксо(3-пиперидил))-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)карбамоил}метил ацетат; N-(2-(2,6-диоксо(3-пиперидил))-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)пентанамид; N-(2-(2,6-диоксо(3-пиперидил))-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)-2-тиенилкарбоксамид; N-{[2-(2,6-диоксо(3-пиперидил))-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]метил}(бутиламино)карбоксамид; N-{[2-(2,6-диоксо(3-пиперидил))-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]метил}(октиламино)карбоксамид; или N-{[2-(2,6-диоксо(3-пиперидил))-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил]метил}(бензиламино)карбоксамид.

[0458] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой соединение, которое принадлежит к классу изоиндол-иммуномодулирующих соединений, раскрытых в публикации заявки на патент США 2002/0045643, международной публикации WO 98/54170 и в патенте США 6,395,754, каждый из которых включен в настоящее описание в виде ссылки. В некоторых вариантах осуществления

дополнительный агент представляет собой тетразамещенные 2-(2,6-диоксопипердин-3-ил)-1-оксоизоиндолины, описанные в патенте США 5,798,368, который включен в настоящее описание в виде ссылки. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой 1-оксо и 1,3-диоксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолины, раскрытые в патенте США 6,403,613, который включен в настоящее описание в виде ссылки. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой 1-оксо или 1,3-диоксоизоиндолин, замещенный в положении 4 или 5 индольного кольца, как описано в патенте США 6,380,239 и патенте США 7,244,759, оба из которых включены в настоящее описание в виде ссылки.

[0459] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой 2-(4-амино-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-4-карбамоил-масляную кислоту или 4-(4-амино-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-4-карбамоил-масляную кислоту. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующее соединение представляет собой 4-карбамоил-4-{4-[(фуран-2-илметил)амино]-1,3-диоксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил}-масляную кислоту, 4-карбамоил-2-{4-[(фуран-2-ил-метил)амино]-1,3-диоксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил}масляную кислоту, 2-{4-[(фуран-2-илметил)амино]-1,3-диоксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил}-4-фенилкарбамоил-масляную кислоту или 2-{4-[(фуран-2-ил-метил)амино]-1,3-диоксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил}пентандикарбоновую кислоту.

[0460] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой изоиндолин-1-он или изоиндолин-1,3-дион, замещенный 2,6-диоксо-3-гидроксипиперидин-5-илом в положении 2, как описано в патенте США 6,458,810, который включен в настоящее описание в виде ссылки. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующее соединение представляет собой 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)пиперидин-2,6-дион или энантиомер или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующее соединение представляет собой 3-[4-(4-морфолин-4-илметил-бензилокси)-1-оксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил]-пиперидин-2,6-дион.

[0461] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент является таким, как описано в Oshima, K. et al., *Nihon Rinsho.*, 72 (6):1130-5 (2014); Millrine, D. et al., *Trends Mol Med.*, 23 (4):348-364 (2017); и Collins et al., *Biochem J.*, 474 (7):1127-1147 (2017).

[0462] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой леналидомид, помалидомид, авадомид, стереоизомер леналидомида, помалидомида, авадомида или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты, сокристаллы, клатраты или полиморфы. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующее соединение представляет собой леналидомид, стереоизомер леналидомида или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующее соединение представляет собой леналидомид или ((RS)-3-(4-амино-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-

ил)пиперидин-2,6-дион).

[0463] В некоторых вариантах осуществления поражение разрушают введением субъекту леналидомида, производного талидомида, ((RS)-3-(4-амино-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона). Леналидомид одобрен FDA для лечения множественной миеломы, миелодиспластического синдрома, связанного с делецией 5q, и совсем недавно для лечения рецидивирующей/рефрактерной лимфомы из клеток мантийной зоны (MCL). Леналидомид, как правило, является синтетическим производным талидомида, и в настоящее время считается, что он обладает множественными иммуномодулирующими эффектами, включая усиленное образования иммунного синапса между Т-клетками и антигенпрезентирующими клетками (APC). Например, в некоторых случаях леналидомид модулирует Т-клеточные ответы и приводит к увеличению продуцирования интерлейкина (IL)-2 в CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетках, индуцирует сдвиг ответа Т-хелперных (Th) клеток от Th2 в сторону Th1, ингибирует расширение регуляторного подмножества Т-клеток (Treg) и улучшает функционирование иммунологических синапсов при фолликулярной лимфоме и хроническом лимфоцитарном лейкозе (CLL) (Otahal et al., *Oncoimmunology* (2016) 5 (4):e1115940). Леналидомид также обладает непосредственной противоопухолевой активностью у пациентов с множественной миеломой (MM) и непосредственно и опосредованно модулирует выживание опухолевых клеток CLL, воздействуя на поддерживающие клетки, такие как «клетки-няни», обнаруженные в микроокружении лимфоидных тканей. Леналидомид также может усиливать пролиферацию Т-клеток и продуцирование интерферона- γ в ответ на активацию Т-клеток через лигирование CD3 или активацию, опосредованную дендритными клетками. Кроме того, считается, что леналидомид уменьшает пролиферацию провоспалительных цитокинов, в том числе TNF- α , IL-1, IL-6 и IL-12, и усиливает антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) за счет усиления активации NK-клеток. Леналидомид также может индуцировать злокачественные В-клетки на экспрессию более высоких уровней иммуностимулирующих молекул, таких как CD80, CD86, HLA-DR, CD95 и CD40 (Fecteau et al., *Blood* (2014) 124 (10):1637-1644). Цереблон, убиквитинлигаза E3, идентифицировали в качестве основной мишени для индуцированного талидомидом тератогенеза (Ito et al., (2010) *Science* 327:1345-1350). Леналидомид также таргетирует цереблон, и было показано, что это приводит к снижению экспрессии c-Myc и IRF4, одновременно увеличивая экспрессию p21, что приводит к остановке клеточного цикла G1 (Lopez-Girona et al., (2012) *Leukemia* 26:2326-2335).

[0464] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент включает лекарственные средства на основе талидомида или его аналоги и/или их производные, такие как леналидомид, помалидомид или апремиласт. См., например, Vertilaccio et al., *Blood* (2013) 122:4171, Otahal et al., *Oncoimmunology* (2016) 5(4):e1115940; Fecteau et al., *Blood* (2014) 124(10):1637-1644 and Kuramitsu et al., *Cancer Gene Therapy* (2015) 22:487-495). Леналидомид ((RS)-3-(4-амино-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион; также известный как ревлимид) является синтетическим производным

талидомида и обладает множественными иммуномодулирующими эффектами, включая усиление формирования иммунного синапса между Т-клетками и антигенпрезентирующими клетками (АРС). Например, в некоторых случаях леналидомид модулирует Т-клеточные ответы и приводит к увеличению продуцирования интерлейкина (IL)-2 в CD4+ и CD8+ Т-клетках, индуцирует сдвиг ответов Т-хелперных (Th) клеток от Th2 в сторону Th1, ингибирует расширение подмножества регуляторных Т-клеток (Treg) и улучшает функционирование иммунологических синапсов при фолликулярной лимфоме и хроническом лимфоцитарном лейкозе (CLL) (Otahal et al., *Oncoimmunology* (2016) 5 (4):e1115940). Леналидомид также обладает непосредственной противоопухолевой активностью у пациентов с множественной миеломой (ММ) и непосредственно и опосредованно модулирует выживание опухолевых клеток CLL, воздействуя на поддерживающие клетки, такие как «клетки-няни», обнаруженные в микроокружении лимфоидных тканей. Леналидомид также может усиливать пролиферацию Т-клеток и продуцирование интерферона- γ в ответ на активацию Т-клеток через лигирование CD3 или активацию, опосредованную дендритными клетками. Леналидомид также может индуцировать злокачественные В-клетки на экспрессию более высоких уровней иммуностимулирующих молекул, таких как CD80, CD86, HLA-DR, CD95 и CD40 (Fecteau et al., *Blood* (2014) 124 (10):1637-1644).

[0465] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой ингибитор В-клеток. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой один или более ингибиторов В-клеток, выбранных из ингибиторов CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, CD79a, CD79b, CD179b, FLT-3 или ROR1 или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления ингибитор В-клеток представляет собой антитело (например, моно- или биспецифическое антитело) или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой сконструированную клетку, экспрессирующую рекомбинантные рецепторы, нацеленную на В-клетки-мишени, например, CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, CD79a, CD79b, CD179b, FLT-3 или ROR1.

[0466] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой ингибитор CD20, например анти-CD20 антитело (например, моно- или биспецифическое анти-CD20 антитело) или его фрагмент. Примеры анти-CD20 антитела включают, без ограничения, ритуксимаб, офатумумаб, окрелизумаб (также известный как GA101 или RO5072759), велтузумаб, обинутузумаб, TRU-015 (Trubion Pharmaceuticals), окаратузумаб (также известный как AME-133v или окаратузумаб) и Pro131921 (Genentech). См., например, Lim et al. *Haematologica*. (2010) 95 (1):135-43. В некоторых вариантах осуществления анти-CD20 антитело включает ритуксимаб. Ритуксимаб представляет собой химерное мышиное/человеческое моноклональное антитело каппа IgG1, которое связывается с CD20 и вызывает цитоллиз клетки, экспрессирующей CD20. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент включает ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD20 представляет собой малую

молекулу.

[0467] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой ингибитор CD22, например анти-CD22 антитело (например, моно- или биспецифическое анти-CD22 антитело) или его фрагмент. Примеры анти-CD22 антитела включают эспратузумаб и RFB4. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD22 представляет собой малую молекулу. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой моноспецифическое антитело, необязательно конъюгированное со вторым агентом, таким как химиотерапевтический агент. Например, в некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой конъюгат моноклонального анти-CD22 антитела с MMAE (например, DCDT2980S). В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой scFv анти-CD22 антитела, например scFv антитела RFB4. В некоторых вариантах осуществления scFv сливают с полноразмерным экзотоксином-A *Pseudomonas* или с его фрагментом (например, BL22). В некоторых вариантах осуществления scFv сливают с полноразмерным экзотоксином-A *Pseudomonas* или с его фрагментом (например, фрагментом 38 кДа) (например, мохсетумомаб пасудотокс (moxetumomab pasudotox)). В некоторых вариантах осуществления анти-CD22 антитело представляет собой биспецифическое анти-CD19/CD22 антитело, необязательно конъюгированное с токсином. Например, в некоторых вариантах осуществления анти-CD22 антитело содержит биспецифическую анти-CD19/CD22 часть (например, два scFv-лиганда, распознающие человеческие CD19 и CD22), необязательно связанные с полноразмерным дифтерийным токсином (DT) или его частью, или например, первыми 389 аминокислотами дифтерийного токсина (DT), DT 390, например лиганд-направленным токсином, таким как DT2219ARL). В некоторых вариантах осуществления биспецифическая часть (например, анти-CD 19/анти-CD22) связана с токсином, таким как дегликозилированная цепь А рицина (например, Combotox).

[0468] В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой цитокин. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой цитокин или представляет собой агент, который индуцирует повышенную экспрессию цитокина в микроокружении опухоли. Цитокины выполняют важные функции, связанные с размножением, дифференцировкой, выживанием и гомеостазом Т-клеток. Цитокины, которые можно вводить субъекту, получающему представленные в настоящем описании связывающие молекулы (например, ВСМА-связывающие молекулы), рекомбинантные рецепторы, клетки и/или композиции, включают один или более из IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-18 и IL-21. В некоторых вариантах осуществления вводимый цитокин представляет собой IL-7, IL-15 или IL-21 или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления введение цитокина субъекту, который имеет субоптимальный ответ на введение сконструированных клеток, например клеток, экспрессирующих CAR, улучшает эффективность и/или противоопухолевую активность введенных клеток, например клеток, экспрессирующих CAR.

[0469] «Цитокин» - общий термин для белков, высвобождаемых одной клеточной

популяцией, которые действуют на другую клетку как межклеточные медиаторы. Примерами таких цитокинов являются лимфокины, монокины и традиционные полипептидные гормоны. В число цитокинов входят гормоны роста, такие как человеческий гормон роста, человеческий N-метионилловый гормон роста и бычий гормон роста; паратиреоидный гормон; тироксин; инсулин; проинсулин; релаксин; прорелаксин; гликопротеиновые гормоны, такие как фолликулостимулирующий гормон (FSH), тиреостимулирующий гормон (TSH) и лютеинизирующий гормон (LH); фактор роста печени; фактор роста фибробластов; пролактин; плацентарный лактоген; фактор некроза опухоли альфа и бета; ингибирующее вещество Мюллера канала; мышечный гонадотропин-ассоциированный пептид; ингибин; активин; фактор роста эндотелия сосудов; интегрин; тромбозин (TPO); факторы роста нервов, такие как NGF-бета; фактор роста тромбоцитов; трансформирующие факторы роста (TGF), такие как TGF-альфа и TGF-бета; инсулиноподобный фактор роста-I и -II; эритропоэтин (EPO); остеоиндуктивные факторы; интерфероны, такие как интерферон-альфа, бета и гамма; колониестимулирующие факторы (CSF), такие как макрофаг-CSF (M-CSF); гранулоцит-макрофаг-CSF (GM-CSF); и гранулоцит-CSF (G-CSF); интерлейкины (IL), такие как IL-1, IL-1альфа, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12; IL-15, фактор некроза опухоли, такой как TNF-альфа или TNF-бета; и другие полипептидные факторы, включая LIF и kit-лиганд (KL). В контексте настоящего описания термин «цитокин» включает белки из природных источников или из культуры рекомбинантных клеток и биологически активные эквиваленты цитокинов с нативной последовательностью. Например, иммуномодулирующим агентом является цитокин, и цитокин представляет собой IL-4, TNF- α , GM-CSF или IL-2.

[0470] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент включает полипептид интерлейкина-15 (IL-15), полипептид альфа-рецептора интерлейкина-15 (IL-15R α) или их комбинацию, например, hetIL-15 (Admune Therapeutics, LLC). hetIL-15 представляет собой гетеродимерный нековалентный комплекс, состоящий из IL-15 и IL-15R α . hetIL-15 описан, например, в US 8,124,084, US 2012/0177598, US 2009/0082299, US 2012/0141413 и US 2011/0081311. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент может содержать один или более цитокинов. Например, интерлейкин может включать инъекцию лейкоцитарного интерлейкина (Multikine), которая представляет собой комбинацию природных цитокинов. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой агонист адьювант или цитокин Toll-подобного рецептора (TLR).

[0471] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой агент, который ослабляет или нейтрализует один или более токсических или побочных эффектов, связанных с клеточной терапией. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент выбирают из стероида (например, кортикостероида), ингибитора TNF α и ингибитора IL-6. Примером ингибитора TNF α является молекула анти-TNF α антитела, такая как инфликсимаб, адалимумаб,

цертолизумаб пегол и голимумаб. Другим примером ингибитора TNF α является слитый белок, такой как этанерцепт. Низкомолекулярные ингибиторы TNF α включают, без ограничения, производные ксантина (например, пентоксифиллин) и бупропион. Примером ингибитора IL-6 является молекула анти-IL-6 антитела, такая как тоцилизумаб, сарилумаб, элсалимомаб, CNTO 328, ALD518/BMS-945429, CNTO 136, CPSI-2364, CDP6038, VX30, ARGX-109, FE301 и FM101. В некоторых вариантах осуществления молекула анти-IL-6 антитела представляет собой тоцилизумаб. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой ингибитор IL-1R, такой как анакинра.

[0472] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой модулятор уровней аденозина и/или компонент аденозинового пути. Аденозин может функционировать как иммуномодулирующее средство в организме. Например, аденозин и некоторые аналоги аденозина, которые неселективно активируют подтипы аденозиновых рецепторов, снижают продуцирование нейтрофилами воспалительных окислительных продуктов (Cronstein et al., *Ann. NY Acad. Sci.* 451:291, 1985; Roberts et al., *Biochem. J.*, 227:669, 1985; Schrier et al., *J. Immunol.* 137:3284, 1986; Cronstein et al., *Clinical Immunol. Immunopath.* 42:76, 1987). В некоторых случаях концентрация внеклеточного аденозина или аналогов аденозина может увеличиваться в определенных средах, например в микроокружении опухоли (TME). В некоторых случаях передача сигналов аденозина или аналогов аденозина зависит от гипоксии или факторов, участвующих в гипоксии или ее регуляции, например, фактора, индуцируемого гипоксией (HIF). В некоторых вариантах осуществления увеличение передачи сигнала аденозином может вызывать увеличение уровня внутриклеточной цАМФ и цАМФ-зависимой протеинкиназы, что приводит к ингибированию продуцирования провоспалительных цитокинов и может приводить к синтезу иммуносупрессивных молекул и развитию Treg (Sitkovsky et al., *Cancer Immunol Res* (2014) 2(7):598-605). В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент может уменьшать или реверсировать иммуносупрессивные эффекты аденозина, аналогов аденозина и/или передачи сигналов аденозина. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент может уменьшать или реверсировать вызванную гипоксией A2- аденозинергическую иммуносупрессию Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент выбирают из антагонистов аденозиновых рецепторов, агентов, разрушающих внеклеточный аденозин, ингибиторов генерации аденозина CD39/CD73 эзоферментами и ингибиторов гипоксия-HIF-1 α сигнального пути. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой антагонист или агонист аденозинового рецептора.

[0473] Ингибирование или уменьшение уровня внеклеточного аденозина или рецептора аденозина с помощью ингибитора внеклеточного аденозина (такого как агент, который предотвращает образование, разрушает, инактивирует и/или снижает уровень внеклеточный аденозин) и/или ингибитора аденозинового рецептора (такого как антагонист аденозинового рецептора) может усиливать иммунный ответ, такой как

реакция, опосредованная макрофагами, нейтрофилами, гранулоцитами, дендритными клетками, Т- и/или В-клетками. Кроме того, ингибиторы сАМР-зависимого внутриклеточного пути, опосредованного Gs-белком, и ингибиторы внутриклеточного пути, опосредованного Gi-белком, которые запускаются аденозиновым рецептором, также могут приводить к усилению острого и хронического воспаления.

[0474] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой антагонист или агонист аденозиновых рецепторов, например антагонист или агонист одного или более аденозиновых рецепторов A2a, A2b, A1 и A3. A1 и A3 ингибируют, а A2a и A2b стимулируют, соответственно, активность аденилатциклазы. Некоторые аденозиновые рецепторы, такие как A2a, A2b и A3, могут подавлять или уменьшать иммунный ответ во время воспаления. Таким образом, антагонизирующие иммуносупрессивные аденозиновые рецепторы могут повышать, усиливать или увеличивать иммунный ответ, например, иммунный ответ от введенных клеток, например, экспрессирующих CAR Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент ингибирует продуцирование внеклеточного аденозина и запускаемой аденозином передачи сигналов через аденозиновые рецепторы. Например, усиление иммунного ответа, локальное воспаление ткани и целевое разрушение ткани можно усилить путем ингибирования или уменьшения локальной гипоксии ткани, продуцирующей аденозин; путем разрушения (или инактивации) накопленного внеклеточного аденозина; путем предотвращения или уменьшения экспрессии аденозиновых рецепторов на иммунных клетках; и/или путем ингибирования/антагонизации передачи сигналов аденозиновыми лигандами через аденозиновые рецепторы.

[0475] Антагонист представляет собой любое вещество, которое имеет тенденцию сводить на нет действие другого вещества, в качестве агента, который связывается с рецептором клетки, не вызывая биологического ответа. В некоторых вариантах осуществления антагонист представляет собой химическое соединение, которое является антагонистом аденозинового рецептора, такого как рецептор A2a, A2b или A3. В некоторых вариантах осуществления антагонист представляет собой пептид или пептидомиметик, который связывается с аденозиновым рецептором, но не запускает Gi-зависимый внутриклеточный путь. Примеры антагонистов описаны в патентах США 5,565,566; 5,545,627, 5,981,524; 5,861,405; 6,066,642; 6,326,390; 5,670,501; 6,117,998; 6,232,297; 5,786,360; 5,424,297; 6,313,131, 5,504,090; и 6,322,771.

[0476] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой антагонист рецептора A2 (A2R), такой как антагонист A2a. Примеры антагонистов A2R включают KW6002 (истрадефин), SCH58261, кофеин, параксантин, 3,7-диметил-1-пропаргилксантин (DMPX), 8-(м-хлорстирил)кофеин (CSC), MSX-2, MSX-3, MSX-4, CGS-15943, ZM-241385, SCH-442416, преладенант, випаденант (ВП014), V2006, ST-1535, SYN-115, PSB-1115, ZM241365, FSPTP и ингибирующую нуклеиновую кислоту, таргетирующую экспрессию A2R, например, мiРНК или shРНК, или любые антитела или их антигенсвязывающий фрагмент, которые нацелены на A2R. В некоторых вариантах

осуществления дополнительный агент представляет собой антагонист A2R, описанный, например, в Ohta et al., Proc Natl Acad Sci U.S.A. (2006) 103:13132-13137; Jin et al., Cancer Res. (2010) 70(6):2245-2255; Leone et al., Computational and Structural Biotechnology Journal (2015) 13:265-272; Beavis et al., Proc Natl Acad Sci U S A (2013) 110:14711-14716; и Pinna, A., Expert Opin Investig Drugs (2009) 18:1619-1631; Sitkovsky et al., Cancer Immunol Res (2014) 2(7):598-605; US 8,080,554; US 8,716,301; US 20140056922; WO2008/147482; US 8,883,500; US 20140377240; WO02/055083; US 7,141,575; US 7,405,219; US 8,883,500; US 8,450,329 и US 8,987,279).

[0477] В некоторых вариантах осуществления антагонист представляет собой антисмысловую молекулу, ингибирующую молекулу нуклеиновой кислоты (например, малую ингибирующую РНК (миРНК)) или молекулу каталитической нуклеиновой кислоты (например, рибозим), которая специфически связывает мРНК, кодирующую рецептор аденозина. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая молекула, ингибирующая молекула нуклеиновой кислоты, или молекула каталитической нуклеиновой кислоты связывает нуклеиновые кислоты, кодирующие A2a, A2b или A3. В некоторых вариантах осуществления антисмысловая молекула, ингибирующая молекула нуклеиновой кислоты или каталитическая нуклеиновая кислота таргетируют биохимические пути, расположенные ниже аденозинового рецептора. Например, антисмысловая молекула или каталитическая нуклеиновая кислота могут ингибировать фермент, участвующий в зависимом от белка Gs или белка Gi внутриклеточном пути. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент включает доминантно-негативную мутантную форму аденозинового рецептора, такую как A2a, A2b или A3.

[0478] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент ингибирует внеклеточный аденозин, включает агенты, которые приводят к потере функциональности (или снижению функциональности) внеклеточным аденозином, например вещество, которое модифицирует структуру аденозина, ингибируя таким образом способность аденозина передавать сигналы через аденозиновые рецепторы. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой внеклеточный аденозин-генерирующий или аденозин-разрушающий фермент, его модифицированную форму или его модулятор. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой фермент (например, аденозин-деаминазу) или другую каталитическую молекулу, которая селективно связывает и разрушает аденозин, тем самым устраняя или значительно уменьшая способность эндогенно образованного аденозина передавать сигналы через аденозиновые рецепторы и прекращать воспаление.

[0479] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой аденозин-деаминазу (ADA) или ее модифицированную форму, например, рекомбинантную ADA и/или модифицированную полиэтиленгликолем ADA (ADA-PEG), которая может ингибировать локальное накопление в тканях внеклеточного аденозина. ADA-PEG использовался для лечения пациентов с ADA SCID (Hershfield (1995) Hum Mutat. 5:107). В некоторых вариантах осуществления агент, который ингибирует

внеклеточный аденозин, включает агенты, которые предотвращают или уменьшают образование внеклеточного аденозина и/или предотвращают или уменьшают накопление внеклеточного аденозина, тем самым устраняя или существенно уменьшая иммуносупрессивные эффекты аденозина. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент специфически ингибирует ферменты и белки, которые участвуют в регуляции синтеза и/или секреции провоспалительных молекул, включая модуляторы ядерных факторов транскрипции. Подавление экспрессии аденозиновых рецепторов или экспрессии внутриклеточного пути, зависящего от Gs-белка или Gi-белка, или cAMP-зависимого внутриклеточного пути может приводить к увеличению/усилению иммунного ответа.

[0480] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент может таргетировать эктоферменты, которые генерируют или продуцируют внеклеточный аденозин. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент нацелен на эктоэнзимы CD39 и CD73, которые функционируют в тандеме, генерируя внеклеточный аденозин. CD39 (также называемый эктонуклеозид трифосфат дифосфогидролазой) превращает внеклеточную АТФ (или АДФ) в 5'АМФ. Впоследствии CD73 (также называемый 5'нуклеотидазой) превращает 5'АМФ в аденозин. Активность CD39 обратима под действием NDP-киназы и аденилаткиназы, тогда как активность CD73 необратима. CD39 и CD73 экспрессируются на опухолевых стромальных клетках, включая эндотелиальные клетки и Treg, а также на многих раковых клетках. Например, экспрессия CD39 и CD73 на эндотелиальных клетках увеличивается в условиях гипоксии микроокружения опухоли. Гипоксия опухоли может быть результатом недостаточного кровоснабжения и неорганизованной сосудистой системы опухоли, нарушения доставки кислорода (Carroll and Ashcroft (2005), *Expert. Rev. Mol. Med.* 7(6):1-16). Гипоксия также ингибирует аденилаткиназу (АК), которая превращает аденозин в АМФ, что приводит к очень высокой концентрации внеклеточного аденозина. Таким образом, аденозин высвобождается в высоких концентрациях в ответ на гипоксию, которая представляет собой состояние, часто встречающееся в микроокружении опухоли (ТМЕ), внутри или вокруг солидных опухолей. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой одно или более из анти-CD39 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-CD73 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, например MEDI9447 или TY/23, α - β -метилен-аденозиндифосфата (АДФ), ARL 67156, POM-3, IPH52 (см., например, Allard et al. *Clin Cancer Res* (2013) 19(20):5626-5635; Hausler et al., *Am J Transl Res* (2014) 6(2):29-139; Zhang B., *Cancer Res.* (2010) 70(16):6407-6411).

[0481] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой ингибитор передачи сигнала фактора 1 альфа (HIF-1 α), индуцируемого гипоксией. Типичные ингибиторы HIF-1 α включают дигоксин, акрифлавин, сиртуин-7 и ганетеспиб.

[0482] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент включает ингибитор протеинтирозинфосфатазы, например, раскрытый в описании ингибитор протеинтирозинфосфатазы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор

протеинтирозинфосфатазы представляет собой ингибитор SHP-1, например ингибитор SHP-1, раскрытый в настоящем описании, такой как, например, стибоглюконат натрия. В некоторых вариантах осуществления ингибитор протеинтирозинфосфатазы представляет собой ингибитор SHP-2, например ингибитор SHP-2, раскрытый в настоящем описании.

[0483] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой ингибитор киназы. Ингибиторы киназы, такие как ингибитор киназы CDK4, ингибитор киназы ВТК, ингибитор киназы MNK или ингибитор киназы DGK, могут конститутивно регулировать активные пути выживания, которые существуют в опухолевых клетках, и/или модулировать функцию иммунных клеток. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор тирозинкиназы (ВТК) Брутона, например ибрутиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор фосфатидинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (PI3K). В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор CDK4, например ингибитор CDK4/6. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор mTOR, такой как, например, рапамицин, аналог рапамицина, OSI-027. Ингибитор mTOR может быть, например, ингибитором mTORC1 и/или ингибитором mTORC2, например ингибитором mTORC1 и/или ингибитором mTORC2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор MNK или двойной ингибитор PI3K/mTOR. В некоторых вариантах осуществления другие типичные ингибиторы киназы включают перифозин - ингибитор АКТ, темсиролимус - ингибитор mTOR, дазатиниб и фостаматиниб - ингибиторы Src-киназы, пакритиниб и руксолитиниб - ингибиторы JAK2, энзастаурин и бриостатин - ингибиторы PKC β , и алисертиб - ингибитор ААК.

[0484] В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор ВТК, выбранный из ибрутиниба (PCI-32765); GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; и LFM-A13. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК не снижает и не ингибирует киназную активность интерлейкин-2-индуцибельной киназы (ITK), и его выбирают из GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; и LFM-A13.

[0485] В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор ВТК, например, ибрутиниб (1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он; также известный как PCI-32765). В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор ВТК, например ибрутиниб (PCI-32765). В некоторых вариантах осуществления ибрутиниба вводят в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более циклов. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой ингибитор ВТК, описанный в международной заявке WO 2015/079417.

[0486] В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор PI3K. PI3K является центральным для пути PI3K/Akt/mTOR, участвующего в регуляции клеточного цикла и выживании лимфомы. Примеры

ингибитора PI3K включают идалазиб (ингибитор PI3K δ). В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой идеалазиб и ритуксимаб.

[0487] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой ингибитор рапамицина (mTOR) у млекопитающего-мишени. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор mTOR, выбранный из темсиролимуса; ридафоролимуса (также известного как AP23573 и MK8669); эверолимуса (RAD001); рапамицина (AY22989); симапимода; AZD8055; PF04691502; SF1126; и XL765. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), такой как вемурафениб, дабрафениб и траметиниб.

[0488] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой агент, который регулирует про- или антиапоптотические белки. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент включает ингибитор В-клеточной лимфомы 2 (BCL-2) (например, венетоклак, также называемый АВТ-199 или GDC-0199; или АВТ-737). Венетоклак представляет собой низкомолекулярный (4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметил-1-циклогексен-1-ил]метил}-1-пиперазинил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид), который ингибирует антиапоптотический белок BCL-2. Другие агенты, которые модулируют про- или антиапоптотический белок, включают ингибитор BCL-2 АВТ-737, навитоклак (АВТ-263); Mcl-1 миРНК или ингибитор Mcl-1 ретиноид N-(4-гидроксифенил)ретинамид (4-HPR) для максимальной эффективности. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент обеспечивает проапоптотические стимулы, такой как лиганд, индуцирующий апоптоз рекомбинантного фактора некроза опухоли (TRAIL), который может активировать путь апоптоза путем связывания с TRAIL-рецепторами смерти DR-4 и DR-5 на поверхности опухолевых клеток или агонистическими антителами TRAIL-R2.

[0489] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент включает ингибитор индолеаминовой 2,3-диоксигеназы (IDO). IDO представляет собой фермент, который катализирует разложение аминокислоты L-триптофана в кинуренин. Многие виды рака сверхэкспрессируют IDO, например рак предстательной железы, колоректальный, поджелудочной железы, шейки матки, желудка, яичников, головы и легких. Плазмацитоподобные дендритные клетки (pDC), макрофаги и дендритные клетки (DC) могут экспрессировать IDO. В некоторых аспектах уменьшение L-триптофана (например, катализируемого IDO) приводит к формированию иммуносупрессивной среды за счет индукции Т-клеточной анергии и апоптоза. Таким образом, в некоторых аспектах ингибитор IDO может повышать эффективность связывающих молекул (например, ВСМА-связывающих молекул), рекомбинантных рецепторов, клеток и/или композиций, раскрытых в настоящем описании, например, снижая степень супрессии или гибели введенной CAR-экспрессирующей клетки. Типичные ингибиторы IDO включают, без ограничения, 1-метил-триптофан, индоксимод и INCB024360 (эпакадостат).

[0490] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент включает цитотоксический агент, например, CPX-351 (Celator Pharmaceuticals), цитарабин, даунорубин, восароксин (Sunesis Pharmaceuticals), сапацитабин (Cyclacel Pharmaceuticals), идарубин или митоксантрон. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент включает гипометилирующий агент, например ингибитор ДНК-метилтрансферазы, например азацитидин или децитабин.

[0491] В другом варианте осуществления дополнительная терапия представляет собой трансплантацию, например трансплантацию аллогенных стволовых клеток.

[0492] В некоторых вариантах осуществления дополнительная терапия представляет собой лимфодеплеционную терапию. В некоторых вариантах осуществления лимфодеплецию проводят у субъекта, например, до введения сконструированных клеток, например, клеток, экспрессирующих CAR. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лимфодеплеция включает введение одного или более из мелфалана, цитоксана, циклофосфамида и флударабина. В некоторых вариантах осуществления субъект получает лимфодеплеционную химиотерапию до, одновременно или после введения (например, инфузии) сконструированных клеток, например, клеток, экспрессирующих CAR. В одном из примеров субъект получает лимфодеплеционную химиотерапию до введения сконструированных клеток, например клеток, экспрессирующих CAR.

[0493] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой онколитический вирус. В некоторых вариантах осуществления онколитические вирусы способны избирательно реплицироваться и вызывать гибель или замедление роста раковой клетки. В некоторых случаях онколитические вирусы не оказывают или оказывают минимальное влияние на нераковые клетки. Онколитический вирус включает, без ограничения, онколитический аденовирус, онколитические вирусы простого герпеса, онколитический ретровирус, онколитический парвовирус, онколитический вирус коровьей оспы, онколитический вирус Синбис, онколитический вирус гриппа или онколитический вирус РНК (например, онколитический вирус, онколитический вирус болезни Ньюкасла (NDV), онколитический вирус кори или онколитический вирус везикулярного стоматита (VSV)).

[0494] Другие примеры комбинированной терапии, лечения и/или агентов включают антиаллергенные агенты, противорвотные средства, анальгетики и вспомогательные средства. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент включает цитопротекторные агенты, такие как нейропротекторы, поглотители свободных радикалов, кардиопротекторы, нейтрализаторы антрациклиновой экстравазации и питательные вещества.

[0495] В некоторых вариантах осуществления антитело, используемое в качестве дополнительного агента, конъюгировано или иным образом связано с терапевтическим агентом, например химиотерапевтическим агентом (например, цитоксаном, флударабином, ингибитором гистондеацетилазы, деметилирующим агентом, пептидной

вакциной, противоопухолевым антибиотиком), ингибитором тирозинкиназы, алкилирующим агентом, антимикротрубочковым или антимитотическим агентом), противоаллергенным агентом, противорвотным средством (или антиэметиком), болеутоляющим средством или цитопротекторным средством, раскрытым в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство.

[0496] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент может модулировать, ингибировать или стимулировать конкретные факторы на уровнях ДНК, РНК или белка для усиления или повышения эффективности связывающих молекул (например, ВСМА-связывающих молекул), рекомбинантных рецепторов, клеток и/или композиций, представленных в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент может модулировать факторы на уровне нуклеиновой кислоты, например ДНК или РНК, внутри введенных клеток, например клеток, сконструированных с возможностью экспрессии рекомбинантных рецепторов, например CAR. В некоторых вариантах осуществления для ингибирования экспрессии ингибирующей молекулы в сконструированной клетке, например в клетке, экспрессирующей CAR, можно использовать ингибирующую нуклеиновую кислоту, например ингибирующую нуклеиновую кислоту, например дцРНК, например миРНК или мшРНК (shRNA), или кластерные регулярно пересекающиеся короткие палиндромные повторы (CRISPR), подобную активатору транскрипции эффекторную нуклеазу (TALEN) или эндонуклеазу цинкового пальца (ZFN). В некоторых вариантах осуществления ингибитор представляет собой мшРНК. В некоторых вариантах осуществления ингибирующая молекула ингибируется внутри сконструированной клетки, например клетки, экспрессирующей CAR. В некоторых вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая молекулу дцРНК, которая ингибирует экспрессию молекулы, модулирующую или регулирующую, например ингибирующую, функцию Т-клеток, функционально связана с промотором, например, промотором, происходящим от H1 или U6, что обеспечивает экспрессию молекулы дцРНК, ингибирующей экспрессию ингибирующей молекулы, в сконструированной клетке, например в экспрессирующей CAR клетке. См., например, Brummelkamp TR, et al. (2002) *Science* 296:550-553; Miyagishi M, et al. (2002) *Nat. Biotechnol.* 19:497-500.

[0497] В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент способен вызывать нарушение в гене, кодирующем ингибирующую молекулу, такой как любой из ингибиторов иммунной контрольной точки, раскрытых в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления нарушение происходит в результате делеции, например делеции всего гена, экзона или области, и/или замены экзогенной последовательностью, и/или мутации, например мутации сдвига рамки считывания или миссенс-мутации, внутри гена, обычно в пределах экзона гена. В некоторых вариантах осуществления нарушение приводит к тому, что в ген включается преждевременный стоп-кодон, приводя к тому, что ингибирующая молекула не экспрессируется или не

экспрессируется в форме, которая способна экспрессироваться на поверхности клеток и/или способна опосредовать клеточную сигнализацию. Нарушение обычно осуществляется на уровне ДНК. Нарушение обычно является постоянным, необратимым или не преходящим.

[0498] В некоторых аспектах нарушение вызывают во время редактирования генов, например, используя ДНК-связывающий белок или ДНК-связывающую нуклеиновую кислоту, которая специфически связывается или гибридизуется с геном в области, предназначенной для нарушения. В некоторых аспектах белок или нуклеиновая кислота связаны или образуют комплекс с нуклеазой, такой как химерный или слитый белок. Например, в некоторых вариантах осуществления нарушение вызывают с помощью слитого агента, содержащего нацеленный на ДНК белок и нуклеазу, такую как нуклеаза цинкового пальца (ZFN) или TAL-эффекторную нуклеазу (TALEN), или РНК-управляемую нуклеазу, такую как Cas система коротких палиндромных нуклеиновых кислот, регулярно расположенных группами (CRISPR), такая как система CRISPR-Cas9, специфичная для разрушаемого гена. В некоторых вариантах осуществления способы получения или генерации генетически сконструированных клеток, например клеток, экспрессирующих CAR, включают введение в популяцию клеток молекул нуклеиновой кислоты, кодирующих генетически сконструированный антигенный рецептор (например, CAR), и молекул нуклеиновой кислоты, кодирующих агент, нацеленный на ингибирующую молекулу, которая является нуклеазой для редактирования генома, например слияние нацеленного на ДНК белка и нуклеазы, такой как ZFN или TALEN, или РНК-направленной нуклеазы, такой как система CRISPR-Cas9, специфичной для ингибирующей молекулы.

[0499] Любой из дополнительных агентов, представленных в настоящем описании, может быть приготовлен и введен в виде комбинированной терапии с представленной в настоящем описании ВСМА-связывающей молекулой (например, антителом), иммуноконъюгатом, рекомбинантным рецептором (например, химерным антигенным рецептором) и/или сконструированными клетками, экспрессирующими указанные молекулы (например, рекомбинантный рецептор), например, в фармацевтических композициях, содержащих один или более агентов комбинированной терапии и фармацевтически приемлемый носитель, такой как любой из упомянутых в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления ВСМА-связывающая молекула (например, антитело), иммуноконъюгат, рекомбинантный рецептор (например, химерный антигенный рецептор), сконструированные клетки, экспрессирующие указанные молекулы (например, рекомбинантный рецептор), множество сконструированных клеток, экспрессирующих указанные молекулы (например, рекомбинантный рецептор) можно вводить одновременно, параллельно или последовательно, в любом порядке, с дополнительными агентами, терапией или лечением, где такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни каждого из агентов в организме субъекта. Агенты могут вводиться вместе с представленными в настоящем описании связывающими

молекулами (например, ВСМА-связывающими молекулами), рекомбинантными рецепторами, клетками и/или композициями, например, в виде компонента одной и той же фармацевтической композиции или используя такой же метод доставки. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент инкубируют вместе с сконструированной клеткой, например клетками, экспрессирующими CAR, перед введением клеток.

[0500] В некоторых примерах введение одного или более дополнительных агентов происходит, через выбранные промежутки времени, после или до введения представленных в настоящем описании связывающих молекул (например, ВСМА-связывающих молекул), рекомбинантных рецепторов, клеток и/или композиций. В некоторых примерах промежутков времени составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 1 месяц, 2 месяца или 3 месяца. В некоторых примерах один или более дополнительных агентов вводят несколько раз, и/или представленные в настоящем описании связывающие молекулы (например, ВСМА-связывающие молекулы), рекомбинантные рецепторы, клетки и/или композиции вводят несколько раз. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный агент вводят перед представленными в настоящем описании связывающими молекулами (например, ВСМА-связывающими молекулами), рекомбинантными рецепторами, клетками и/или композициями, например, за две недели, 12 дней, 10 дней, 8 дней, одну неделю, 6 дней, 5 дней, 4 дня, 3 дня, 2 дня или 1 день до введения. Например, в некоторых вариантах осуществления дополнительный агент вводят после введения представленных в настоящем описании связывающих молекул (например, ВСМА-связывающих молекул), рекомбинантных рецепторов, клеток и/или композиций, например, через две недели, 12 дней, 10 дней, 8 дней, одна неделя, 6 дней, 5 дней, 4 дня, 3 дня, 2 дня или 1 день после введения.

[0501] Доза дополнительного агента может представлять собой любое терапевтически эффективное количество, например дозу любой величины, раскрытую в настоящем описании, и подходящее дозирование дополнительного агента может зависеть от типа заболевания, подлежащего лечению, типа, дозы и/или частоты введения связывающей молекулы, рекомбинантного рецептора, клетки и/или композиции, тяжести и течения заболевания, от того, с какой целью, профилактической или терапевтической, вводится связывающая молекула, рекомбинантный рецептор, клетки и/или композиция, также может зависеть от предшествующей терапии, истории болезни пациента и его реакции на связывающую молекулу, рекомбинантный рецептор, клетку и/или композицию и усмотрения лечащего врача. Связывающую молекулу, рекомбинантный рецептор, клетку и/или композицию и/или дополнительный агент и/или терапию можно вводить пациенту один раз, несколько раз или вводить в виде нескольких процедур.

С. Методы диагностики и детектирования

[0502] Также предоставлены способы, включающие использование представленных связывающих молекул, например антител или их антигенсвязывающих

фрагментов, для обнаружения ВСМА, например, в диагностических и/или прогностических методах в контексте ВСМА-экспрессирующих заболеваний или состояний. Способы в некоторых вариантах осуществления включают инкубацию биологического образца с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом и/или введение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту. В некоторых вариантах осуществления биологический образец включает клетку или ткань, такую как опухоль или раковая ткань. В некоторых вариантах осуществления контактирование происходит в условиях, позволяющих связывание анти-ВСМА антитела с ВСМА и детектирование образования комплекса между анти-ВСМА антителом и ВСМА. Такой способ может представлять собой метод *in vitro* или *in vivo*. В одном из вариантов осуществления анти-ВСМА антитело (например, антигенсвязывающий фрагмент) используется для отбора субъектов, подходящих для терапии с помощью анти-ВСМА антитела (например, антигенсвязывающего фрагмента) или рекомбинантного рецептора, например, когда ВСМА является биомаркером для отбора пациентов.

[0503] В некоторых вариантах осуществления образец, такой как клетка, образец ткани, лизат, композиция или другой полученный из них образец, приводят в контакт с анти-ВСМА антителом (например, антигенсвязывающим фрагментом) и определяют или детектируют связывание или образование комплекса между антителом и образцом (например, ВСМА в образце). Факт определения или детектирования связывания в тестируемом образце относительно контрольной клетки того же типа ткани может указывать на наличие ассоциированного заболевания или состояния. В некоторых вариантах осуществления образец берут из тканей человека.

[0504] Для детектирования антитело-антиген специфического связывания можно использовать различные способы, известные в данной области. Примеры иммуноанализа включают флуоресцентный поляризационный иммуноанализ (FPIA), флуоресцентный иммуноанализ (FIA), иммуноферментный анализ (EIA), ингибирующий нефелометрический иммуноанализ (NIA), твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) и радиоиммуноанализ (RIA). Индикаторную группу или группу-метку можно присоединить к испытуемым антителам и выбрать ту метку, которая будет удовлетворять потребностям различных приложений метода, часто продиктованным наличием оборудования для анализа и совместимых процедур иммуноанализа. Примеры меток включают, без ограничения, радионуклиды (например, ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S , ^3H или ^{32}P), ферменты (например, щелочную фосфатазу, пероксидазу хрена, люциферазу или β -галактозидазу), флуоресцентные фрагменты или белки (например, флуоресцеин, родамин, фикоэритрин, GFP или BFP) или люминесцентные фрагменты (например, наночастицы QdotTM, поставляемые Quantum Dot Corporation, Palo Alto, Calif.). Общие методы, которые обычно используются при выполнении различных указанных выше видов иммуноанализа известны специалистам в данной области.

[0505] Для целей диагностики полипептид, антитела (например, антигенсвязывающие фрагменты) могут быть мечеными детектируемым фрагментом,

включая, без ограничения, радиоизотопы, флуоресцентные метки и различные фермент-субстратные метки, известные в данной области техники. Способы конъюгирования меток с белком известны в данной области.

[0506] В некоторых вариантах осуществления отсутствует необходимость в мечении антител (например, антигенсвязывающих фрагментов), а их присутствие можно обнаружить с помощью меченого антитела, которое связывается с указанными антителами.

[0507] В некоторых вариантах осуществления представленные антитела (например, антигенсвязывающие фрагменты) можно использовать в любом известном методе анализа, таком как анализы конкурентного связывания, прямой и непрямой сэндвич-анализы и анализы иммунопреципитации. Zola, *Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques*, pp. 147-158 (CRC Press, Inc. 1987).

[0508] Антитела (например, антигенсвязывающие фрагменты) и полипептиды также можно использовать в диагностических анализах *in vivo*, таких как визуализация *in vivo*. Обычно антитело метят радионуклидом (таким как ^{111}In , ^{99}Tc , ^{14}C , ^{131}I , ^{125}I или ^3H) для возможности *in vivo* локализации представляющей интерес клетки или ткани после введения субъекту.

[0509] Антитело (например, антигенсвязывающий фрагмент) также может быть использовано в качестве окрашивающего реагента при патологии, например, используя известные методы.

III. ГОТОВЫЕ ИЗДЕЛИЯ ИЛИ КОМПЛЕКТЫ

[0510] Также предоставлены изделия или наборы, содержащие представленные связывающие молекулы (например, антитела), рекомбинантные рецепторы (например, CAR), генетически сконструированные клетки и/или содержащие их композиции. Изделия могут включать контейнер и этикетку или вкладыш в упаковке, находящийся в контейнере или связанный с ней. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы, пробирки, мешки для внутривенного введения и т.д. Контейнеры могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик. В некоторых вариантах осуществления контейнер имеет стерильный порт доступа. Примеры контейнеров включают мешки с внутривенным раствором, флаконы, в том числе флаконы с пробками, прокалываемыми иглой для инъекции. Изделие или набор может дополнительно включать вкладыш в упаковку, указывающий, что композиции можно использовать для лечения определенного состояния, такого как состояние, раскрытое в настоящем описании (например, множественная миелома). Альтернативно или дополнительно, изделие или набор могут дополнительно включать другой или такой же контейнер, содержащий фармацевтически приемлемый буфер. Кроме того, оно может включать другие материалы, такие как другие буферы, разбавители, фильтры, иглы и/или шприцы.

[0511] Этикетка или вкладыш в упаковку могут указывать, что композиция используется для лечения ВСМА-экспрессирующего или ВСМА-ассоциированного

заболевания, расстройства или состояния у индивидуума. Этикетка или вкладыш в упаковке, которые находятся в контейнере или связаны с ним, могут указывать на способы восстановления и/или применения лекарственного состава. Этикетка или вкладыш в упаковку может дополнительно указывать, что состав полезен или предназначен для подкожного, внутривенного или другого способа введения для лечения или профилактики ВСМА-экспрессирующего или ВСМА-ассоциированного заболевания, расстройства или состояния у индивидуума.

[0512] Контейнер в некоторых вариантах осуществления содержит композицию, как таковую или объединенную с другой композицией, эффективной для лечения, профилактики и/или диагностики состояния. Изделие или набор может включать (а) первый контейнер с содержащейся в нем композицией (т.е. первым лекарственным средством), где композиция включает антитело (например, анти-ВСМА антитело) или его антигенсвязывающий фрагмент или рекомбинантный рецептор (например, CAR); и (b) второй контейнер с содержащейся в нем композицией (т.е., вторым лекарственным средством), где композиция включает дополнительный агент, такой как цитотоксический или иной терапевтический агент, при этом такое изделие или набор дополнительно содержат инструкции на этикетке или вкладыш в упаковку относительно лечения субъекта вторым лекарственным средством и его эффективного количества.

IV. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0513] Используемая в настоящем описании ссылка на «соответствующую форму» антитела означает, что при сравнении свойства или активности двух антител это свойство сравнивают для одной и той же формы антитела. Например, если указано, что антитело обладает болеевысокой активностью по сравнению с активностью соответствующей формы первого антитела, это означает, что конкретная форма, такая как scFv, этого антитела обладает более высокой активностью по сравнению с формой scFv первого антитела.

[0514] «Эффекторные функции» относятся к биологическим активностям, которые относятся к Fc-области антитела, которые меняются в зависимости от изотипа антитела. Примеры эффекторных функций антител включают: связывание C1q и комплемент-зависимую цитотоксичность (CDC); связывание с Fc-рецептором; антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC); фагоцитоз; подавление рецепторов клеточной поверхности (например, B-клеточного рецептора); и активацию B-клеток.

[0515] Термин «Fc-область» используется для обозначения C-концевой области тяжелой цепи иммуноглобулина, которая содержит по меньшей мере часть константной области. Этот термин включает нативные последовательности Fc-фрагментов и вариантных Fc-фрагментов. В одном из вариантов осуществления Fc-область тяжелой цепи человеческого IgG простирается от Cys226 или от Pro230 до карбоксильного конца тяжелой цепи. Однако C-концевой лизин (Lys447) Fc-области может присутствовать или отсутствовать. Если в настоящей заявке не указано иное, нумерация аминокислотных остатков в Fc-фрагменте или константной области соответствует ЕС системе нумерации,

также называемой EU-индексом, описанной у Kabat et al. в Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991.

[0516] Термины «полноразмерное антитело», «интактное антитело» и «цельное антитело» используются в настоящем описании взаимозаменяемо для обозначения антитела, имеющего структуру, по существу, аналогичную структуре нативного антитела, или имеющую тяжелые цепи, которые содержат Fc-область, как переделено в настоящем описании.

[0517] «Выделенное» антитело представляет собой антитело, которое было отделено от компонента его естественной среды. В некоторых вариантах осуществления антитело очищают до чистоты более 95% или 99%, определенную, например, электрофоретически (например, SDS-PAGE, изоэлектрическим фокусированием (IEF), капиллярным электрофорезом) или хроматографически (например, методом ионного обмена или обращенно-фазной ВЭЖХ). Обзор способов оценки чистоты антител см., например, Flatman et al., J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007).

[0518] «Выделенная» нуклеиновая кислота относится к молекуле нуклеиновой кислоты, которая была отделена от компонента ее естественной среды. Выделенная нуклеиновая кислота включает молекулу нуклеиновой кислоты, содержащуюся в клетках, которые обычно содержат молекулу нуклеиновой кислоты, но эта молекула нуклеиновой кислоты присутствует вне хромосомы или в хромосоме в положении, которое отличается от ее естественного положения в хромосоме.

[0519] «Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая анти-BCMA антитело» относится к одной или более молекулам нуклеиновой кислоты, кодирующим тяжелые и легкие цепи антитела (или их фрагменты), включая такую молекулу(ы) нуклеиновой кислоты в одном векторе или отдельных векторах, и такие молекулы нуклеиновой кислоты присутствуют в одном или более положениях клетки-хозяина.

[0520] Термины «клетка-хозяин», «линия клеток-хозяев» и «культура клеток-хозяев» используются взаимозаменяемо и относятся к клеткам, в которые была введена экзогенная нуклеиновая кислота, включая потомство таких клеток. Клетки-хозяева включают «трансформанты» и «трансформированные клетки», которые включают первичную трансформированную клетку и ее потомство, независимо от количества пассажей. Потомство может не быть полностью идентичным по содержанию нуклеиновой кислоты с родительской клеткой, но может содержать мутации. В настоящее описание включено мутантное потомство, которое имеет ту же функцию или биологическую активность, что и у подвергнутой скринингу или отбору первоначально трансформированной клетки.

[0521] Используемый в настоящем описании термин «процент (%) идентичности аминокислотной последовательности» и «процент идентичности» и «идентичность последовательности» при использовании в отношении аминокислотной последовательности (эталонной полипептидной последовательности) определяется как

процент аминокислотных остатков в последовательности-кандидате (например, рассматриваемом антителе или фрагменте), которые идентичны аминокислотным остаткам в эталонной полипептидной последовательности, после выравнивания последовательностей и введения зазоров (гэпов), если необходимо, для достижения максимального процента идентичности последовательности, без учета каких-либо консервативных замен как части идентичности последовательности. Выравнивание для определения идентичности аминокислотной последовательности может быть достигнуто различными способами в пределах компетенции специалиста уровня техники, например с помощью доступных компьютерных программ BLAST, BLAST-2, ALIGN или Megalign (DNASTAR). Специалисты в данной области могут определить подходящие параметры для выравнивания последовательностей, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей.

[0522] Аминокислотная замена может включать, без ограничения замену одной аминокислоты в полипептиде другой аминокислотой. Аминокислотные замены могут быть введены в представляющую интерес связывающую молекулу, например, антитело и продукты, подвергнутые скринингу в отношении требуемой активности, например, сохранения/улучшения связывания антигена, пониженной иммуногенности или улучшенной ADCC или CDC.

[0523] Аминокислоты, как правило, могут быть сгруппированы в соответствии с общими свойствами боковой цепи:

- (1) гидрофобные: норлейцин, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- (2) нейтральные гидрофильные: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- (3) кислотные: Asp, Glu;
- (4) щелочные: His, Lys, Arg;
- (5) остатки, которые влияют на ориентацию цепи: Gly, Pro;
- (6) ароматические: Trp, Tyr, Phe.

[0524] Неконсервативные аминокислотные замены включают замену члена одного из этих классов другим классом.

[0525] Как правило, термин «вектор» в контексте настоящего описания относится к молекуле нуклеиновой кислоты, способной к размножению другой нуклеиновой кислоты, с которой она связана. Термин включает вектор как самореплицирующуюся структуру нуклеиновой кислоты, а также вектор, встроенный в геном клетки-хозяина, в которую он был введен. Некоторые векторы способны направлять экспрессию нуклеиновых кислот, с которыми они функционально связаны. Такие векторы упоминаются в настоящем описании как «векторы экспрессии».

[0526] Термин «вкладыш в упаковку» используется для обозначения инструкций, обычно включаемых в коммерческие упаковки терапевтических продуктов, которые содержат информацию о показаниях, применении, дозировке, способа введения, комбинированной терапии, противопоказаниях и/или предупреждениях относительно

использования таких препаратов.

[0527] Используемые в настоящем описании формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из контекста в явном виде не следует иное. Например, единственное число означает «по меньшей мере, один» или «один или более». Понятно, что аспекты, варианты осуществления и варианты, раскрытые в настоящем описании, включают «содержащий», «состоящий» и/или «по существу состоящий из» аспектов, вариантов осуществления и вариантов.

[0528] В описании различные аспекты заявленного объекта изобретения представлены в формате диапазона. Следует понимать, что описание в формате диапазона дано просто для удобства и краткости и не должно рассматриваться как жесткое ограничение объема заявленного объекта изобретения. Соответственно, следует считать, что описание диапазона конкретно раскрывает все возможные поддиапазоны, а также отдельные числовые значения в этом диапазоне. Например, когда предоставляется диапазон значений, следует понимать, что каждое промежуточное значение между верхним и нижним пределом этого диапазона и любым другим заявленным или промежуточным значением в указанном диапазоне входит в объем заявленного объекта изобретения. Верхний и нижний пределы этих меньших диапазонов, которые независимо могут быть включены в меньшие диапазоны, также входят в объем изобретения, с учетом любого специально исключенного предела в указанном диапазоне. В тех случаях, когда указанный диапазон включает одно или оба предела, диапазоны, исключающие оба предела включенных пределов, также включены в объем заявленного объекта изобретения. Это применимо независимо от широты диапазона.

[0529] Используемый в настоящем описании термин «примерно» относится к обычному диапазону ошибок для соответствующего значения, которое специалист в данной области техники легко определит. При указании «примерно» значение или параметр в настоящем описании включает (и описывает) варианты осуществления, которые направлены на это значение или параметр как таковые. Например, описание, относящееся к «примерно X», включает описание «X».

[0530] Используемый в настоящем описании термин «композиция» относится к любой смеси двух или более продуктов, веществ или соединений, включая клетки. Это может быть раствор, суспензия, жидкость, порошок, паста, водная, неводная или любая их комбинация.

[0531] Используемое в настоящем описании утверждение о том, что клетка или популяция клеток является «положительной» в отношении конкретного маркера, относится к детектируемому присутствию на или в клетке конкретного маркера, обычно поверхностного маркера. При ссылке на поверхностный маркер термин относится к наличию поверхностной экспрессии, детектируемой с помощью проточной цитометрии, например, путем окрашивания антителом, которое специфически связывается с маркером, и путем детектирования указанного антитела, где окрашивание является детектируемым методом проточной цитометрии на уровне, существенно превышающем окрашивание,

детектированное с помощью такой же процедуры со сходным по изотипу контролем в других идентичных условиях, и/или на уровне, по существу аналогичном уровню для клетки, о которой известно, что она является положительной по этому маркеру, и/или на уровне, существенно более высоком чем для клетки, о которой известно, что она является отрицательной по этому маркеру.

[0532] Используемое в настоящем описании утверждение о том, что клетка или популяция клеток является «отрицательной» по отношению к конкретному маркеру, относится к отсутствию по существу детектируемого количества конкретного маркера, обычно поверхностного маркера, на или в клетке. При ссылке на поверхностный маркер этот термин относится к отсутствию поверхностной экспрессии, детектируемой с помощью проточной цитометрии, например, путем окрашивания антителом, которое специфически связывается с маркером, и детектирования указанного антитела, где окрашивание не обнаруживают с помощью проточной цитометрии на уровне, существенно превышающем окрашивание, детектированное с помощью такой же процедуры со сходным по изотипу контролем в других идентичных условиях, и/или на уровне, существенно более низком, чем у клетки, о которой известно, что она является положительной по этому маркеру, и/или на уровне, по существу аналогичном для клетки, о которой известно, что она является отрицательной по этому маркеру.

[0533] Если не указано иное, все термины в области техники, обозначения и другие технические и научные термины или терминология, используемые в настоящем описании, используются в том же значении, как их обычно понимают специалисты в области техники, к которой относится заявленный объект изобретения. В некоторых случаях термины с общепринятыми значениями определены в настоящем описании для ясности и/или для удобства ссылки, и включение таких определений в настоящее описание не обязательно должно истолковываться как представляющее существенную разницу по сравнению с тем, как они обычно понимаются в данной области техники.

IV. ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0534] Варианты осуществления, представленные в настоящем описании, включают:

1. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи (V_H), содержащую:

определяющую комплементарность область 3 тяжелой цепи (CDR-H3), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 7-11, 149-157, 279-287 и 376-378; или

CDR-H3, содержащуюся в аминокислотной последовательности переменной области тяжелой цепи (V_H), выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533.

2. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат V_H область, имеющую по меньшей мере

90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533.

3. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 2, в котором V_H область содержит CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$ (SEQ ID NO:355), где X_1 представляет собой A, D, E, G, L, V или W; X_2 представляет собой A, D, G, L, P, Q или S; X_3 представляет собой A, D, G, L или Y; X_4 представляет собой D, G, P, R, S, V, Y или отсутствует; X_5 представляет собой D, I, P, S, T, Y или отсутствует; X_6 представляет собой A, G, I, S, T, V, Y или отсутствует; X_7 представляет собой A, D, E, F, L, P, S, Y или отсутствует; X_8 представляет собой P, Q, T, Y или отсутствует; X_9 представляет собой D, G, R, Y или отсутствует; X_{10} представляет собой A, F, Y или отсутствует; X_{11} представляет собой D, F или отсутствует; X_{12} представляет собой F или отсутствует; X_{13} представляет собой D, T или Y; и X_{14} представляет собой I, L, N, V или Y.

4. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 2 или варианту осуществления 3, в котором V_H область содержит:

CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 7-11, 149-157, 279-287 и 376-378; или

CDR-H3, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533.

5. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-4, в котором V_H область содержит:

определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (CDR-H1), содержащую аминокислотную последовательность $X_1X_2X_3MX_4$ (SEQ ID NO:353), где X_1 представляет собой D или S; X_2 представляет собой Y или S; X_3 представляет собой A, G, W или Y; и X_4 представляет собой H, Q или S; и/или

определяющую комплементарность область 2 тяжелой цепи (CDR-H2), содержащую аминокислотную последовательность $X_1IX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}YX_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}$ (SEQ ID NO:354), где X_1 представляет собой F, G, H, V, W или Y; X_2 представляет собой N, R, S или V; X_3 представляет собой P, Q, S, V, W или Y; X_4 представляет собой K или отсутствует; X_5 представляет собой A или отсутствует; X_6 представляет собой D, G, N, S, или Y; X_7 представляет собой G или S; X_8 представляет собой G или S; X_9 представляет собой E, G, N, T или S; X_{10} представляет собой I, K или T; X_{11} представляет собой E, G, N или Y; X_{12} представляет собой A или V; X_{13} представляет собой A, D или Q; X_{14} представляет собой K или S; X_{15} представляет собой F или V; X_{16} представляет собой K или Q; и X_{17} представляет собой E или G.

6. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-5, в котором V_H область содержит:

определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (CDR-H1), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO:

1-3 и 140-144; и/или

определяющую комплементарность область 2 тяжелой цепи (CDR-H2), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 4-6, 145-148 и 372-374.

7. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-6, в котором V_H область содержит:

CDR-H1, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533; и/или

CDR-H2, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533.

8. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 7, в котором:

CDR-H1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 1-3, 141, 143 и 144, или CDR-H1 содержится в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-113, 115, 248, 252-256 и 518-522;

CDR-H2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 4-6, 145, 147, 148 и 372, или CDR-H2 содержится в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-113, 115, 248, 252-256 и 518-522; и/или

CDR-H3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 7-10, 149, 153-157 и 376, или CDR-H3 содержится в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-113, 115, 248, 252-256 и 518-522.

9. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 7 или варианту осуществления 8, в котором:

CDR-H1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, или CDR-H1 содержится в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 115 и 256;

CDR-H2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, или CDR-H2 содержится в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 115 и 256; и/или

CDR-H3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 10 и 157, или CDR-H3 содержится в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 115 и 256.

10. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее варибельную область тяжелой цепи (V_H), содержащую определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (CDR-H1), CDR-H2 и CDR-H3, где:

CDR-H1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 1-3 и 140-144, или CDR-H1 содержится в аминокислотной

последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533;

CDR-H2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 4-6, 145-148 и 372-374, или CDR-H2 содержится в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533; и/или

CDR-H3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 7-11, 149-157 и 279-287 и 376-378, или CDR-H3 содержится в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533.

11. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 10, в котором:

CDR-H1, содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 1-3, 141-143 и 144, или CDR-H1 содержится в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-113, 115, 248, 252-256 и 518-522;

CDR-H2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 4-6, 145, 147, 148 и 372, или CDR-H2 содержится в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-113, 115, 248, 252-256 и 518-522; и/или

CDR-H3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 7-10, 149, 153-157 и 376, или CDR-H3 содержится в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-113, 115, 248, 252-256 и 518-522.

12. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 10 или варианту осуществления 11, в котором:

CDR-H1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, или CDR-H1 содержится в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 115 и 256;

CDR-H2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, или CDR-H2 содержится в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 115 и 256; и/или

CDR-H3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 10 и 157, или CDR-H3 содержится в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 115 и 256.

13. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-10, содержащие V_H область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, выбранные из:

CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 4 и 7, соответственно;

CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 374 и 9, соответственно.

14. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 13, в котором CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 выбирают из:

CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 4 и 7, соответственно;

CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 8, соответственно;

CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 9, соответственно;

CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 10, соответственно;

CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 141, 145 и 149, соответственно;

CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 143, 147 и 153, соответственно;

CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 144, 148 и 154, соответственно;

CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 3, 6 и 155, соответственно;

CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 156, соответственно;

CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 157, соответственно;

CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 6 и 376, соответственно;

CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 3, 372 и 376, соответственно; или

CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 3, 6 и 376, соответственно.

15. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 13, в котором CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 выбирают из:

CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 10, соответственно; или

CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 157, соответственно.

16. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее V_H область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256,

518-531 и 533.

17. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 16, в котором CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, соответственно, содержат аминокислотные последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-113, 115, 248, 252-256 и 518-522.

18. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 16 или варианту осуществления 17, в котором CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, соответственно, содержат аминокислотные последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 115 и 256.

19. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-16, в котором V_H область содержит каркасную область 1 (FR1), FR2, FR3 и/или FR4, имеющие по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности, соответственно, с FR1, FR2, FR3 и/или FR4, содержащимися в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любого из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533.

20. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-19, в котором V_H область содержит FR1, FR2, FR3 и/или FR4, выбранные из:

FR1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 59-63, 195-203 и 434-439;

FR2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 64-66 и 204-209;

FR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 67-69, 210-216, 441 и 443; и/или

FR4, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 70-71, 217-220, 444 и 445.

21. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-16, в котором V_H область содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533.

22. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 21, в котором V_H область содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 110-113, 115, 248, 252-256 и 518-522.

23. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 21 или варианту осуществления 22, в котором V_H область содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 115 и 256.

24. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-21, в котором антитело или антигенсвязывающий фрагмент не содержит переменную область легкой цепи (V_L), не содержит определяющую комплементарность

область легкой цепи (CDR-L1), CDR-L2 и/или CDR-L3 и/или представляет собой однодоменное антитело (sdAb), содержащее только V_H область.

25. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-24, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой sdAb, содержащее только V_H область.

26. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-21, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит V_L область.

27. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 26, в котором V_L область имеет по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557.

28. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 26 или варианту осуществления 27, в котором V_L область содержит определяющую комплементарность область 3 легкой цепи (CDR-L3), содержащую аминокислотную последовательность $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$ (SEQ ID NO: 358), где X_1 представляет собой A, C, G, H, I, Q или S; X_2 представляет собой A, Q, S или V; X_3 представляет собой S, W или Y; X_4 представляет собой D, F, G, H или Y; X_5 представляет собой D, G, M, R, S или T; X_6 представляет собой A, G, H, L, R, S, T или Y; X_7 представляет собой L, P, R, S или отсутствует; X_8 представляет собой D, G, N, R, S, T или отсутствует; X_9 представляет собой A, G, H, L, P или отсутствует; X_{10} представляет собой F, S или отсутствует; X_{11} представляет собой L, P, W или Y; и X_{12} представляет собой S, T или V.

29. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 26-28, в котором V_L область содержит определяющую комплементарность область 3 легкой цепи (CDR-L3), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 47-58, 184-194, 415-427 и 429-433, или CDR-L3, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557.

30. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 26-29, в котором V_L область содержит:

определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (CDR-L1), содержащую аминокислотную последовательность $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}$ (SEQ ID NO: 356), где X_1 представляет собой G, K, R, S или T; X_2 представляет собой A, G или S; X_3 представляет собой G, N, S или T; X_4 представляет собой G, K, N, Q, R или S; X_5 представляет собой S или отсутствует; X_6 представляет собой D, N, V или отсутствует; X_7 представляет собой L, V или отсутствует; X_8 представляет собой H, S, Y или отсутствует; X_9 представляет собой S, T или отсутствует; X_{10} представляет собой S или отсутствует; X_{11} представляет собой D, G, I, N, S или отсутствует; X_{12} представляет собой D, E, G, K, I, N или отсутствует; X_{13} представляет собой F, G, K, N, R, S, Y или отсутствует; X_{14}

представляет собой D, K, N, T или отсутствует; X₁₅ представляет собой A, D, G, L, N, S, T или Y; X₁₆ представляет собой L или V; X₁₇ представляет собой A, H, N, Q или S; и/или

определяющую комплементарность область 2 легкой цепи (CDR-L2), содержащую аминокислотную последовательность X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇ (SEQ ID NO:357), где X₁ представляет собой A, D, E, N, S, V или W; X₂ представляет собой A, D, N, S или V; X₃ представляет собой A, D, H, I, N или S; X₄ представляет собой D, K, N, Q, R или T; X₅ представляет собой L, R или V; X₆ представляет собой A, E, P или Q; и X₇ представляет собой A, D, S или T.

31. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 26-30, в котором V_L область содержит:

определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (CDR-L1), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 26-36, 174-178, 380-392 и 394-398; и/или

определяющую комплементарность область 2 легкой цепи (CDR-L2), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 37-46, 179-183, 399-409 и 411-414.

32. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 26-31, в котором V_L область содержит:

CDR-L1, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557; и/или

CDR-L2, содержащуюся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557.

33. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 26-32, в котором V_L область содержит:

CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 26-36, 174-178, 380-392 и 394-398;

CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 37-46, 179-183, 399-409 и 411-414; и/или

CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 47-58, 184-194, 415-427 и 429-433.

34. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 33, в котором V_L область содержит:

CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 26-28, 30, 31, 33, 34, 174, 176-178 и 380-382;

CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 37-39, 41, 43, 44, 179, 181-183 и 399-401; и/или

CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 47-49, 51, 52, 55, 56, 185, 189-194, 415-418 и 421.

35. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 33 или варианту осуществления 34, в котором V_H область содержит:

CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33 и 178;
CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43 и 183;

и/или

CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194 и 421.

36. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 26-33, в котором V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, выбранные из:

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 26, 37 и 47, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 27, 38 и 48, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 28, 39 и 49, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 29, 40 и 50, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 30, 39 и 51, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 31, 41 и 52, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 32, 42 и 53, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 30, 39 и 54, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 33, 43 и 55, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 34, 44 и 56, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 35, 45 и 57, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 36, 46 и 58, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 174, 179 и 184, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 174, 179 и 185, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 174, 179 и 186, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 174, 179 и 187, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности

SEQ ID NO: 389, 408 и 425, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 390, 183 и 193, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 391, 409 и 426, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 392, 40 и 427, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 394, 39 и 429, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 395, 411 и 430, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 396, 412 и 431, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 396, 412 и 58, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 397, 413 и 432, соответственно; или

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 398, 414 и 433, соответственно.

37. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 36, в котором CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 выбирают из:

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 26, 37 и 47, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 27, 38 и 48, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 28, 39 и 49, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 29, 40 и 50, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 30, 39 и 51, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 31, 41 и 52, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 32, 42 и 53, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 30, 39 и 54, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 33, 43 и 55, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности

SEQ ID NO: 384, 39 и 54, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 385, 180 и 58, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 175, 180 и 188, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 386, 404 и 420, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 387, 405 и 422, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 388, 406 и 423, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 388, 407 и 424, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 389, 408 и 425, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 390, 183 и 193, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 391, 409 и 426, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 392, 40 и 427, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 394, 39 и 429, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 395, 411 и 430, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 396, 412 и 431, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 396, 412 и 58, соответственно;

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 397, 413 и 432, соответственно; или

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 398, 414 и 433, соответственно.

38. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 36 или варианту осуществления 37, в котором CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 выбирают из:

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 178, 183 и 194, соответственно; или

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащих аминокислотные последовательности
SEQ ID NO: 33, 43 и 421, соответственно.

39. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов

осуществления 26-36, содержащее V_L область, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557.

40. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 39, в котором CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержат аминокислотные последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 и 534-538.

41. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 39 или варианту осуществления 40, в котором CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержат аминокислотные последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 267 и 536.

42. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 26-39, в котором V_L область включает каркасную область 1 (FR1), FR2, FR3 и/или FR4, имеющие по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности, соответственно, с FR1, FR2, FR3 и/или FR4, содержащимися в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557.

43. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 26-42, в котором V_H область содержит FR1, FR2, FR3 и/или FR4, выбранные из:

FR1, содержащей аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 72-82, 221-227, 446-459 и 461-466;

FR2, содержащей аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 83-92, 228-232, 467-477 и 479-482;

FR3, содержащей аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 93-101, 233-242, 483-495 и 497-501; и/или

FR4, содержащей аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 102-109, 243-246, 502-506 и 508.

44. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 26-43, в котором V_L область содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557.

45. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 44, в котором V_L область содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 и 534-538.

46. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 44 или варианту осуществления 45, в котором V_L область содержит аминокислотную

последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 267 и 536.

47. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:

определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (CDR-H1), CDR-H2 и CDR-H3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533; и/или

определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (CDR-L1), CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557.

48. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 47, в котором CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, соответственно, содержат аминокислотные последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-113, 115, 248, 252-256 и 518-522; и/или

определяющая комплементарность область 1 легкой цепи (CDR-L1), CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-118, 120, 121, 124, 125, 258, 262-267 и 534-538.

49. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 47 или варианту осуществления 48, в котором CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, соответственно, содержат аминокислотные последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 115 и 256; и/или

Определяющая комплементарность область 1 легкой цепи (CDR-L1), CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любого из SEQ ID NO: 267 и 536.

50. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:

V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 110 и 116, соответственно;

V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 111 и 117, соответственно;

V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 110 и 118, соответственно;

V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 110 и 119, соответственно;

V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 110 и 120, соответственно;

V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности,

V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 519 и 535, соответственно;

V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 115 и 536, соответственно;

V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 520 и 264, соответственно;

V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 521 и 537, соответственно;
или

V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 522 и 538, соответственно.

52. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 50 или варианту осуществления 51, содержащее

V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 256 и 267, соответственно;

V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 115 и 536, соответственно.

53. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 50, содержащее последовательность V_H области, которая на по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична такой последовательности SEQ ID NO, и/или последовательность V_L области, которая на по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична такой последовательности SEQ ID NO.

54. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 50 или варианту осуществления 53, в котором:

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 110 и 116, соответственно;

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 111 и 117, соответственно;

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 110 и 118, соответственно;

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 110 и 119, соответственно;

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 110 и 120, соответственно;

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 110 и 121, соответственно;

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 110 и 122, соответственно;

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 110 и 123, соответственно;

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 521 и 537, соответственно; или

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 522 и 538, соответственно.

56. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 54 или варианту осуществления 55, в котором:

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 256 и 267, соответственно;

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 115 и 536, соответственно.

57. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществлений 1-54, которое специфически связывается с белком ВСМА.

58. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 57, где белок ВСМА представляет собой человеческий белок ВСМА, мышинный белок ВСМА или белок ВСМА не относящегося к человеку примата.

59. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 57, где белок ВСМА представляет собой человеческий белок ВСМА.

60. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-59, где указанное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющую комплементарность область 3 тяжелой цепи (CDR-H3), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любого из SEQ ID NO: 7 и 157, или CDR-H3, содержащуюся в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи (V_H), выбранной из любой из SEQ ID NO: 110, 256 и 519, и/или

определяющую комплементарность область 3 легкой цепи (CDR-L3), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 47, 51, 194 и 416, или CDR-L3, содержащуюся в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи (V_L), выбранной из любой из SEQ ID NO: 116, 120, 267 и 535.

61. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществлений 1-60, дополнительно содержащее:

определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (CDR-H1), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 1 и 2, или CDR-H1, содержащуюся в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи (V_H), выбранной из любой из SEQ ID NO: 110, 256 и 519 и/или

определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (CDR-L1), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 26, 30, 178 и 380, или CDR-L1, содержащуюся в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи (V_L), выбранной из любой из SEQ ID NO: 116, 120, 267 и 535;

определяющую комплементарность область 2 тяжелой цепи (CDR-H2), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 4

или 5, или CDR-H2, содержащаяся в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи (V_H), выбранной из любой из SEQ ID NO: 110, 256 и 519 и/или

определяющую комплементарность область 2 легкой цепи (CDR-L2), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 37, 39, 183 или 400, или CDR-L2, содержащаяся в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи (V_L), выбранной из любой из SEQ ID NO: 116, 120, 267 и 535.

62. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-61, где указанное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит V_H область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110, 256 и 519; и/или V_L область, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из SEQ ID NO: 116, 120, 267 и 535.

63. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-62, в котором:

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 110 и 116, соответственно;

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 110 и 120, соответственно;

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 256 и 267, соответственно; или

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 519 и 535, соответственно.

64. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-59, где указанное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющую комплементарность область 3 тяжелой цепи (CDR-H3), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, или CDR-H3, содержащаяся в аминокислотной последовательности вариабельной области (V_H) тяжелой цепи SEQ ID NO: 115, и/или

определяющую комплементарность область 3 легкой цепи (CDR-L3), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 421, или CDR-L3, содержащаяся в аминокислотной последовательности вариабельной области (V_L) легкой цепи SEQ ID NO: 536.

65. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-59 и 64, где указанное антитело или антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит:

определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (CDR-H1), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, или CDR-H1,

содержащуюся в аминокислотной последовательности варибельной области тяжелой цепи (V_H) SEQ ID NO: 115, и/или

определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (CDR-L1), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 33, или CDR-L1, содержащуюся в аминокислотной последовательности варибельной области легкой цепи (V_L), выбранной из любой SEQ ID NO: 536; и/или

определяющую комплементарность область 2 тяжелой цепи (CDR-H2), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, или CDR-H1, содержащуюся в аминокислотной последовательности варибельной области (V_H) тяжелой цепи SEQ ID NO: 115, и/или

определяющую комплементарность область 2 легкой цепи (CDR-L2), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 43, или CDR-L1, содержащуюся в аминокислотной последовательности варибельной области (V_L) легкой цепи, выбранной из любой SEQ ID NO: 536.

66. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-59, 64 и 65, где указанное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит V_H область, содержащую CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области SEQ ID NO: 115; и/или V_L область, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащиеся в V_L область аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 536.

67. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-59 и 64, в котором V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 115 и 536, соответственно.

68. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-59, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент дополнительно специфически связывается с мышинным ВСМА или ВСМА не относящегося к человеку примата.

69. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 58-68, где указанный человеческий белок ВСМА содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 367 или 368.

70. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-69, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент является человеческим.

71. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-70, где антитело является человеческим антителом.

72. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 70 или варианту осуществления 71, где:

антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи (V_H), причем указанная V_H область содержит часть, имеющую по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, кодируемой V-сегментом тяжелой цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии, часть, имеющую по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, кодируемой D-сегментом тяжелой цепи нуклеотидной последовательности зародышевой линии, и/или часть, имеющую по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, кодируемой J-сегментом тяжелой цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии; и/или

антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область легкой цепи (V_L), причем указанная V_L область содержит часть, имеющую по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, кодируемой V-сегментом каппа или лямбда цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии, и/или часть, имеющую по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, кодируемой J-сегментом каппа или лямбда цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии.

73. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 70-72, в котором:

CDR-H1 и/или CDR-H2 содержат последовательности, которые на 100% идентичны или отличаются не более чем одной аминокислотой от аминокислотной последовательности CDR-H1 и/или CDR-H2, соответственно, в последовательности, кодируемой V-сегментом тяжелой цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии; и/или

CDR-L1 и/или CDR-L2 содержит последовательности, которые на 100% идентичны или отличаются не более чем одной аминокислотой от аминокислотной последовательности CDR-L1 и/или CDR-L2, соответственно, в последовательности, кодируемой v-сегментом каппа или лямбда нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии.

74. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-73, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент является рекомбинантным.

75. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-74, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент является моноклональным.

76. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-75, которое представляет собой антигенсвязывающий фрагмент.

77. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-76, которое представляет собой одноцепочечный фрагмент.

78. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-77, в котором V_H область является амино-концевой по отношению к V_L области.

79. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-78, в котором V_H область является карбокси-концевой по отношению к V_L области.

80. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-79, которое является фрагментом, содержащим V_H и V_L области антитела, соединенные гибким линкером.

81. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 77 или варианту осуществления 80, в котором фрагмент содержит scFv.

82. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 81, в котором scFv содержит линкер, содержащий аминокислотную последовательность GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 361).

83. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 81 или варианту осуществления 82, в котором scFv содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 128-139, 268-278, 558-576 и 578-583, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, выбранной из любой из SEQ ID NO: 128-139, 268-278, 558-576 и 578-583.

84. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 81-83, в котором scFv содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 128, 129, 130, 132, 133, 136, 137, 269, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 558, 559, 560, 561, 562 и 563, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, выбранной из любой из SEQ ID NO: 128, 129, 130, 132, 133, 136, 137, 269, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 558, 559, 560, 561, 562 и 563.

85. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 81-84, в котором scFv содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 278 и 560, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, выбранной из любой из SEQ ID NO: 278 и 560.

86. Одноцепочечный белок клеточной поверхности, содержащий антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-85.

87. Одноцепочечный белок клеточной поверхности, содержащий аминокислотную

последовательность scFv, выбранную из любой из SEQ ID NO: 128-139, 268-278, 558-576 и 578-583, или содержащий аминокислотную последовательность VH области, выбранную из любой SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533.

88. Одноцепочечный белок клеточной поверхности по варианту осуществления 87, в котором scFv содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 128, 129, 130, 132, 133, 136, 137, 269, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 558, 559, 560, 561, 562 и 563.

89. Одноцепочечный белок клеточной поверхности по варианту осуществления 87 или варианту осуществления 88, в котором scFv содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 278 и 560.

90. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-87, которое дополнительно содержит по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина.

91. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 90, в котором часть константной области иммуноглобулина содержит по меньшей мере часть шарнирной области.

92. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 90, в котором часть константной области иммуноглобулина содержит Fc-область.

93. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 92, в котором Fc-область представляет собой Fc-область человеческого IgG.

94. Конъюгат, содержащий антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-98 и гетерологичную молекулу или фрагмент.

95. Химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий внеклеточную часть, содержащую антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-93, и внутриклеточную сигнальную область.

96. Химерный антигенный рецептор по варианту осуществления 95, в котором антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит sdAb, содержащее только VH область или scFv, и внутриклеточная сигнальная область содержит внутриклеточный сигнальный домен.

97. Химерный антигенный рецептор по варианту осуществления 96, в котором внутриклеточный сигнальный домен представляет собой или содержит первичный сигнальный домен, сигнальный домен, который способен индуцировать первичный сигнал активации в Т-клетке, сигнальный домен компонента Т-клеточного рецептора (TCR) и/или сигнальный домен, содержащий мотив активации иммунорецептора на основе тирозина (ITAM).

98. Химерный антигенный рецептор по варианту осуществления 97, в котором внутриклеточный сигнальный домен представляет собой или содержит внутриклеточный сигнальный домен цепи CD3, необязательно цепи CD3-дзета (CD3 ζ) или ее сигнальную часть.

99. Химерный антигенный рецептор по любому из варианту осуществления 95-98,

в котором рекомбинантный рецептор дополнительно содержит трансмембранный домен, расположенный между внеклеточным доменом и внутриклеточной сигнальной частью.

100. Химерный антигенный рецептор по варианту осуществления 99, в котором трансмембранный домен содержит трансмембранную часть CD28.

101. Химерный антигенный рецептор по любому из варианту осуществления 95-100, в котором внутриклеточная сигнальная часть дополнительно содержит костимулирующий сигнальный домен.

102. Химерный антигенный рецептор по варианту осуществления 101, в котором костимулирующий сигнальный домен содержит внутриклеточный сигнальный домен T-клеточной костимулирующей молекулы или ее сигнальную часть.

103. Химерный антигенный рецептор по варианту осуществления 101 или варианту осуществления 102, в котором костимулирующий сигнальный домен содержит внутриклеточный сигнальный домен CD28, 4-1BB или ICOS или их сигнальную часть.

104. Химерный антигенный рецептор по любому из вариантов осуществления 101-103, в котором костимулирующий сигнальный домен находится между трансмембранным доменом и внутриклеточным сигнальным доменом.

105. Полинуклеотид, кодирующий антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-93, конъюгат по варианту осуществления 94 или химерный антигенный рецептор по любому из вариантов осуществления 95-104.

106. Полинуклеотид по варианту осуществления 105, дополнительно кодирующий сигнальную последовательность GM-CSF, сигнальную последовательность CD8, сигнальную последовательность каппа Ig или сигнальную последовательность CD33.

107. Вектор, содержащий полинуклеотид по варианту осуществления 105 или варианту осуществления 106.

108. Вектор по варианту осуществления 107, где вектор представляет собой вектор экспрессии.

109. Вектор по варианту осуществления 107 или варианту осуществления 108, где вектор представляет собой вирусный вектор.

110. Вектор по варианту осуществления 109, где вектор представляет собой ретровирусный вектор.

111. Вектор по варианту осуществления 109 или варианту осуществления 110, где вектор представляет собой лентивирусный вектор.

112. Вектор по варианту осуществления 111, где лентивирусный вектор получен из HIV-1.

113. Сконструированная клетка, содержащая вектор по любому из вариантов осуществления 107-112.

114. Сконструированная клетка, экспрессирующая рецептор, содержащий антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-93, конъюгат по варианту осуществления 94 или химерный антигенный рецептор по любому

из вариантов осуществления 95-102.

115. Сконструированная клетка по варианту осуществления 114 или варианту осуществления 115, где сконструированная клетка является Т-клеткой.

116. Композиция, содержащая антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-93, конъюгат по варианту осуществления 94, химерный антигенный рецептор по любому из вариантов осуществления 95-102 или клетку по любому из вариантов осуществления 113-115.

117. Композиция по варианту осуществления 116, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый наполнитель.

118. Способ лечения, включающий введение композиции по варианту осуществления 116 или варианту осуществления 117 субъекту, имеющему заболевание или расстройство, связанное с ВСМА.

119. Способ лечения, включающий введение антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из вариантов осуществления 1-93, конъюгата по варианту осуществления 94, химерного антигенного рецептора по любому из вариантов осуществления 95-102 или клетки любого из вариантов осуществления 113-115 субъекту, имеющему заболевание или расстройство, связанное с ВСМА.

120. Способ по варианту осуществления 118 или варианту осуществления 119, где заболевание или расстройство, связанное с ВСМА, связано с экспрессией ВСМА.

121. Способ по любому из вариантов осуществления 118-120, где заболевание или расстройство, связанное с ВСМА, представляет собой расстройство, связанное с В-клетками.

122. Способ по любому из вариантов осуществления 118-121, где заболевание или расстройство, связанное с ВСМА, представляет собой аутоиммунное заболевание или расстройство.

123. Способ по варианту осуществления 122, где аутоиммунное заболевание или расстройство представляет собой системную красную волчанку (SLE), волчаночный нефрит, воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, ANCA-ассоциированный васкулит, идиопатическую тромбоцитопению пурпура (ИТП), тромботическую тромбоцитопению пурпура (ТТП), аутоиммунную тромбоцитопению, болезнь Шагаса, болезнь Грейвса, гранулематоз Вегенера, узелковый полиартериит, синдром Шегрена, пузырчатку обыкновенную, склеродермию, рассеянный склероз, псориаз, нефропатию IgA, полиневропатию IgM, васкулит, сахарный диабет, синдром Рейно, антифосфолипидный синдром, синдром Гудпасчера, болезнь Кавасаки, аутоиммунную гемолитическую анемию, миастению гравис или прогрессирующий гломерулонефрит.

124. Способ по любому из вариантов осуществления 118-121, где заболевание или расстройство, связанное с ВСМА, представляет собой рак.

125. Способ по варианту осуществления 124, где рак представляет собой рак, экспрессирующий ВСМА.

126. Способ по варианту осуществления 124 или варианту осуществления 125, где рак представляет собой В-клеточную злокачественную опухоль.

127. Способ по любому из вариантов осуществления 124-126, где рак представляет собой лимфому, лейкоз или злокачественную опухоль из плазматических клеток.

128. Способ по варианту осуществления 127, в котором лимфома представляет собой лимфому Беркитта, неходжкинскую лимфому (NHL), лимфому Ходжкина, макроглобулинемию Вальденстрема, фолликулярную лимфому, мелкоклеточную лимфому с нерасщепленными ядрами, лимфому лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), лимфому из клеток маргинальной зоны, лимфому селезенки, нодальную лимфому из моноцитоподобных В-клеток, иммунобластную лимфому, крупноклеточную лимфому, диффузную лимфому из смешанных клеток, В-клеточную лимфангиому легких, лимфому из малых лимфоцитов, первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, лимфоплазмочитарную лимфому (LPL) или лимфому из клеток мантийной зоны (MCL).

129. Способ по варианту осуществления 127, в котором лейкоз представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), лейкоз плазматических клеток или острый лимфобластный лейкоз (ALL).

130. Способ по варианту осуществления 127, в котором злокачественная опухоль из плазматических клеток представляет собой множественную миелому (MM) или плазмочитому.

131. Композиция по варианту осуществления 116 или варианту осуществления 117 для применения при лечении заболевания или расстройства, связанного с ВСМА.

132. Применение композиции по варианту осуществления 116 или варианту осуществления 117 для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с ВСМА.

133. Композиция для применения или применение по варианту осуществления 132, где заболевание или расстройство, связанное с ВСМА, связано с экспрессией ВСМА.

134. Композиция для применения или применение по любому из вариантов осуществления 131-133, где заболевание или расстройство, связанное с ВСМА, представляет собой расстройство, связанное с В-клетками.

135. Композиция для применения или применение по любому из вариантов осуществления 131-134, где заболевание или расстройство, связанное с ВСМА, представляет собой аутоиммунное заболевание или расстройство.

136. Композиция для применения или применение по варианту осуществления 135, где аутоиммунное заболевание или расстройство представляет собой системную красную волчанку (SLE), волчаночный нефрит, воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, ANCA-ассоциированный васкулит, идиопатическую тромбоцитопению пурпура (ИП), тромботическую тромбоцитопению пурпура (ТТП), аутоиммунную тромбоцитопению, болезнь Шагаса, болезнь Грейвса, гранулематоз Вегенера, узелковый полиартериит, синдром Шегрена, пузырьчатку обыкновенную,

склеродермию, рассеянный склероз, псориаз, нефропатию IgA, полиневропатию IgM, васкулит, сахарный диабет, синдром Рейно, антифосфолипидный синдром, синдром Гудпасчера, болезнь Кавасаки, аутоиммунную гемолитическую анемию, миастению гравис или прогрессирующий гломерулонефрит.

137. Композиция для применения или применение по любому из вариантов осуществления 131-134, где заболевание или расстройство, связанное с ВСМА, представляет собой рак.

138. Композиция для применения или применение по варианту осуществления 137, где рак представляет собой рак, экспрессирующий ВСМА.

139. Композиция для применения или применение по варианту осуществления 137 или варианту осуществления 138, где рак представляет собой В-клеточную злокачественную опухоль.

140. Композиция для применения или применение по вариантам осуществления 137-139, где рак представляет собой лимфому, лейкоз или злокачественную опухоль из плазматических клеток.

141. Композиция для применения или применение по варианту осуществления 140, где лимфома представляет собой лимфому Беркитта, неходжкинскую лимфому (NHL), лимфому Ходжкина, макроглобулинемию Вальденстрема, фолликулярную лимфому, мелкоклеточную лимфому с нерасщепленными ядрами, лимфому лимфоидной ткани, ассоциированную со слизистыми оболочками (MALT), лимфому из клеток маргинальной зоны, лимфому селезенки, нодальную лимфому из моноцитоподобных В-клеток, иммунобластную лимфому, крупноклеточную лимфому, диффузную лимфому из смешанных клеток, В-клеточную лимфангиому легких, лимфому из малых лимфоцитов, первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, лимфоплазмочитарную лимфому (LPL) или лимфому из клеток мантийной зоны (MCL).

142. Композиция для применения или применение по варианту осуществления 140, где лейкоз представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), лейкоз плазматических клеток или острый лимфоидный лейкоз (ALL).

143. Композиция для применения или применение по варианту осуществления 140, где злокачественная опухоль из плазматических клеток представляет собой множественную миелому (MM) или плазмочитому.

V. ПРИМЕРЫ

[0535] Приведенные ниже примеры включены исключительно с целью иллюстрации и не предназначены для ограничения объема изобретения.

Пример 1: Получение и оценка анти-ВСМА антител (только с V_H цепью).

[0536] Получали и оценивали типичные анти-ВСМА антитела, содержащие переменную область тяжелой цепи (V_H), которые специфически связывались с ВСМА, даже в отсутствие переменной области легкой цепи (V_L).

1А. Отбор из библиотеки и генерация антител

[0537] Создавали несколько ВСМА-связывающих V_H областей, используя серию

этапов отбора, выполняемых в отношении членов отображаемой в бесклеточной системе V_H библиотеки кодированных дцДНК (dsDNA) His-меченных человеческих антител, выделенных от нормальных доноров. Члены V_H библиотеки подвергали многократному скринингу для отбора V_H областей, которые специфически связываются с растворимым человеческим ВСМА, слитым с Fc-областью иммуноглобулина (hBCMA-Fc). V_H области из отобранных пулов hBCMA-Fc подвергали скринингу с помощью проточной цитометрии, используя анти-HIS антитело, конъюгированное с флуорохромом, в отношении связывания с рекомбинантной клеточной линией НЕК293, экспрессирующей человеческий ВСМА (клеточная линия hBCMA/НЕК293), в отличие от родительской клеточной линии НЕК293, не экспрессирующей ВСМА, а также в отношении связывания с клеточной линией миеломы человека, экспрессирующей эндогенную ВСМА (клетки H929). В результате были идентифицированы клоны V_H областей, которые демонстрировали специфическое связывание с клетками hBCMA/НЕК293 и, в меньшей степени, с клетками H929.

[0538] Типичные V_H клоны, демонстрирующие специфическое связывание с клеточными линиями, экспрессирующими ВСМА, а не с ВСМА-негативными контрольными клетками, секвенировали и очищали для дальнейшей характеристики. Клоны очищали и титровали, а их сродство связывания (EC_{50}) к клеткам hBCMA/НЕК293 измеряли с помощью анализа на основе проточной цитометрии с конъюгированным с флуорохромом анти-HIS антителом. В таблице 3 показаны последовательности определяющей комплементарности области 3 тяжелых цепей (CDR-H3) типичных клонов, содержащих человеческие каркасные области, полученные из V_{H3} , и их соответствующее сродство связывания (EC_{50}), наблюдаемое в этом исследовании.

Таблица 3. Аминокислотные последовательности CDR3 типичных V_H клонов

Название V_H клона	Последовательность CDR3 тяжелой цепи (CDR-H3) ^a	Идентификатор последовательности CDR-H3	EC_{50} (нМ) ^b
V_H -1	VDGPPSFDI	SEQ ID NO:10	>100
V_H -2	WSAPTDY	SEQ ID NO:7	25
V_H -3	VDGDDAFDI	SEQ ID NO:279	>100
V_H -4	DPLSWDSSGKGPR	SEQ ID NO:280	100
V_H -5	ENYDFWSWRYYYD MDV	SEQ ID NO:281	>100
V_H -6	VDGPPSYDI	SEQ ID NO:282	>100
V_H -7	GDWDDAFDI	SEQ ID NO:283	>100
V_H -8	VDGDYVDDY	SEQ ID NO:9	ND
V_H -9	VDGDYEDY	SEQ ID NO:284	>100
V_H -10	DVPSSGDDAFDI	SEQ ID NO:285	>100
V_H -11	VDGDDVFDI	SEQ ID NO:286	>100

V _H -12	VDGDAFDI	SEQ ID NO:287	100
--------------------	----------	---------------	-----

^aАминокислотные последовательности представлены согласно нумерации Кабата.

^bND - не обнаружена

Пример 2: Получение и оценка анти-BCMA антител (scFvs)

[0539] Типичные анти-BCMA антитела в формате одноцепочечных фрагментов антител (scFv) были идентифицированы и оценивали на связывание с BCMA.

2А. Отбор из библиотеки и генерация антител scFv

[0540] Типичные анти-BCMA антитела scFv генерировали, используя разные типы отбора, из библиотек кодируемых dsDNA человеческих антител, полученных от нормальных доноров, в бесклеточной системе. В одном из подходов члены библиотеки V_H областей, обогащенные в результате первого раунда скрининга в описанном в Примере 1 методе, спаривали путем перетасовки с членами библиотеки человеческих V_L от нормальных доноров для создания библиотеки scFv в формате V_H-(G₄S)₃-V_L. Полученные библиотеки scFv обогащали в последующих циклах отбора в отношении специфического связывания с клетками HEK293, экспрессирующими BCMA, относительно родительских клеток HEK293.

[0541] В другом подходе отбор de novo осуществляли с помощью скрининга библиотеки человеческих scFv, полученных от нормальных доноров, в отношении BCMA-специфического связывания с hBCMA-Fc в присутствии или в отсутствие конкурентного элюирования с мышинным эталонным анти-BCMA антителом scFv (либо BCMA-C1, V_L-V_H scFv антитело, SEQ ID NO: 328, либо BCMA-C2, V_H-V_L scFv антитело, SEQ ID NO: 329). scFv связывающие восстанавливали по меньшей мере после 2 раундов отбора.

[0542] Специфическое связывание полученных клонов scFv с клетками HEK293, экспрессирующими BCMA, по сравнению с контрольными клетками, не экспрессирующими BCMA, оценивали с помощью проточной цитометрии либо с транслированным in vitro неочищенным клеточным лизатом, либо с супернатантом, продуцируемым бактериями. Дополнительно были проанализированы некоторые клоны scFv, демонстрирующие предпочтение связывания в отношении BCMA.

[0543] Отобранные клоны scFv секвенировали с использованием прямого и обратного праймеров и очищали для дальнейшей характеристики. В таблице 4 перечислены идентификаторы последовательностей (SEQ ID NO), соответствующие аминокислотным (aa) и нуклеотидным (nt) последовательностям scFv и аминокислотным последовательностям соответствующих переменных областей тяжелой цепи (V_H) или легкой цепи (V_L), CDR и каркасных областей (FR). Что касается клона BCMA-22, первый остаток CDR3 легкой цепи (цистеин), который, согласно наблюдениям, был унаследован от каркасной области зародышевой линии, заменяли серином с получением дополнительного scFv, обозначенного BCMA-23. В таблице 4 также приведена последовательность типичных эталонных мышинных анти-BCMA антител, использованных в качестве контролей и в сравнительных исследованиях, как описано в приведенных ниже примерах.

Таблица 4. Идентификатор последовательности (SEQ ID NO) для типичных клонов и эталонного антитела

Клон #	Тяжелая цепь			Легкая цепь			scFv	
	V _H	CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3	V _H FR (FR1, 2, 3, 4 Kabat)	V _L	CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3	V _L FR (FR1, 2, 3, 4, Kabat)	aa	nt
BCM A-1	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	116	26, 37, 47 (Kabat) 26, 37, 47 (Chothia) 26, 37, 47 (AbM)	72, 83, 93, 102	128	330
BCM A-2	111	2, 5, 8 (Kabat) 13, 17, 8 (Chothia) 20, 24, 8 (AbM)	60, 65, 68, 71	117	27, 38, 48 (Kabat) 27, 38, 48 (Chothia) 27, 38, 48 (AbM)	73, 84, 94, 103	129	331
BCM A-3	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	118	28, 39, 49 (Kabat) 28, 39, 49 (Chothia) 28, 39, 49 (AbM)	74, 85, 93, 104	130	332
BCM A-4	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	119	29, 40, 50 (Kabat) 29, 40, 50 (Chothia) 29, 40, 50 (AbM)	75, 86, 95, 104	131	333
BCM A-5	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	120	30, 39, 51 (Kabat) 30, 39, 51 (Chothia) 30, 39, 51 (AbM)	76, 85, 93, 105	132	334
BCM A-6	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	121	31, 41, 52 (Kabat) 31, 41, 52 (Chothia) 31, 41, 52 (AbM)	77, 87, 96, 104	133	335
BCM A-7	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	122	32, 42, 53 (Kabat) 32, 42, 53 (Chothia) 32, 42, 53 (AbM)	78, 88, 97, 106	134	336
BCM A-8	110	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	123	30, 39, 54 (Kabat) 30, 39, 54 (Chothia) 30, 39, 54 (AbM)	76, 85, 93, 107	135	337
BCM A-9	112	2, 5, 9 (Kabat) 13, 17, 9 (Chothia) 20, 24, 9 (AbM)	61, 65, 69, 70	124	33, 43, 55 (Kabat) 33, 43, 55 (Chothia) 33, 43, 55 (AbM)	79, 89, 98, 108	136	338
BCM A-10	113	2, 5, 10 (Kabat) 14, 17, 10 (Chothia) 21, 24, 10 (AbM)	62, 65, 68, 71	125	34, 44, 56 (Kabat) 34, 44, 56 (Chothia) 34, 44, 56 (AbM)	80, 90, 99, 108	137	339

Клон #	Тяжелая цепь			Легкая цепь			scFv	
	V _H	CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3	V _H FR (FR1, 2, 3, 4 Kabat)	V _L	CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3	V _L FR (FR1, 2, 3, 4, Kabat)	aa	nt
BCM A-11	11 4	3, 6, 11 (Kabat) 15, 18, 11 (Chothia) 22, 25, 11 (AbM)	63, 66, 69, 71	126	35, 45, 57 (Kabat) 35, 45, 57 (Chothia) 35, 45, 57 (AbM)	81, 91, 100, 108	138	34 0
BCM A-12	11 5	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	60, 65, 68, 71	127	36, 46, 58 (Kabat) 36, 46, 58 (Chothia) 36, 46, 58 (AbM)	82, 92, 101, 109	139	34 1
BCM A-13	24 7	140, 145, 149 (Kabat) 158, 161, 149 (Chothia) 165, 170, 149 (AbM)	195, 204, 210, 217	257	174, 179, 184 (Kabat) 174, 179, 184 (Chothia) 174, 179, 184 (AbM)	221, 228, 233, 243	268	34 2
BCM A-14	24 8	141, 145, 149 (Kabat) 158, 161, 149 (Chothia) 166, 170, 149 (AbM)	196, 204, 211, 218	258	174, 179, 185 (Kabat) 174, 179, 185 (Chothia) 174, 179, 185 (AbM)	221, 228, 234, 109	269	34 3
BCM A-15	24 9	141, 145, 150 (Kabat) 158, 161, 150 (Chothia) 166, 170, 150 (AbM)	197, 204, 212, 70	259	174, 179, 186 (Kabat) 174, 179, 186 (Chothia) 174, 179, 186 (AbM)	222, 228, 235, 109	270	34 4
BCM A-16	25 0	142, 146, 151 (Kabat) 159, 162, 151 (Chothia) 167, 171, 151 (AbM)	198, 205, 213, 70	260	174, 179, 187 (Kabat) 174, 179, 187 (Chothia) 174, 179, 187 (AbM)	223, 228, 235, 109	271	34 5
BCM A-17	25 1	2, 5, 152 (Kabat) 13, 17, 152 (Chothia) 20, 24, 152 (AbM)	199, 206, 69, 219	261	175, 180, 188 (Kabat) 175, 180, 188 (Chothia) 175, 180, 188 (AbM)	224, 229, 237, 109	272	34 6
BCM A-18	25 2	143, 147, 153 (Kabat) 158, 163, 153 (Chothia) 168, 172, 153 (AbM)	200, 207, 214, 70	262	174, 179, 189 (Kabat) 174, 179, 189 (Chothia) 174, 179, 189 (AbM)	222, 228, 238, 109	273	34 7

Клон #	Тяжелая цепь			Легкая цепь			scFv	
	V _H	CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3	V _H FR (FR1, 2, 3, 4 Kabat)	V _L	CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3	V _L FR (FR1, 2, 3, 4, Kabat)	aa	nt
BCM A-19	253	144, 148, 154 (Kabat) 160, 164, 54 (Chothia) 169, 173, 154 (AbM)	201, 208, 215, 220	263	176, 181, 190 (Kabat) 176, 181, 190 (Chothia) 176, 181, 190 (AbM)	225, 230, 239, 244	274	348
BCM A-20	254	3, 6, 155 (Kabat) 15, 18, 155 (Chothia) 22, 25, 155 (AbM)	202, 209, 216, 70	264	177, 182, 191 (Kabat) 177, 182, 191 (Chothia) 177, 182, 191 (AbM)	226, 231, 240, 245	275	349
BCM A-21	255	2, 5, 156 (Kabat) 13, 17, 156 (Chothia) 20, 24, 156 (AbM)	203, 65, 68, 70	265	174, 179, 192 (Kabat) 174, 179, 192 (Chothia) 174, 179, 192 (AbM)	222, 228, 241, 246	276	350
BCM A-22	256	2, 5, 157 (Kabat) 13, 17, 157 (Chothia) 20, 24, 157 (AbM)	60, 65, 68, 70	266	178, 183, 193 (Kabat) 178, 183, 193 (Chothia) 178, 183, 193 (AbM)	227, 232, 242, 246	277	351
BCM A-23	256	2, 5, 157 (Kabat) 13, 17, 157 (Chothia) 20, 24, 157 (AbM)	60, 65, 68, 70	267	178, 183, 194 (Kabat) 178, 183, 194 (Chothia) 178, 183, 194 (AbM)	227, 232, 242, 246	278	352
BCM A-24	518	2, 6, 376 (Kabat) 13, 18, 376 (Chothia) 20, 25, 376 (AbM)	61, 65, 69, 71	534	30, 399, 415 (Kabat) 30, 399, 415 (Chothia) 30, 399, 415 (AbM)	76, 85, 483, 508	558	
BCM A-25	519	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	436, 64, 67, 70	535	380, 400, 416 (Kabat) 380, 400, 416 (Chothia) 380, 400, 416 (AbM)	446, 467, 484, 502	559	
BCM A-26	115	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	60, 65, 68, 71	536	33, 43, 421 (Kabat) 33, 43, 421 (Chothia) 33, 43, 421 (AbM)	80, 89, 98, 108	560	
BCM A-27	520	3, 6, 155 (Kabat) 15, 18, 155 (Chothia) 22, 25, 155 (AbM)	434, 209, 216, 70	264	177, 182, 191 (Kabat) 177, 182, 191 (Chothia) 177, 182, 191 (AbM)	226, 231, 240, 245	561	
BCM A-28	521	3, 372, 376 (Kabat) 15, 514, 376 (Chothia) 22, 510, 376 (AbM)	63, 209, 69, 444	537	381, 401, 417 (Kabat) 381, 401, 417 (Chothia) 381, 401, 417 (AbM)	447, 468, 485, 508	562	

Клон #	Тяжелая цепь			Легкая цепь			scFv	
	V _H	CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3	V _H FR (FR1, 2, 3, 4 Kabat)	V _L	CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3	V _L FR (FR1, 2, 3, 4, Kabat)	aa	nt
BCM A-29	52 2	3, 6, 376 (Kabat) 15, 18, 376 (Chothia) 22, 25, 376 (AbM)	63, 209, 69, 71	538	382, 402, 418 (Kabat) 382, 402, 418 (Chothia) 382, 402, 418 (AbM)	448, 469, 486, 503	563	
BCM A-30	52 3	3, 6, 377 (Kabat) 12, 18, 377 (Chothia) 509, 25, 377 (AbM)	435, 209, 69, 71	539	383, 403, 419 (Kabat) 383, 403, 419 (Chothia) 383, 403, 419 (AbM)	449, 470, 487, 104	564	
BCM A-31	51 9	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	436, 64, 67, 70	540	384, 39, 54 (Kabat) 384, 39, 54 (Chothia) 384, 39, 54 (AbM)	450, 471, 93, 504	565	
BCM A-32	52 4	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	437, 65, 68, 71	541	385, 180, 58 (Kabat) 385, 180, 58 (Chothia) 385, 180, 58 (AbM)	451, 472, 488, 109	566	
BCM A-33	52 5	2, 373, 152 (Kabat) 13, 515, 152 (Chothia) 20, 511, 152 (AbM)	199, 65, 69, 219	261	175, 180, 188 (Kabat) 175, 180, 188 (Chothia) 175, 180, 188 (AbM)	224, 229, 237, 109	567	
BCM A-34	52 6	3, 6, 11 (Kabat) 15, 18, 11 (Chothia) 22, 25, 11 (AbM)	438, 209, 69, 71	542	386, 404, 420 (Kabat) 386, 404, 420 (Chothia) 386, 404, 420 (AbM)	452, 84, 489, 504	568	
BCM A-35	52 7	2, 5, 378 (Kabat) 13, 17, 378 (Chothia) 20, 24, 378 (AbM)	61, 65, 69, 70	543	33, 43, 421 (Kabat) 33, 43, 421 (Chothia) 33, 43, 421 (AbM)	453, 89, 98, 505	569	
BCM A-36	52 8	2, 5, 9 (Kabat) 13, 17, 9 (Chothia) 20, 24, 9 (AbM)	199, 65, 69, 70	544	387, 405, 422 (Kabat) 387, 405, 422 (Chothia) 387, 405, 422 (AbM)	454, 473, 490, 109	570	
BCM A-37	52 9	2, 5, 9 (Kabat) 13, 17, 9 (Chothia) 20, 24, 9 (AbM)	61, 65, 441, 70	545	388, 406, 423 (Kabat) 388, 406, 423 (Chothia) 388, 406, 423 (AbM)	455, 474, 491, 109	571	
BCM A-38	52 8	2, 5, 9 (Kabat) 13, 17, 9 (Chothia) 20, 24, 9 (AbM)	199, 65, 69, 70	546	388, 407, 424 (Kabat) 388, 407, 424 (Chothia) 388, 407, 424 (AbM)	456, 474, 492, 109	572	

Клон #	Тяжелая цепь			Легкая цепь			scFv	
	V _H	CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3	V _H FR (FR1, 2, 3, 4 Kabat)	V _L	CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3	V _L FR (FR1, 2, 3, 4, Kabat)	aa	nt
BCM A-39	52 2	3, 6, 376 (Kabat) 15, 18, 376 (Chothia) 22, 25, 376 (AbM)	63, 209, 69, 71	547	389, 408, 425 (Kabat) 389, 408, 425 (Chothia) 389, 408, 425 (AbM)	457, 475, 493, 103	573	
BCM A-40	25 6	2, 5, 157 (Kabat) 13, 17, 157 (Chothia) 20, 24, 157 (AbM)	60, 65, 68, 70	548	390, 183, 193 (Kabat) 390, 183, 193 (Chothia) 390, 183, 193 (AbM)	227, 232, 242, 108	574	
BCM A-41	53 0	2, 374, 9 (Kabat) 13, 516, 9 (Chothia) 20, 512, 9 (AbM)	199, 65, 68, 70	549	391, 409, 426 (Kabat) 391, 409, 426 (Chothia) 391, 409, 426 (AbM)	458, 476, 494, 109	575	58 4
BCM A-42	53 1	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	439, 64, 67, 70	550	392, 40, 427 (Kabat) 392, 40, 427 (Chothia) 392, 40, 427 (AbM)	459, 477, 495, 506	576	
BCM A-44	51 9	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	436, 64, 67, 70	552	394, 39, 429 (Kabat) 394, 39, 429 (Chothia) 394, 39, 429 (AbM)	461, 85, 93, 107	578	
BCM A-45	11 0	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	553	395, 411, 430 (Kabat) 395, 411, 430 (Chothia) 395, 411, 430 (AbM)	462, 479, 497, 105	579	
BCM A-46	11 0	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	59, 64, 67, 70	118	28, 39, 49 (Kabat) 28, 39, 49 (Chothia) 28, 39, 49 (AbM)	74, 85, 93, 104	130	
BCM A-47	53 3	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	197, 65, 443, 445	554	396, 412, 431 (Kabat) 396, 412, 431 (Chothia) 396, 412, 431 (AbM)	463, 480, 498, 108	580	
BCM A-48	11 5	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	60, 65, 68, 71	555	396, 412, 58 (Kabat) 396, 412, 58 (Chothia) 396, 412, 58 (AbM)	464, 480, 499, 109	581	
BCM A-49	52 4	2, 5, 10 (Kabat) 13, 17, 10 (Chothia) 20, 24, 10 (AbM)	437, 65, 68, 71	556	397, 413, 432 (Kabat) 397, 413, 432 (Chothia) 397, 413, 432 (AbM)	465, 481, 500, 109	582	

Клон #	Тяжелая цепь			Легкая цепь			scFv	
	V _H	CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3	V _H FR (FR1, 2, 3, 4 Kabat)	V _L	CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3	V _L FR (FR1, 2, 3, 4, Kabat)	aa	nt
BCM A-51	519	1, 4, 7 (Kabat) 12, 16, 7 (Chothia) 19, 23, 7 (AbM)	436, 64, 67, 70	557	398, 414, 433 (Kabat) 398, 414, 433 (Chothia) 398, 414, 433 (AbM)	466, 482, 501, 508	583	
BCM A-C1, V _H -V _L	324	288, 290, 292 (Kabat) 294, 296, 292 (Chothia) 298, 300, 292 (AbM)	308, 310, 312, 314	326	302, 304, 306 (Kabat) 302, 304, 306 (Chothia) 302, 304, 306 (AbM)	316, 318, 320, 322	585	
BCM A-C1, V _L -V _H	324	288, 290, 292 (Kabat) 294, 296, 292 (Chothia) 298, 300, 292 (AbM)	308, 310, 312, 314	326	302, 304, 306 (Kabat) 302, 304, 306 (Chothia) 302, 304, 306 (AbM)	316, 318, 320, 322	328	
BCM A-C2, V _H -V _L	325	289, 291, 293 (Kabat) 295, 297, 293 (Chothia) 299, 301, 293 (AbM)	309, 311, 313, 315	327	303, 305, 307 (Kabat) 303, 305, 307 (Chothia) 303, 305, 307 (AbM)	317, 319, 321, 323	329	
BCM A-C2, V _L -V _H	325	289, 291, 293 (Kabat) 295, 297, 293 (Chothia) 299, 301, 293 (AbM)	309, 311, 313, 315	327	303, 305, 307 (Kabat) 303, 305, 307 (Chothia) 303, 305, 307 (AbM)	317, 319, 321, 323	586	

2В. Средство связывания

[0544] Клоны очищали и титровали, и их средство связывания (EC₅₀) к hBMCA-экспрессирующим клеткам НЕК293 оценивали с помощью анализа на основе проточной цитометрии с использованием антитела, конъюгированного с флуорохромом, как описано в Примере 1. Также определяли EC₅₀ для мышинового анти-BCMA антитела, либо BCMA-C1, V_L-V_H scFv антитела (SEQ ID NO: 328), либо BCMA-C2, V_H-V_L scFv антитела (SEQ ID NO: 329).

2С. Селективность связывания

[0545] Оценивали связывание типичных клонов scFv с hBMCA-экспрессирующими клетками НЕК293, и сравнивали связывание с родительскими клетками НЕК293. Результаты показали, что клоны продемонстрировали селективность связывания с hBMCA-экспрессирующими клетками НЕК293 по сравнению с родительскими клетками

НЕК293. В качестве примера, клоны ВСМА-18, -19, -20, -21 и -22 продемонстрировали, соответственно, 2,2-, 4,2-, 10,8-, 3,4- и 7,5-кратную избирательность связывания.

[0546] Выполняли оценку связывания типичных клонов scFv с клетками НЕК293, сверхэкспрессирующими hBCMA, по сравнению с клеточными линиями OPM2 и RPMI-8226, которые экспрессируют умеренные уровни эндогенного ВСМА. Результаты показали, что многие из протестированных клонов показали более высокое связывание с hBCMA-экспрессирующими клетками НЕК293, которые экспрессируют высокий уровень ВСМА, по сравнению с клеточными линиями OPM2 и RPMI-8226, экспрессирующими умеренные уровни ВСМА. Например, клоны ВСМА-1, -2, -3, -4, -5, -7, -8, -9, -10, -12, -18, -19, -20, -21, -22, -30, -31 и -32 показали более высокое связывание с клетками НЕК293, сверхэкспрессирующими hBCMA. В этом конкретном эксперименте ВСМА-13, -14 и -16 не показали существенно более высокого связывания с hBCMA-экспрессирующими клетками НЕК293 по сравнению с отрицательным контролем.

Пример 3: Получение и оценка анти-ВСМА антител (scFvs)

[0547] Эпитопы, распознаваемые, например, специфически связывающимися типичными клонами анти-ВСМА scFv (анти-ВСМА scFv ВСМА-1, ВСМА-5, ВСМА-9, ВСМА-23, ВСМА-25, ВСМА-26, ВСМА-52 и ВСМА-55), оценивали с помощью картирования полноразмерных дискретных эпитопов путем химического связывания пептидов на каркасах (Chemical Linkage of Peptides onto Scaffolds) (CLIPS; Pepscan Presto BV, Lelystad, The Netherlands; see, e.g., Timmerman et al., (2007) J. Mol. Recognit. 20:283-329). Картирование осуществляли с использованием анти-ВСМА scFv клонов, таких как клоны, слитые с мышинным Fc (scFv-mFc).

[0548] Линейные и конформационные пептидные библиотеки аминокислотных остатков 1-54 человеческого ВСМА (обозначенные как аминокислотные остатки 1-54 SEQ ID NO: 367) получали методом на основе комбинаторных матриц. Наряду с положительными и отрицательными контролями пептидов на функционализированной аминокислотными группами твердой подложке использовали линейные пептиды и структурные миметики, включающие одну петлю, α -спираль, β -виток, комбинаторные и линейные миметики дисульфидного мостика, и миметики дискретных эпитопов.

[0549] Средство связывания к пептидам в библиотеке эпитопов определяли с помощью ELISA. Панель пептидов инкубировали с раствором, содержащим scFv, в течение ночи при 4°C. Данные по средству использовали в итеративном скрининге для определения последовательности и конформации эпитопов. Создавали тепловые карты данных по средству для двух или более петель.

[0550] Оцениваемые scFv определяли на узнаваемых конформационных эпитопах, которые включали несколько дискретных пептидных участков на пептидной последовательности ВСМА. Было обнаружено, что ВСМА-1, ВСМА-5, ВСМА-23 и ВСМА-25 scFv связываются с пептидом ${}_{30}\text{SNTPLTCQR}_{39}$ (приведенным в SEQ ID NO: 608), который может распознаваться в линейной форме. Такие антитела в некоторых аспектах распознают нелинейный или линейный эпитоп, включающий остатки такого

пептида SEQ ID NO: 608, и в некоторых аспектах распознают нелинейный эпитоп, дополнительно включающий остатки ${}_{21}$ CIPCQLR ${}_{27}$ (приведенные в SEQ ID NO: 609), ${}_{30}$ SNTPLTCQR ${}_{39}$ (SEQ ID NO: 608) и/или ${}_{44}$ SVTNSVK ${}_{50}$ (приведенные в SEQ ID NO: 610). Согласно наблюдениям, scMAv BCMA-26 распознает эпитоп, содержащий остатки, присутствующие в ${}_{8}$ CSQNEYF ${}_{14}$ (приведенном в SEQ ID NO: 611) и ${}_{17}$ LLHACIPCQLR ${}_{27}$ (приведенном в SEQ ID NO: 612). Согласно наблюдениям, BCMA-52-scFv-mFc связывается с эпитопом, содержащим остатки следующих дискретных пептидов: ${}_{10}$ QNEYF ${}_{14}$ (SEQ ID NO: 613), ${}_{21}$ CIPCQL ${}_{26}$ (SEQ ID NO: 614) и ${}_{7}$ CQRYC ${}_{41}$ (SEQ ID NO: 615). Также обнаружено, что BCMA-55-scFv-mFc специфически связывается с эпитопом, содержащим остатки, присутствующие в пептидах, содержащих дискретные участки полипептидной последовательности BCMA, независимо содержащие следующие последовательности: ${}_{1}$ MLMAG ${}_{6}$ (SEQ ID NO: 616), ${}_{13}$ YFDSL ${}_{17}$ (SEQ ID NO: 618) и ${}_{25}$ QLRCSSNTPPL ${}_{35}$ (SEQ ID NO: 619). В некоторых вариантах осуществления представленное антитело или рецептор специфически связывается с эпитопом, содержащим остатки, присутствующие в одном или более, например, каждом из дискретных пептидов, имеющих последовательности: MLMAG (SEQ ID NO: 616), YFDSL (SEQ ID NO: 618) и QLRCSSNTPPL (SEQ ID NO: 619). В некоторых аспектах представленное антитело или рецептор специфически связывается с эпитопом, содержащим остатки, присутствующие в одном или более, например, в каждом из следующих дискретных пептидов, имеющих последовательности: MLMAG (SEQ ID NO: 616), YFDSL (SEQ ID NO: 620) и QLRCSSNTPPL (SEQ ID NO: 619); в некоторых аспектах представленное антитело или рецептор специфически связывается с эпитопом, содержащим остатки, присутствующие в одном или более, например, в каждом из следующих дискретных пептидов, имеющих последовательности: MLMAG (SEQ ID NO: 617), QNEYFDSL (SEQ ID NO: 617) и QLRCSSNTPPL (SEQ ID NO: 619).

[0551] Настоящее изобретение не ограничено объемом конкретных раскрытых вариантов осуществления, которые приведены, например, для иллюстрации различных аспектов изобретения. Различные модификации описанных композиций и способов станут очевидными из приведенного описания и информации. Такие изменения могут быть выполнены без отклонения от истинного объема и сущности изобретения и должны рассматриваться как входящие в объем настоящего изобретения.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

SEQ ID NO:	Последовательность	Описание
1	DYAMS	BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 CDR-H1 (aa) Нумерация по

		Кабат
2	DYYMS	BCMA-2, -9, -10, -12, -17, -21, -22, -23, -24, -26, -32, -33, -35, -36, -37, -38, -40, -41, -47, -48, -49 CDR-H1 (aa) Нумерация по Кабат
3	DYAMH	BCMA-11, -20, -27, -28, -29, -30, -34, -39 CDR-H1 (aa) Нумерация по Кабат
4	FIRSKAYGGTTEYAASVKG	BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 CDR-H2 (aa) Нумерация по Кабат
5	YISSSGSTIYYADSVKG	BCMA-2, -9, -10, -12, -17, -21, -22, -23, -26, -32, -35, -36, -37, -38, -40, -47, -48, -49 CDR-H2 (aa) Нумерация по Кабат
6	GISWNSGSIGYADSVKG	BCMA-11, -20, -24, -27, -29, -30, -34, -39 CDR-H2 (aa) Нумерация по Кабат
7	WSAPTDY	BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 and VH-2 CDR-H3 (aa)
8	VDGPPSSDI	BCMA-2 CDR-H3 (aa)
9	VDGDYVDDY	BCMA-9, -36, -37, -38, -41 and VH-8 CDR-H3 (aa)
10	VDGPPSFDI	BCMA-10, -12, -26, -32, -47, -48, -49 and VH-1 CDR-H3 (aa)
11	DLGPDYDPDAFDI	BCMA-11, -34 CDR-H3 (aa)
12	GFTFGDY	BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -30, -31, -42, -44, -45, -46, -51 CDR-H1

		(aa) Нумерация по Чотиа
13	GFTFSDY	BCMA-2, -9, -12, -17, -21, -22, -23, -24, -26, -32, -33, -35, -36, -37, -38, -40, -47, -48, -49 CDR-H1 (aa) Нумерация по Чотиа
14	GFPFSDY	BCMA-10 CDR-H1 (aa) Нумерация по Чотиа
15	GFTFDDY	BCMA-11, -20, -27, -28, -29, -34, -39 CDR-H1 (aa) Нумерация по Чотиа
16	RSKAYGGT	BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 CDR-H2 (aa) Нумерация по Чотиа
17	SSSGST	BCMA-2, -9, -10, -12, -17, -21, -22, -23, -26, -32, -35, -36, -38, -40, -47, -48 CDR-H2 (aa) Нумерация по Чотиа
18	SWNSGS	BCMA-11, -20, -24, -27, -29, -30, -34, -39 CDR-H2 (aa) Нумерация по Чотиа
19	GFTFGDYAMS	BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 CDR-H1 (aa) Нумерация по AbM
20	GFTFSDYYMS	BCMA-2, -9, -12, -17, -21, -22, -23, -24, -26, -32, -33, -35, -36, -37, -38, -40, -47, -48, -49 CDR-H1 (aa) Нумерация по AbM
21	GFPFSDYYMS	BCMA-10 CDR-H1 (aa) Нумерация

		по AbM
22	GFTFDDYAMH	BCMA-11, -20, -27, -28, -29, -34, -39 CDR-H1 (aa) Нумерация по AbM
23	FIRSKAYGGTTE	BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 CDR-H2 (aa) Нумерация по AbM
24	YISSSGSTIY	BCMA-2, -9, -10, -12, -17, -21, -22, -23, -26, -32, -35, -36, -38, -40, -47, -48 CDR-H2 (aa) Нумерация по AbM
25	GISWNSGSIG	BCMA-11, -20, -24, -27, -29, -30, -34, -39 CDR-H2 (aa) Нумерация по AbM
26	KSSQSVLSTSNNKNYLA	BCMA-1 CDR-L1 (aa)
27	RASQSIKTNLA	BCMA-2 CDR-L1 (aa)
28	KSSQSVLHSSNNKNYLA	BCMA-3, -46 CDR-L1 (aa)
29	RASQDIRNSLA	BCMA-4 CDR-L1 (aa)
30	KSSQSVLYSSNNKNYLA	BCMA-5, -8, -24 CDR-L1 (aa)
31	RASQSIGNSLA	BCMA-6 CDR-L1 (aa)
32	RASQDIGDYLA	BCMA-7 CDR-L1 (aa)
33	GANNIGSKSVH	BCMA-9, -26, -35 CDR-L1 (aa)
34	GGNNIERKNVH	BCMA-10 CDR-L1 (aa)
35	SGSSSNIGSNAVN	BCMA-11 CDR-L1 (aa)
36	SGRSNIGNNYVS	BCMA-12 CDR-L1 (aa)
37	WASTREA	BCMA-1 CDR-L2 (aa)
38	AASTRAT	BCMA-2 CDR-L2 (aa)
39	WASTRES	BCMA-3, -5, -8, -31, -44, -46 CDR-

		L2 (aa)
40	AASRLES	BCMA-4, -42 CDR-L2 (aa)
41	AASNVED	BCMA-6 CDR-L2 (aa)
42	VASTLQS	BCMA-7 CDR-L2 (aa)
43	DDDDRPS	BCMA-9, -26, -35 CDR-L2 (aa)
44	DDSDRAS	BCMA-10 CDR-L2 (aa)
45	NSHQRPS	BCMA-11 CDR-L2 (aa)
46	DNAKRPS	BCMA-12 CDR-L2 (aa)
47	QQYFSSPYT	BCMA-1 CDR-L3 (aa)
48	QQYGSSPT	BCMA-2 CDR-L3 (aa)
49	QQYYTTPLT	BCMA-3, -46 CDR-L3 (aa)
50	QQYYSLPLS	BCMA-4 CDR-L3 (aa)
51	QQYYSTPWT	BCMA-5 CDR-L3 (aa)
52	QQSHMYPPT	BCMA-6 CDR-L3 (aa)
53	QQYHSHPWT	BCMA-7 CDR-L3 (aa)
54	QQYYSTPYT	BCMA-8, -31 CDR-L3 (aa)
55	HVWDRSRDHV	BCMA-9 CDR-L3 (aa)
56	QAWDSSSTLYV	BCMA-10 CDR-L3 (aa)
57	AAWDDSLRGYV	BCMA-11 CDR-L3 (aa)
58	QVWDSSSDHWV	BCMA-12, -32, -48 CDR-L3 (aa)
59	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFG	BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -45, -46 VH FR1 (aa)
60	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFS	BCMA-2, -12, -22, -23, -26, -40, -48 VH FR1 (aa)
61	EVQLVQSGGGLVVKPGGSLRLS CAASGFTFS	BCMA-9, -24, -35, -37 VH FR1 (aa)
62	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLS CAASGFPFS	BCMA-10 VH FR1 (aa)
63	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLS CAASGFTFD	BCMA-11, -28, - 29, -39 VH FR1

		(aa)
64	WFRQAPGKGGLEWVG	BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 VH FR2 (aa)
65	WIRQAPGKGGLEWVS	BCMA-2, -9, -10, -12, -21, -22, -23, -24, -26, -32, -33, -35, -36, -37, -38, -40, -41, -47, -48, -49 VH FR2 (aa)
66	WVRRAPGKGGLEWVS	BCMA-11 VH FR2 (aa)
67	RFTISRDDSKSIA YLQMNSLKTEDTAVYYCAA	BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -25, -31, -42, -44, -45, -46, -51 VH FR3 (aa)
68	RFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK	BCMA-2, -10, -12, -21, -22, -23, -26, -32, -40, -41, -48, -49 VH FR3 (aa)
69	RFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	BCMA-9, -11, -17, -24, -28, -29, -30, -33, -34, -35, -36, -38, -39 VH FR3 (aa)
70	WGQGTLVTVSS	BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -9, -15, -16, -18, -20, -21, -22, -23, -25, -27, -31, -35, -36, -37, -38, -40, -41, -42, -44, -45, -46, -51 VH FR4 (aa)
71	WGQGTMTVTVSS	BCMA-2, -10, -11, -12, -24, -26, -29, -30, -32, -34, -39, -48, -49, -50 VH FR4 (aa)
72	DIVMTQSPDSLSPGERATISC	BCMA-1 VL FR1 (aa)
73	EIVMTQSPATLSVSPGETATLSC	BCMA-2 VL FR1 (aa)
74	DIVMTQSPDSL VVSLGERATINC	BCMA-3, -46 VL FR1 (aa)
75	AIRMTQSPSSLSASLGDRVITIC	BCMA-4 VL FR1 (aa)
76	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC	BCMA-5, -8, -24 VL FR1 (aa)
77	DIVMTQSPSSLSVSVGERVTITC	BCMA-6 VL FR1 (aa)
78	VIQLTQSPSSLSASVGDRTITC	BCMA-7 VL FR1

		(aa)
79	SYELTQPPSVSVAPGQTARVTC	BCMA-9 VL FR1 (aa)
80	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITC	BCMA-10, -26 VL FR1 (aa)
81	QLVLTQPPSASGTPGQRVTISC	BCMA-11 VL FR1 (aa)
82	QSALTQPPSVSAAPGQKVTISC	BCMA-12 VL FR1 (aa)
83	WYQQKPGQPPRLLLY	BCMA-1 VL FR2 (aa)
84	WYQQKPGQAPRLLIY	BCMA-2, -34 VL FR2 (aa)
85	WYQQKPGQPPKLLIY	BCMA-3, -5, -8, - 24, -44, -46 VL FR2 (aa)
86	WYQQRPGKAPKLLLS	BCMA-4 VL FR2 (aa)
87	WYKQRPGEAPKLLIH	BCMA-6 VL FR2 (aa)
88	WFQQRPGKAPKSLIY	BCMA-7 VL FR2 (aa)
89	WYQQKPGQAPMLVVY	BCMA-9, -26, -35 VL FR2 (aa)
90	WYQQKPGQAPVPVVY	BCMA-10 VL FR2 (aa)
91	WYQQLPGTAPEVLIY	BCMA-11 VL FR2 (aa)
92	WYQQLPGTAPKLLIY	BCMA-12 VL FR2 (aa)
93	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYC	BCMA-1, -3, -5, -8, -31, -44, -46 VL FR3 (aa)
94	GIPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYC	BCMA-2 VL FR3 (aa)
95	GVPSRFSGTTSGAEYALSISLQPEDVASYFC	BCMA-4 VL FR3 (aa)
96	GVPSRFSGRSGTVFTLAINVQPEDFATYYC	BCMA-6 VL FR3 (aa)
97	GVPSRFSGSGSGTHFTLTINSLQPEDFATYYC	BCMA-7 VL FR3 (aa)
98	GIPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDEADYFC	BCMA-9, -26, -35 VL FR3 (aa)
99	GIPERFSASNSGNTATLTISGAQATDEAEYYC	BCMA-10 VL FR3 (aa)
100	GVPDRFSGSKSGTSASLAINGLQSEDEADYYC	BCMA-11 VL FR3 (aa)
101	GIPDRFSGSKSGTSATLDIAGLQTGDEADYYC	BCMA-12 VL FR3 (aa)
102	FGHGTKLEIK	BCMA-1 VL FR4 (aa)

103	FGRGTKLEIK	BCMA-2, -39 VL FR4 (aa)
104	FGGGTKVEIK	BCMA-3, -4, -6, - 30, -46 VL FR4 (aa)
105	FGQGTKVDIK	BCMA-5, -45 VL FR4 (aa)
106	FGPGTKVDIK	BCMA-7 VL FR4 (aa)
107	FGQGTKLEIK	BCMA-8, -44 VL FR4 (aa)
108	FGTGTKLTVL	BCMA-9, -10, -11, -26, -40, -47 VL FR4 (aa)
109	FGGGTKLTVL	BCMA-12, -14, - 15, -16, -17, -18, - 32, -33, -36, -37, - 38, -41, -48, -49, - 50 VL FR4 (aa)
110	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQ APGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSI AYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGLTVTVSS	BCMA-1, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -45, -46 VH Chain (aa)
111	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQA PGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSSDIWGQGTMTVTVSS	BCMA-2 V _H Chain (aa)
112	EVQLVQSGGGLVVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQ APGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDYVDDYWGQGLTVTVSS	BCMA-9 V _H Chain (aa)
113	EVQLVESGGGLVVKPGGSLRLSCAASGFPSDYYMSWIRQA PGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTMTVTVSS	BCMA-10 V _H Chain (aa)
114	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVR RAPGKGLEWVSGISWNSGSGIYADSVKGRFTISRDNKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPDYDPDAFDIWGQGT MVTVSS	BCMA-11 V _H Chain (aa)
115	EVQLVESGGGLVVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQA PGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTMTVTVSS	BCMA-12, -26, -48 V _H Chain (aa)
116	DIVMTQSPDLSVSPGERATISCKSSQSVLSTSNKNKNYLAW YQQKPGQPPRLLLYWASTREAGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYCQQYFSSPYTFGHGKLEIK	BCMA-1 V _L Chain (aa)
117	EIVMTQSPATLSVSPGETATLSCRASQSIKTNLAWYQQKPG QAPRLLIYAASSTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDF AVYYCQQYGSSPTFGRGTKLEIK	BCMA-2 V _L Chain (aa)
118	DIVMTQSPDSLVSLSGERATINCKSSQSVLHSSNNKNYLA WYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYCQQYTTPLTFGGGTKVEIK	BCMA-3, -46 VL Chain (aa)
119	AIRMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDIRNSLAWYQQRPG KAPKLLLSAASRLESQVPSRFSGTTSGAEYALSISLQPEDV ASYFCQQYYSLPLSFGGGGTKVEIK	BCMA-4 V _L Chain (aa)
120	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLA WYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTI	BCMA-5 V _L Chain (aa)

	SSLQAEDVAVYYCQQYYSTPWTFGQGTKVDIK	
121	DIVMTQSPSSLSVSVGERVTITCRASQISISNSLAWYKQRPGEAPKLLIHAASNVEDGVPSRFSGRGSGTVFTLAISNVQPEDFATYYCQQSHMPPTFGGGGTKVEIK	BCMA-6 V _L Chain (aa)
122	VIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGDYLAWFQQRPGKAPKSLIYVASTLQSGVPSRFSGSGSGTHFTLTINSLQPEDFATYYCQQYHSHPWTFGPGTKVDIK	BCMA-7 V _L Chain (aa)
123	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLA WYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYCQQYYSTPYTFGQGTKLEIK	BCMA-8 V _L Chain (aa)
124	SYELTQPPSVSVAPGQTARVTCGANNIGSKSVHWYQQKPGQAPMLVYDDDDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGVEA GDEADYFCHVWDRSRDHVFGTGTKLTVL	BCMA-9 V _L Chain (aa)
125	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGNNIERKNVHWYQQKPGQAPVPVYDDSDRASGIPERFSASNSGNTATLTISGAQATD EAEYYCQAWDSSSTLYVFGTGTKLTVL	BCMA-10 V _L Chain (aa)
126	QLVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIGSNAVNWYQQLP GTAPEVLIYNHQRPSPGVPDRFSGSKSGTSASLAINGLQSE DEADYYCAAWDDSLRGYVFGTGTKLTVL	BCMA-11 V _L Chain (aa)
127	QSALTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSRSNIGNNYVSWYQQLP GTAPKLLIYDNAKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLDIAGLQTG DEADYYCQVWDSSSDHWVFGGGTKLTVL	BCMA-12 V _L Chain (aa)
128	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQ APGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSI AYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTQDYWGQGTTLTVSS GGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLSPGERATISCKSS QSVLSTSNKNYLA WYQQKPGQPPRLLLYWASTREAGVP DRFSGSGSGTDFTLTISSSLQAEDVAVYYCQQYFSSPYTFGH GTKLEIK	BCMA-1 scFv (aa)
129	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQA PGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSSDIWGQGTMTVTVSSGG GSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGETATLSCRASQ SIKTNLA WYQQKPGQAPRLLIYA ASTRATGIPDRFSGSGSG TDFTLTITRLEPEDFAVYYCQQYGSSPTFGRGRTKLEIK	BCMA-2 scFv (aa)
130	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQ APGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSI AYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTQDYWGQGTTLTVSS GGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLVS LGERATINCKS QSVLHSSNNKNYLA WYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGV PDRFSGSGSGTDFTLTISSSLQAEDVAVYYCQQYYTTPFTFG GGTKVEIK	BCMA-3, 46 scFv (aa)
131	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQ APGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSI AYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTQDYWGQGTTLTVSS GGGGSGGGGSGGGGSAIRMTQSPSSLSASLGDRVTITCRA SQDIRNSLAWYQQRPGKAPKLLLSAASRLESGVPSRFSGTT SGAEYALSISLQPEDVASYFCQQYYSLPLSFGGGGTKVEIK	BCMA-4 scFv (aa)
132	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQ APGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSI AYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTQDYWGQGTTLTVSS GGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKS	BCMA-5 scFv (aa)

	SQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGV PDRFSGSGSGTDFTLTISSSLQAEDVAVYYCQQYYSTPWTF GQGTKVDIK	
133	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQ APGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSI AYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPSSLSVSVGERVTITCRA SQSISNSLAWYKQRPGEAPKLLIHAASNVEDGVPSRFSGRG SGTVFTLAINVQPEDFATYYCQQSHMYPPTFGGGTKVEI K	BCMA-6 scFv (aa)
134	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQ APGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSI AYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSGVIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QDIGDYLAWFQQRPGKAPKSLIYVASTLQSGVPSRFSGSGS GTHFTLTINSLQPEDFATYYCQQYHSHPWTFGPGTKVDIK	BCMA-7 scFv (aa)
135	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQ APGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSI AYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKS SQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGV PDRFSGSGSGTDFTLTISSSLQAEDVAVYYCQQYYSTPYTFG QGTKLEIK	BCMA-8 scFv (aa)
136	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQ APGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDYVDDYWGQGLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPPSVSVAPGQTARVTCGA NNIGSKSVHWYQQKPGQAPMLVYDDDDRPSGIPERFSGS NSGNTATLTISGVEAGDEADYFCHVWDRSRDHYVFGTGT KLTVL	BCMA-9 scFv (aa)
137	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFPSDYYMSWIRQA PGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTMTVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNI ERKNVHWYQQKPGQAPVPVYDDSDRASGIPERFSASNS GNTATLTISGAQATDEAEYYCQAWDSSSTLYVFGTGTKLT VL	BCMA-10 scFv (aa)
138	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVR RAPGKGLEWVSGISWNSGSGYADSVKGRFTISRDNKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPDYDPDAFDIWGQGT MVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQLVLTQPPSASGTPGQRV TISCSGSSSNIGSNVNWYQQLPGTAPVLIYNHQRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAINGLQSEDEADYYCAAWDDSLRGY VFGTGTKLTVL	BCMA-11 scFv (aa)
139	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQA PGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTMTVTVSSGG GGSGGGGSGGGGQSALTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSR NIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNAKRPSGIPDRFSGSKS GTSATLDIAGLQTGDEADYYCQVWDSSSDHWVFGGGTKL TVL	BCMA-12 scFv (aa)
140	SYAMH	BCMA-13 CDR-

		H1 (aa) Нумерация по Кабат
141	SYGMH	BCMA-14, -15 CDR-H1 (aa) Нумерация по Кабат
142	SSAMQ	BCMA-16 CDR-H1 (aa) Нумерация по Кабат
143	SYWMS	BCMA-18 CDR-H1 (aa) Нумерация по Кабат
144	SYMH	BCMA-19 CDR-H1 (aa) Нумерация по Кабат
145	VISYDGSNKYYADSVKG	BCMA-13, -14, -15 CDR-H2 (aa) Нумерация по Кабат
146	WIVVGSNTNYAQKFQE	BCMA-16 CDR-H2 (aa) Нумерация по Кабат
147	HINQDGSEKYYVDSVKG	BCMA-18 CDR-H2 (aa) Нумерация по Кабат
148	WINPNSGGTNYAQKFQG	BCMA-19 CDR-H2 (aa) Нумерация по Кабат
149	LPGRDGYPGAFDY	BCMA-13, -14 CDR-H3 (aa)
150	DQYSSSAQRADFDY	BCMA-15 CDR-H3 (aa)
151	APYYDILTGYYL	BCMA-16 CDR-H3 (aa)
152	EADSSADY	BCMA-17, -33 CDR-H3 (aa)
153	WLAVTN	BCMA-18 CDR-H3 (aa)
154	DGGDV	BCMA-19 CDR-H3 (aa)
155	GGLGITPYFDY	BCMA-20, -27 CDR-H3 (aa)
156	VDGGYTEDY	BCMA-21 CDR-H3 (aa)
157	VDGDYTEDY	BCMA-22, -23, -40 CDR-H3 (aa)
158	GFTFSSY	BCMA-13, -14, -15, -18 CDR-H1 (aa) Нумерация по Чотиа
159	GFTFTSS	BCMA-16 CDR-H1 (aa) Нумерация

		по Чотиа
160	GYTFTSY	BCMA-19 CDR-H1 (aa) Нумерация по Чотиа
161	SYDGSN	BCMA-13, -14, -15 CDR-H2 (aa) Нумерация по Чотиа
162	VVGSGN	BCMA-16 CDR-H2 (aa) Нумерация по Чотиа
163	NQDGSE	BCMA-18 CDR-H2 (aa) Нумерация по Чотиа
164	NPNSGG	BCMA-19 CDR-H2 (aa) Нумерация по Чотиа
165	GFTFSSYAMH	BCMA-13 CDR-H1 (aa) Нумерация по AbM
166	GFTFSSYGMH	BCMA-14, -15 CDR-H1 (aa) Нумерация по AbM
167	GFTFTSSAMQ	BCMA-16 CDR-H1 (aa) Нумерация по AbM
168	GFTFSSYWMS	BCMA-18 CDR-H1 (aa) Нумерация по AbM
169	GYTFTSYYMH	BCMA-19 CDR-H1 (aa) Нумерация по AbM
170	VISYDGSNKY	BCMA-13, -14, -15 CDR-H2 (aa) Нумерация по AbM
171	WIVVGSGNTN	BCMA-16 CDR-H2 (aa) Нумерация по AbM
172	HINQDGSEKY	BCMA-18 CDR-H2 (aa) Нумерация по AbM
173	WINPNSGGTN	BCMA-19 CDR-H2 (aa) Нумерация по AbM
174	GSGSNIGSNDVS	BCMA-13, -14, -15, -16, -18, -21 CDR-L1 (aa)
175	GGNNIGFKGVQ	BCMA-17, -33 CDR-L1 (aa)
176	TGTSSDVG DYN YVA	BCMA-19 CDR-L1

		(aa)
177	SGGKTVN	BCMA-20, -27 CDR-L1 (aa)
178	TGSSSDVGKYNLVS	BCMA-22, -23 CDR-L1 (aa)
179	WNDQRPS	BCMA-13, -14, -15, -16, -18, -21 CDR-L2 (aa)
180	DDSDRPS	BCMA-17, -32, -33 CDR-L2 (aa)
181	EVINRPS	BCMA-19 CDR-L2 (aa)
182	SNDQRPS	BCMA-20, -27 CDR-L2 (aa)
183	DVNRKPS	BCMA-22, -23, -40 CDR-L2 (aa)
184	AAWDDSLGGSWV	BCMA-13 CDR-L3 (aa)
185	AAWDDRLNGFWV	BCMA-14 CDR-L3 (aa)
186	AAWDDSLSGWV	BCMA-15 CDR-L3 (aa)
187	ASWDDSLSGWV	BCMA-16 CDR-L3 (aa)
188	QVWDSASDHWV	BCMA-17, -33 CDR-L3 (aa)
189	AAWDDSLNGWV	BCMA-18 CDR-L3 (aa)
190	ISYSRGSTPYV	BCMA-19 CDR-L3 (aa)
191	GSWDDSLNAWV	BCMA-20, -27 CDR-L3 (aa)
192	AAWDDSLNGYV	BCMA-21 CDR-L3 (aa)
193	CSYGGSRSYV	BCMA-22, -40 CDR-L3 (aa)
194	SSYGGSRSYV	BCMA-23 CDR-L3 (aa)
195	QMQLVQYGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	BCMA-13 VH FR1 (aa)
196	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	BCMA-14 VH FR1 (aa)
197	QVQLLESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS	BCMA-15, -47 VH FR1 (aa)
198	EVQLVQSGPEVKKPGTsvkVSCkASGFTFT	BCMA-16 VH FR1 (aa)
199	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS	BCMA-17, -33, -36, -38, -41 VH FR1 (aa)
200	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	BCMA-18 VH FR1 (aa)

201	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT	BCMA-19 VH FR1 (aa)
202	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFD	BCMA-20 VH FR1 (aa)
203	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFS	BCMA-21 VH FR1 (aa)
204	WVRQAPGKGLEWVA	BCMA-13, -14, -15 VH FR2 (aa)
205	WVRQARGQRLEWIG	BCMA-16 VH FR2 (aa)
206	WIRLAPGKGLEWVS	BCMA-17 VH FR2 (aa)
207	WHRQAPGKGPEWVA	BCMA-18 VH FR2 (aa)
208	WVRQAPGQGLEWVG	BCMA-19 VH FR2 (aa)
209	WVRQAPGKGLEWVS	BCMA-20, -27, -28, -29, -30, -34, -39 VH FR2 (aa)
210	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLKAEDTAVYYCAT	BCMA-13 VH FR3 (aa)
211	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAT	BCMA-14 VH FR3 (aa)
212	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK	BCMA-15 VH FR3 (aa)
213	RVTITRDMSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAA	BCMA-16 VH FR3 (aa)
214	RFTISRDNAESSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	BCMA-18 VH FR3 (aa)
215	RVTMTRDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYCAR	BCMA-19 VH FR3 (aa)
216	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK	BCMA-20, -27 VH FR3 (aa)
217	RGQGTLVTVSS	BCMA-13 VH FR4 (aa)
218	RGPGTLVTVSS	BCMA-14 VH FR4 (aa)
219	WGQGTLVNVSS	BCMA-17, -33 VH FR4 (aa)
220	WGQGTTVTVSS	BCMA-19 VH FR4 (aa)
221	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISC	BCMA-13, -14 VL FR1 (aa)
222	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISC	BCMA-15, -18, -21 VL FR1 (aa)
223	QSALTQPPSASGTPGQRVTISC	BCMA-16 VL FR1 (aa)
224	QPVLTQPPSVSVAPGKTAMITC	BCMA-17, -33 VL FR1 (aa)
225	QAVLTQPASVSGSPGQSITISC	BCMA-19 VL FR1 (aa)

226	QPVLTQPPSASGTPGQRVTISC	BCMA-20, -27 VL FR1 (aa)
227	QSALTQPASVSGSPGQSITISC	BCMA-22, -23, -40 VL FR1 (aa)
228	WYQQIPGTAPKLLIY	BCMA-13, -14, -15, -16, -18, -21 VL FR2 (aa)
229	WYQQKTGQAPVLVVY	BCMA-17, -33 VL FR2 (aa)
230	WYQQHPGKDPKLMIF	BCMA-19 VL FR2 (aa)
231	WFRQVPGTAPQLLIY	BCMA-20, -27 VL FR2 (aa)
232	WYQQPPGKAPKLIY	BCMA-22, -23, -40 VL FR2 (aa)
233	GVPDRFSASKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	BCMA-13 VL FR3 (aa)
234	GVPDRFSGSKSGASASLAISGLQSEDEADYYC	BCMA-14 VL FR3 (aa)
235	GVPDRFSGSKSGTSASLVISGLRSEDEADYYC	BCMA-15 VL FR3 (aa)
236	GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYC	BCMA-16 VL FR3 (aa)
237	GIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYC	BCMA-17, -33 VL FR3 (aa)
238	GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC	BCMA-18 VL FR3 (aa)
239	GVSDRFSGSKSGNTASLDISGLQPEDEADYYC	BCMA-19 VL FR3 (aa)
240	GVPDRFSGSKSGSSASLDISGLQSEDEADYYC	BCMA-20, -27 VL FR3 (aa)
241	GVPDRFSGSKSGISASLAISGLRSEDEADYYC	BCMA-21 VL FR3 (aa)
242	GVSNRFSGSKSGNTATLTISGLQGDDEADYYC	BCMA-22, -23, -40 VL FR3 (aa)
243	FGGGTKVTVL	BCMA-13 VL FR4 (aa)
244	IGTGTKVTVL	BCMA-19 VL FR4 (aa)
245	FGGETKLTVL	BCMA-20, -27 VL FR4 (aa)
246	FGTGTKVTVL	BCMA-21, -22, -23 VL FR4 (aa)
247	QMQLVQYGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLKAEDTAVYYCATLPGRDGYPGA FDYRGQGT LVTVSS	BCMA-13 V _H Chain (aa)
248	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQ APGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATLPGRDGYPGA FDYRGPGLV TVSS	BCMA-14 V _H Chain (aa)

249	QVQLLESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQ APGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKDQYSSSAQRADFDYWGQGT LTVSS	BCMA-15 Chain (aa)	V _H
250	EVQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGFTFTSSAMQWVRQ ARGQRLEWIGWIVVGSNTNYAQKFQERVITRDMSTST AYMELSSLRSEDTAVYYCAAAPYYDILTYLWGGQGLV TVSS	BCMA-16 Chain (aa)	V _H
251	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRL APGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAREADSSADYWGQGLVNVSS	BCMA-17 Chain (aa)	V _H
252	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWHRQ APGKGPEWVAHINQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAESSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARWLAVTNWGGQGLVTVSS	BCMA-18 Chain (aa)	V _H
253	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSIS TAYMELSRRLSDDTAVYYCARDGGDVWGQGTTVTVSS	BCMA-19 Chain (aa)	V _H
254	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQ APGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLRAEDTALYYCAKGGGLGITPYFDYWGQGLV TVSS	BCMA-20 Chain (aa)	V _H
255	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSDYYMSWIRQA PGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKVDGGYTEDYWGQGLVTVSS	BCMA-21 Chain (aa)	V _H
256	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQA PGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKVDGDYTEDYWGQGLVTVSS	BCMA-22, -23, -40 V _H Chain (aa)	
257	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSGSNIGSNDVSWYQQIP GTAPKLLIYWNDQRPSGVPDRFSASKSGTSASLAISGLRSE DEADYYCAAWDDSLGGSWVFGGGTKVTVL	BCMA-13 Chain (aa)	V _L
258	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSGSNIGSNDVSWYQQIP GTAPKLLIYWNDQRPSGVPDRFSGSKSGASASLAISGLQSE DEADYYCAAWDDRLNGFWVFGGGTKLTVL	BCMA-14 Chain (aa)	V _L
259	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSGSNIGSNDVSWYQQIP GTAPKLLIYWNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLVISGLRSE DEADYYCAAWDDSLSGWVFGGGTKLTVL	BCMA-15 Chain (aa)	V _L
260	QSALTQPPSASGTPGQRVTISCSGSGSNIGSNDVSWYQQIP GTAPKLLIYWNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSE DEADYYCASWDDSLSGWVFGGGTKLTVL	BCMA-16 Chain (aa)	V _L
261	QPVLTPPPSVSVAPGKTAMITCGGNNIGFKGVQWYQQKT GQAPVLVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAG DEADYYCQVWDSASDHWVFGGGTKLTVL	BCMA-17, -33 Chain (aa)	V _L
262	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSGSNIGSNDVSWYQQIP GTAPKLLIYWNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSE DEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVL	BCMA-18 Chain (aa)	V _L
263	QAVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGDYNYVAWYQQ HPGKDPKLMIFEVINRPSGVSDRFGSGSKSGNTASLDISGLQP EDEADYYCISYSRGSTPYVIGTGTKVTVL	BCMA-19 Chain (aa)	V _L
264	QPVLTPPPSASGTPGQRVTISCSGGKTVNWFRQVPGTAPQ LLIYSNDQRPSGVPDRFSGSKSGSSASLDISGLQSEDEAYY YCGSWDDSLNAWVFGGETKLTVL	BCMA-20, -27 Chain (aa)	V _L
265	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSGSNIGSNDVSWYQQIP	BCMA-21	V _L

	GTAPKLLIYWNDQRPSGVPDRFSGSKSGISASLAISGLRSE DEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVL	Chain (aa)	
266	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDVGKYNLVSWEYQQP PGKAPKLLIYDVNKRPSGVSNRFSGSKSGNTATLTISGLQG DDEADYYCCSYGGRSYVFGTGTKVTVL	BCMA-22 Chain (aa)	V _L
267	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDVGKYNLVSWEYQQP PGKAPKLLIYDVNKRPSGVSNRFSGSKSGNTATLTISGLQG DDEADYYCCSYGGRSYVFGTGTKVTVL	BCMA-23 Chain (aa)	V _L
268	QMQLVQYGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVR QAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTL TLYLQMNLSKAEDTAVYYCATLPGRDGYPGAFFDYRGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSQAVLTQPPSASGTPGQRVT ISCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDQRPSGVP DRFSASKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLGGSW VFGGGTKVTVL	BCMA-13 (aa)	scFv
269	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQ APGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNLSRAEDTAVYYCATLPGRDGYPGAFFDYRGPGTLV TVSSGGGGSGGGGSQAVLTQPPSASGTPGQRVTIS CSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDQRPSGVPD RFSGSKSGASASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDRLNGFW VFGGGTKLTVL	BCMA-14 (aa)	scFv
270	QVQLLESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQ APGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNLSRAEDTAVYYCAKDQYSSSAQRADFQYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSASGTPGQRVT ISCSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDQRPSGVP DRFSGSKSGTSASLVISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGWV FGGGTKLTVL	BCMA-15 (aa)	scFv
271	EVQLVQSGPEVKKPGTSSVKVSKASGFTFTSSAMQWVRQ ARGQRLEWIGWIVVSGGNTNYAQKFQERVITTRDMSTST AYMELSSLRSEDVAVYYCAAAPYYDILTYGYYLWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSQAVLTQPPSASGTPGQRVTIS CSGSGSNIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCASWDDSLSGWV GGGTKLTVL	BCMA-16 (aa)	scFv
272	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRL APGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLY LQMNLSRAEDTAVYYCAREADSSADYWGQGTLVNVS GGSGGGGGSGGGGSQAVLTQPPSVSVAPGKTAMITCGGN NIGFKGVQWYQQKTGQAPVLVYDSDRPSGIPERFSGSN SGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSASDHWVFGGGTK LTVL	BCMA-17 (aa)	scFv
273	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWHRQ APGKGPEWVAHINQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLY YLQMNLSRAEDTAVYYCARWLAVTNWGQGTLVNVS GGSGGGGGSGGGGSQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSGSN IGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDQRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKL TVL	BCMA-18 (aa)	scFv
274	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHWVR QAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSIS	BCMA-19 (aa)	scFv

	TAYMELSRRLSDDTAVYYCARDGGDVWGQGTTVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSQAVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSS DVGDYNYVAWYQQHPGKDPKLMIFEVINRPSGVSDRFSG SKSGNTASLDISGLQPEDEADYYCISYSRGSSTPYVIGTGK TVL	
275	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQ APKGGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLRAEDTALYYCAKGGGLGITPYFYFDYWGQGLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSQPVLTQPPSASGTPGQRVTISCS GGKTVNWFVRQVPGTAPQLLIYSNDQRPSGVPDRFSGSKSG SSASLDISGLQSEDEAYYYCGSWDDSLNAWVFGGETKLT VL	BCMA-20 (aa) scFv
276	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSDYYMSWIRQA PGKGGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKVDGGYTEDYWGQGLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGTPGQRVTISCSGSGS NIGSNDVSWYQQIPGTAPKLLIYWNDRPSGVPDRFSGSK SGISASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKV TVL	BCMA-21 (aa) scFv
277	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQA PGKGGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKVDGTYTEDYWGQGLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSS DVGKYNLVSWSYQQPPGKAPKLIYDVKRPSGVSNRFSGS KSGNTATLTISGLQGDDEADYYCCSYGGRSYVFGTGTKV TVL	BCMA-22 (aa) scFv
278	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQA PGKGGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKVDGTYTEDYWGQGLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSQSALTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSS DVGKYNLVSWSYQQPPGKAPKLIYDVKRPSGVSNRFSGS KSGNTATLTISGLQGDDEADYYCCSYGGRSYVFGTGTKV TVL	BCMA-23 (aa) scFv
279	VDGDDAFDI	V _H -3 CDR-H3 (aa)
280	DPLSWDSSGKGPR	V _H -4 CDR-H3 (aa)
281	ENYDFWSWRYYYDMDV	V _H -5 CDR-H3 (aa)
282	VDGPPSYDI	V _H -6 CDR-H3 (aa)
283	GDWDDAFDI	V _H -7 CDR-H3 (aa)
284	VDGDYEDY	V _H -9 CDR-H3 (aa)
285	DVPSSGDDAFDI	V _H -10 CDR-H3 (aa)
286	VDGDDVFDI	V _H -11 CDR-H3 (aa)
287	VDGDADFID	V _H -12 CDR-H3 (aa)
288	DYSIN	Reference Antibody 1 V _H CDR-H1 (aa)
289	NFGMN	Reference Antibody 2 V _H CDR-H1 (aa)
290	WINTETREPAYAYDFRG	Reference

		Antibody 1 CDR-H2 (aa)	V _H
291	WINTYTGESYFADDFKG	Reference Antibody 2 CDR-H2 (aa)	V _H
292	DYSYAMDY	Reference Antibody 1 CDR-H3 (aa)	V _H
293	GEIYYGYDGGFAY	Reference Antibody 2 CDR-H3 (aa)	V _H
294	GYTFTDY	Reference Antibody 1 CDR-H1 Нумерация по Чотиа	V _H (aa)
295	GYTFTNF	Reference Antibody 2 CDR-H1 Нумерация по Чотиа	V _H (aa)
296	NTETRE	Reference Antibody 1 CDR-H2 Нумерация по Чотиа	V _H (aa)
297	NTYTGE	Reference Antibody 2 CDR-H2 Нумерация по Чотиа	V _H (aa)
298	GYTFTDYSIN	Reference Antibody 1 CDR-H1 Нумерация по AbM	V _H (aa)
299	GYTFTNFGMN	Reference Antibody 2 CDR-H1 Нумерация по AbM	V _H (aa)
300	WINTETREPA	Reference Antibody 1 CDR-H2 Нумерация по AbM	V _H (aa)
301	WINTYTGESY	Reference Antibody 2 CDR-H2 Нумерация по AbM	V _H (aa)
302	RASESVTILGSHLIH	Reference	

		Antibody 1 VL CDR-L1 (aa)
303	RASQDVNTAVS	Reference Antibody 2 VL CDR-L1 (aa)
304	LASNVQT	Reference Antibody 1 VL CDR-L2 (aa)
305	SASYRYT	Reference Antibody 2 VL CDR-L2 (aa)
306	LQSRTIPRT	Reference Antibody 1 VL CDR-L3 (aa)
307	QQHYSTPWT	Reference Antibody 2 VL CDR-L3 (aa)
308	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFT	Reference Antibody 1 V _H FR1 (aa)
309	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFT	Reference Antibody 2 V _H FR1 (aa)
310	WVKRAPGKGLKWMG	Reference Antibody 1 V _H FR2 (aa)
311	WVKQAPGKGFKWMA	Reference Antibody 2 V _H FR2 (aa)
312	RFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCAL	Reference Antibody 1 V _H FR3 (aa)
313	RFAFSVETSATTAAYLQINNLKTEDTATYFCAR	Reference Antibody 2 V _H FR3 (aa)
314	WGQGTSVTVSS	Reference Antibody 1 V _H FR4 (aa)
315	WGQGLVTVSA	Reference Antibody 2 V _H FR4 (aa)
316	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISC	Reference Antibody 1 V _L FR1 (aa)
317	DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITC	Reference Antibody 2 V _L FR1 (aa)
318	WYQQKPGQPPTLLIQ	Reference Antibody 1 V _L FR2 (aa)
319	WYQQKPGQSPKLLIF	Reference Antibody 2 V _L FR2

		(aa)
320	GVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYC	Reference Antibody 1 V _L FR3 (aa)
321	GVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAEDLAVYYC	Reference Antibody 2 V _L FR3 (aa)
322	FGGGTKLEIK	Reference Antibody 1 V _L FR4 (aa)
323	FGGGTKLDIK	Reference Antibody 2 V _L FR4 (aa)
324	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAP GKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAY LQINNLYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSTVTVSS	Reference Antibody 1 V _H Chain (aa)
325	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQ APGKGFKWMAWINTYTGESYFADDFKGRFAFSVETSATT AYLQINNLYKTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFA YWGQGT LTVSA	Reference Antibody 2 V _H Chain (aa)
326	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIHWYQQ KPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEE DDVAVYYCYLQSRTPRTFGGGTKLEIK	Reference Antibody 1 V _L Chain (aa)
327	DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQK PGQSPKLLIFSASYRYTGV PDRFTGSGSGADFTLTISSVQAE DLAVYYCQQHYSTPWTFGGGKLDIK	Reference Antibody 2 V _L Chain (aa)
328	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIHWYQQ KPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEE DDVAVYYCYLQSRTPRTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGG GSQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKR APGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSAST AYLQINNLYKTEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSTVTVSS	Reference 1 VL- VH scFv (aa)
329	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQ APGKGFKWMAWINTYTGESYFADDFKGRFAFSVETSATT AYLQINNLYKTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFA YWGQGT LTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSHRFMSTSVGDR VSITCRASQDVNTAVSWYQQKPGQSPKLLIFSASYRYTGV PDRFTGSGSGADFTLTISSVQAE DLAVYYCQQHYSTPWTF GGGKLDIK	Reference 2 VH- VL scFv (aa)
330	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACA GCCAGGGCGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGG ATTCACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTGGTTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTA GAAGCAAAGCTTATGGTGGGACAACAGAATACGCCGCG TCTGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCAAGAGATGATTC CAAAAGCATCGCCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAA CCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTGCGGCCTGGAGT GCCCCGACTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAC CGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCT CTGGCGGTGGCGGATCGGATATTGTGATGACCCAGTCT CCAGACTCCCTGTCTGTGTCTCCGGGCGAGAGGGCCAC CATCAGCTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATCCACCTC	BCMA-1 scFv (nt)

	CAACAATAAGA ACTATTTAGCTTGGTATCAGCAGAAAC CAGGACAGCCCCCTAGGCTGCTCCTTTACTGGGCATCTA CCCGGGAGGCCGGGGTCCCTGACCGATTGAGTGGCAGC GGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGGCTGAAGATGTGGCGGTTTATTACTGTCAACAATAT TTCAGTTCTCCGTACACTTTTGGCCACGGGACCAAGCTG GAAATCAAA	
331	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAA GCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTA GTAGTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAA CTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAAGTGGATGGCCCT CCTTCTTCTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACC GTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTGAGGCGGAGGTGGCTC TGGCGGTGGCGGATCGGAAATAGTGATGACGCAGTCTC CAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAACAGCCACC CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTATTAAGACCAACTT GGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATGCTGCATCCACCAGGGCCACTGGCATCC CAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTC ACTCTCACCATCACCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCA GTGTATTACTGTCAGCAATATGGTAGCTCACCCACTTTT GGCCGGGGGACCAAGCTGGAAATCAAA	BCMA-2 scFv (nt)
332	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACA GCCAGGGCGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGG ATTCACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTGGTTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTA GAAGCAAAGCTTATGGTGGGACAACAGAATACGCCGCG TCTGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCAAGAGATGATTC CAAAAGCATCGCCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAA CCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTGCGGCCTGGAGT GCCCCGACTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAC CGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTGAGGCGGAGGTGGCT CTGGCGGTGGCGGATCGGATATTGTGATGACCCAGTCT CCAGACTCCCTGGTTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTACACAGCTC CAACAATAAGAATTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAAC CAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTA CCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGGTTGAGTGGCAGC GGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTGTCAGCAGTAT TATACTACTCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGT GGAAATCAAA	BCMA-3 scFv (nt)
333	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACA GCCAGGGCGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGG ATTCACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTGGTTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTA GAAGCAAAGCTTATGGTGGGACAACAGAATACGCCGCG TCTGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCAAGAGATGATTC	BCMA-4 scFv (nt)

	<p>CAAAAGCATCGCCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAA CCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTGCGGCCTGGAGT GCCCCGACTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAC CGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCT CTGGCGGTGGCGGATCGGCCATCCGGATGACCCAGTCT CCATCCTCCCTGTCCGCGTCTCTGGGGGACAGAGTCACC ATCACTTGCCGGGCGAGTCAGGACATTAGGAATTCTTTG GCCTGGTATCAGCAGAGGCCAGGGAAAGCCCCCTAAACT CCTGCTTTCTGCTGCATCCAGATTGGAAAGTGGGGTCCC TTCTAGGTTTCAGTGGCACTACTTCTGGGGCGGAGTATGC TCTCAGCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTCGCAT CTTATTTCTGTCAGCAGTATTATAGTCTCCCTCTCTCCT CGGCGGAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA</p>	
334	<p>CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACA GCCAGGGCGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGG ATTCACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTGGTTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTA GAAGCAAAGCTTATGGTGGGACAACAGAATACGCCGCG TCTGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCAAGAGATGATTC CAAAAGCATCGCCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAA CCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTGCGGCCTGGAGT GCCCCGACTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAC CGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCT CTGGCGGTGGCGGATCGGACATCGTGATGACCCAGTCT CCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTC CAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAAC CAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTA CCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGC GGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATAT TATAGTACTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGT GGATATCAAA</p>	BCMA-5 scFv (nt)
335	<p>CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACA GCCAGGGCGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGG ATTCACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTGGTTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTA GAAGCAAAGCTTATGGTGGGACAACAGAATACGCCGCG TCTGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCAAGAGATGATTC CAAAAGCATCGCCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAA CCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTGCGGCCTGGAGT GCCCCGACTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAC CGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCT CTGGCGGTGGCGGATCGGATATTGTGATGACCCAGTCT CCATCGTCCCTGTCTGTGTCTGTAGGAGAGAGAGTCACC ATCACTTGTCGGGCGAGTCAGTCTATAAGTAATTCCTTA GCCTGGTATAAACAGAGACCGGGAGAAGCCCCCTAAACT CCTGATACATGCTGCATCCAATGTGGAAGATGGGGTCC CTTCGAGGTTTCAGCGGCAGGGGATCTGGGACAGTTTTC ACTCTCGCCATCAGCAATGTACAGCCTGAAGATTTTCGCA ACTTACTACTGTCAGCAGAGTCACATGTACCCTCCGACT TTCGGCGGGGGGACCAAGGTGGAAATCAAA</p>	BCMA-6 scFv (nt)

336	<p>CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACA GCCAGGGCGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGG ATTCACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTGGTTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTA GAAGCAAAGCTTATGGTGGGACAACAGAATACGCCGCG TCTGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCAAGAGATGATTC CAAAAGCATCGCCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAA CCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTGCGGCCTGGAGT GCCCCGACTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAC CGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCT CTGGCGGTGGCGGATCGGTCATCCAGTTGACCCAGTCTC CCTCCTCACTGTCTGCATCTGTAGGGGACAGAGTCACCA TCACTTGTGCGGGCGAGTCAGGACATTGGCGATTATTTAG CCTGGTTTCAGCAGAGACCAGGGAAAGCCCCTAAGTCC CTGATCTATGTTGCGTCCACTTTGCAGAGTGGGGTCCCA TCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACACTTCAC TCTCACCATCAACAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAAC TTATTACTGCCAACAGTATCATAGTCACCCGTGGACGTT CGGCCAGGGACCAAGGTGGATATCAAA</p>	BCMA-7 scFv (nt)
337	<p>CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACA GCCAGGGCGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGG ATTCACCTTTGGTGATTATGCTATGAGCTGGTTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTA GAAGCAAAGCTTATGGTGGGACAACAGAATACGCCGCG TCTGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCAAGAGATGATTC CAAAAGCATCGCCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAA CCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTGCGGCCTGGAGT GCCCCGACTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAC CGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCT CTGGCGGTGGCGGATCGGATATTGTGATGACCCAGTCT CCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCAC CATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTC CAACAATAAGAATACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAAC CAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTA CCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGC GGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATAT TATAGTACTCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTG GAAATCAAA</p>	BCMA-8 scFv (nt)
338	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAA GCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCATACATTA GTAGTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAA CTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGTGGACGGTGAC TACGTGATGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAC CGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCT CTGGCGGTGGCGGATCGTCCTATGAGCTGACTCAGCCG CCCTCGGTGTCTGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGGT TACCTGTGGGGCAAATAATATTGGAAGCAAAGTGTC</p>	BCMA-9 scFv (nt)

	ACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCCATGCTG GTCGTCTATGATGATGACGACCGGCCCTCCGGGATCCCT GAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCAC CCTGACCATCAGCGGGGTTCGAGGCCGGGGATGAGGCCG ACTACTTCTGTCACGTGTGGGATAGAAGTCGTGATCATT ATGTCTTCGGAACCTGGGACCAAGCTGACCGTCCTA	
339	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAA GCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTA GTAGTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAA CTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGTGGACGGTGAC TACGTGCATGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTAC CGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCT CTGGCGGTGGCGGATCGTCCTATGAGCTGACTCAGCCG CCCTCGGTGTCTGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGGT TACCTGTGGGGCAAATAATATTGGAAGCAAAAGTGTCC ACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCCATGCTG GTCGTCTATGATGATGACGACCGGCCCTCCGGGATCCCT GAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCAC CCTGACCATCAGCGGGGTTCGAGGCCGGGGATGAGGCCG ACTACTTCTGTCACGTGTGGGATAGAAGTCGTGATCATT ATGTCTTCGGAACCTGGGACCAAGCTGACCGTCCTA	BCMA-10 (nt) scFv
340	CAGGTGCAGCTGGTACAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACA GCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTTGATGATTATGCCATGCACTGGGTCCGGCG AGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTA GTTGGAATAGTGGTAGCATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAA CTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCTGAGG ACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCTGGGGCCC GACTACGATCCCGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGG GACAATGGTCACCGTTTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAG GCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGCTTGTG CTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCA GAGGGTCAACATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACAT CGGAAGTAATGCTGTAAACTGGTACCAGCAGCTCCCAG GAACGGCCCCGAAGTCCTCATCTATAATAGTCATCAG CGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAG TCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAATGGGCTCCAG TCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGA TGACAGCCTGAGAGGTTACGTCTTCGGAACCTGGGACCA AGCTCACCGTCCTA	BCMA-11 (nt) scFv
341	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAA GCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTA GTAGTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAA CTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG	BCMA-12 (nt) scFv

	<p>ACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAAGTGGATGGCCCT CCTTCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACC GTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTC TGGCGGTGGCGGATCGCAGTCTGCCCTGACGCAGCCGC CCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCACCATC TCCTGCTCTGGAAGCCGCTCCAACATTGGGAATAATTAT GTATCCTGGTACCAACAGCTCCCAGGAACAGCCCCAA ACTCCTCATTTATGACAATGCTAAGCGACCCTCAGGAAT TCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGC CACCTTGACATCGCCGACTCCAGACTGGGGATGAGG CCGACTATTACTGTCAGGTGTGGGATAGTAGTAGTGATC ATTGGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTCACCGTCCTA</p>	
342	<p>CAGATGCAGCTGGTGCAGTATGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATAT CATATGATGGAAGTAATAAATACTACGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAA CACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAGCTGAGG ACACGGCTGTGTATTACTGTGCTACCCTACCCGGTAGAG ATGGCTACCCCGGAGCCTTTGACTACAGGGGCCAGGGA ACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGG CGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGGCTGTGC TGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCGGGCAG AGGGTCACCATCTCTTGTCTGGAAGCGGCTCCAACATC GGAAGTAATGATGTCTCCTGGTATCAGCAGATCCCAGG AACGGCCCCAACTCCTCATCTACTGGAATGATCAGC GGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGCCTCCAAGT CTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGT CCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGAT GACAGCCTGGGTGGTTCTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGAC CAAGGTCACCGTCCTA</p>	BCMA-13 (nt) scFv
343	<p>GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGG ATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATAT CATATGATGGAAGTAATAAATACTACGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAA CACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGG ACACGGCTGTGTATTACTGTGCTACCCTACCCGGTAGAG ATGGCTACCCCGGAGCCTTTGACTACAGGGGCCCGGGA ACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGG CGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGGCTGTGC TGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCGGGCAG AGGGTCACCATCTCTTGTCTGGAAGCGGCTCCAACATC GGAAGTAATGATGTCTCCTGGTATCAGCAGATCCCAGG AACGGCCCCAACTCCTCATCTACTGGAATGATCAGC GGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGT CTGGCGCCTCAGCCTCTCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGT CTGAGGATGAGGCTGATTATTATTGTGCAGCATGGGAT GACAGGTTGAACGGTTTTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGAC CAAGGTCACCGTCCTA</p>	BCMA-14 (nt) scFv

344	<p>CAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATAT CATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAA CACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGG ACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAGATCAGTATAGC AGTAGCGCACAAAGGGCCGACTTTGACTACTGGGGCCA GGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTT CAGGCGGAGGTGGTTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGTCT GTGCTGACGCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGG GCAGAGGGTCACCATCTTTGTTCTGGAAGCGGCTCCA ACATCGGAAGTAATGATGTCTCCTGGTATCAGCAGATC CCAGGAACGGCCCCAACTCCTCATCTACTGGAATGA TCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGGTTCTCAGGCTC CAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGTCATCAGTGGGCT CCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTACTGTGCAGCAT GGGATGACAGCCTGAGTGGTTGGGTGTTTCGGCGGAGGG ACCAAGCTGACCGTCCTA</p>	BCMA-15 (nt) scFv
345	<p>GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGCCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGACCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTG GATTCACCTTTACTAGCTCTGCTATGCAGTGGGTGCGAC AGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAGGATGGATC GTCGTTGGCAGTGGTAACACAACTACGCACAGAAGTT CCAGGAAAGAGTCACCATTACCAGGGACATGTCCACAA GCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCCGAG GACACGGCCGTGTATTACTGTGCGGCAGCTCCGTATTAC GATATTTTGACTGGTTATTATTTATGGGGCCAGGGAACG CTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTCTGGCGG AGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGTCTGCCCTGA CTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGG GTCACCATCTTTGTTCTGGAAGCGGCTCCAACATCGGA AGTAATGATGTCTCCTGGTATCAGCAGATCCAGGAAC GGCCCCAACTCCTCATCTACTGGAATGATCAGCGGC CCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTG GCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTG AGGATGAGGCTGATTACTGTGCATCATGGGATGAC AGCCTGAGTGGTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCT GACCGTCCTA</p>	BCMA-16 (nt) scFv
346	<p>CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAA GCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCT GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTA GTAGTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAA CTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGCCGATAGT AGCGCTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAACGT CTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTG GCGGTGGCGGATCGCAGCCTGTGCTGACTCAGCCACC TCGGTGTCACTGGCCCCAGGAAAGACGGCCATGATTAC</p>	BCMA-17 (nt) scFv

	CTGTGGGGGAAACAACATTGGATTTAAAGGTGTGCAGT GGTACCAGCAGAAGACAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTC GTCTATGATGATAGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGA GCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCACCCT GACCATCAGCAGGGTTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGATT ATTACTGTCAGGTGTGGGATAGTGCTAGTGATCATTGGG TGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA	
347	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG ATTCACGTTTAGTAGCTATTGGATGAGCTGGCACCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCGGAGTGGGTGGCCACATAA ACCAAGACGGAAGTGAGAAGTACTATGTGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCCATCTCCAGAGACAACGCCGAGAG TTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGGTGGCTGGCGGTT ACTAACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTG GCGGATCGCAGTCTGTGTTGACTCAGCCACCCTCAGCGT CTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTTCG GAAGCGGCTCCAACATCGGAAGTAATGATGTCTCCTGG TATCAGCAGATCCCAGGGACGGCCCCAAACTCCTCAT CTACTGGAATGATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACC GATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGG CCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTAT TACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAATGGTTGGGT GTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA	BCMA-18 (nt) scFv
348	CAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTG GATACACCTTACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGAC AGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATC AACCTAACAGTGGTGGCACAAACTATGCACAGAAGTT TCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCA GCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGAC GACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGTGGGGA CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG GTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGC GGATCGCAGGCTGTGCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCT GGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGA ACCAGCAGTGACGTTGGTGATTATAACTATGTGCGCCTGG TATCAACAACACCCAGGCAAAGACCCCAAACCTCATGAT TTTGAGGTCATTAATCGGCCCTCAGGGGTTTCTGATCG CTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGGA CATCTCTGGGCTCCAGCCTGAGGACGAGGCTGATTATTA CTGCATCTCATATTCACGAGGCAGCACTCCTTATGTCAT CGGAACTGGGACCAAGGTGACCGTCCTA	BCMA-19 (nt) scFv
349	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACA GCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTTGATGATTATGCCATGCACTGGGTCCGGCA AGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTA GTTGGAATAGTGGTAGCATAGGCTATGCGGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAA CTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCTGAGG	BCMA-20 (nt) scFv

	<p>ACACGGCCTTGTATTACTGTGCAAAGGGGGGCCTAGGA ATAACCCCATACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAAC CCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCG GAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGCAGCCTGTGCTG ACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAG GGTCACCATCTCTTGTTCGGGAGGCAAGACTGTAAACT GGTTCCGGCAGGTCCCAGGAACGGCCCCCAACTCCTC ATCTATAGTAATGATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGA CCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCTCCTCAGCCTCCCT GGACATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTTATT ATTACTGTGGATCATGGGATGACAGCCTCAATGCTTGG GTGTTCCGGCGGAGAGACCAAGCTGACCGTCCTA</p>		
350	<p>GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAA GCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTA GTAGTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAA CTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAAGTAGACGGAGGC TACACAGAGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAC CGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCT CTGGCGGTGGCGGATCGCAGTCTGTGCTGACTCAGCCA CCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCAT CTCTTGTCTGGAAGCGGCTCCAACATCGGAAGTAATG ATGTCTCCTGGTATCAGCAGATCCCAGGAACGGCCCC AAACTCCTCATCTACTGGAATGATCAGCGGCCCTCAGG GGTCCCTGACCGGTTCTCAGGCTCCAAGTCTGGCATCTC AGCCTCCCTGGCCATCAGCGGGCTCCGGTCCGAGGATG AGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTG AATGGTTATGTCTTCGGAAGTGGGACCAAGGTCACCGT CCTA</p>	BCMA-21 (nt)	scFv
351	<p>GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAA GCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTA GTAGTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAA CTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAAGTAGACGGAGAC TACACAGAGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAC CGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCT CTGGCGGTGGCGGATCGCAGTCTGCCCTGACTCAGCCT GCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACTATC TCCTGCACTGGAAGCAGCAGTGATGTTGGCAAATATAA TCTTGTCTCCTGGTACCAACAGCCCCAGGCAAAGCCCC CAAGCTCATAATTTATGACGTCAATAAGCGGCCCTCAG GGGTTTCTAATCGTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACA CGGCCACCCTGACAATCTCTGGGCTCCAGGGTGACGAC GAGGCTGATTATTATTGTTGCTCATATGGAGGTAGTAGG TCTTATGTCTTCGGAAGTGGGACCAAGGTCACCGTCCTA</p>	BCMA-22 (nt)	scFv
352	<p>GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAA</p>	BCMA-23	scFv

	GCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTA GTAGTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAA CTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCGTGTATTA CTGTGCGAAAGTAGACGGAGAC TACACAGAGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAC CGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCT CTGGCGGTGGCGGATCGCAGTCTGCCCTGACTCAGCCT GCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACTATC TCCTGCACTGGAAGCAGCAGTGATGTTGGCAAATATAA TCTTGTCTCCTGGTACCAACAGCCCCCAGGCAAAGCCCC CAAGTTCATAATTTATGACGTCAATAAGCGGCCCTCAG GGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACA CGGCCACCCTGACAATCTCTGGGCTCCAGGGTGACGAC GAGGCTGATTATTATTGTAGCTCATATGGAGGTAGTAG GTCTTATGTCTTCGGA ACTGGGACCAAGGTGACCGTCCT A	(nt)
353	X ₁ X ₂ X ₃ MX ₄ X ₁ =D или S; X ₂ =Y или S; X ₃ =A, G, W или Y; X ₄ =H, Q или S	Консенсусная CDR-H1
354	X ₁ IX ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ X ₁₀ X ₁₁ YX ₁₂ X ₁₃ X ₁₄ X ₁₅ X ₁₆ X ₁₇ X ₁ =F, G, H, V, W или Y; X ₂ =N, R, S или V; X ₃ =P, Q, S, V, W или Y; X ₄ =K или отсутствует; X ₅ =A или отсутствует; X ₆ =D, G, N, S или Y; X ₇ =G или S; X ₈ =G или S; X ₉ =E, G, N, T или S; X ₁₀ =I, K или T; X ₁₁ =E, G, N или Y; X ₁₂ =A или V; X ₁₃ =A, D или Q; X ₁₄ =K или S; X ₁₅ =F или V; X ₁₆ =K или Q; X ₁₇ =E или G	Консенсусная CDR-H2
355	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ X ₁₀ X ₁₁ X ₁₂ X ₁₃ X ₁₄ X ₁ =A, D, E, G, L, V или W; X ₂ =A, D, G, L, P, Q или S; X ₃ =A, D, G, L или Y; X ₄ =D, G, P, R, S, V, Y или отсутствует; X ₅ =D, I, P, S, T, Y или отсутствует; X ₆ =A, G, I, S, T, V, Y или отсутствует; X ₇ =A, D, E, F, L, P, S, Y или отсутствует; X ₈ =P, Q, T, Y или отсутствует; X ₉ =D, G, R, Y или отсутствует;	Консенсусная CDR-H3

	X ₁₀ =A, F, Y или отсутствует; X ₁₁ =D, F или отсутствует; X ₁₂ =F или отсутствует; X ₁₃ =D, T или Y; X ₁₄ =I, L, N, V или Y	
356	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ X ₁₀ X ₁₁ X ₁₂ X ₁₃ X ₁₄ X ₁₅ X ₁₆ X ₁₇ X ₁ =G, K, R, S или T; X ₂ =A, G или S; X ₃ =G, N, S или T; X ₄ =G, K, N, Q, R или S; X ₅ =S или отсутствует; X ₆ =D, N, V или отсутствует; X ₇ =L, V или отсутствует; X ₈ =H, S, Y или отсутствует; X ₉ =S, T или отсутствует; X ₁₀ =S или отсутствует; X ₁₁ =D, G, I, N, S или отсутствует; X ₁₂ =D, E, G, K, I, N или отсутствует; X ₁₃ =F, G, K, N, R, S, Y или отсутствует; X ₁₄ =D, K, N, T или отсутствует; X ₁₅ =A, D, G, L, N, S, T или Y; X ₁₆ =L или V; X ₁₇ =A, H, N, Q или S	Консенсусная CDR-L1
357	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₁ =A, D, E, N, S, V или W; X ₂ =A, D, N, S или V; X ₃ =A, D, H, I, N или S; X ₄ =D, K, N, Q, R или T; X ₅ =L, R или V; X ₆ =A, E, P или Q; X ₇ =A, D, S или T	Консенсусная CDR-L2
358	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ X ₁₀ X ₁₁ X ₁₂ X ₁ =A, C, G, H, I, Q или S; X ₂ =A, Q, S или V; X ₃ =S, W или Y; X ₄ =D, F, G, H или Y; X ₅ =D, G, M, R, S или T; X ₆ =A, G, H, L, R, S, T или Y; X ₇ =L, P, R, S или отсутствует; X ₈ =D, G, N, R, S, T или отсутствует; X ₉ =A, G, H, L, P или отсутствует; X ₁₀ =F, S или отсутствует; X ₁₁ =L, P, W или Y; X ₁₂ =S, T или V	Консенсусная CDR-L3
359	GGGGS	4GS линкер (aa)
360	GGGS	3GS линкер (aa)
361	GGGSGGGSGGGGS	(4GS) ₃ линкер (aa)
362	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	Линкер (aa)
363	ESKYGPPCPPCP	Спейсер (IgG4 шарнирная область) (aa)
364	gaatctaagtacggaccgcctgcccccttgcct	Спейсер

		(IgG4шарнирная область) (nt)
365	ESKYGPPCPPCPGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	Спейсер шарнирная область-CH3 (aa)
366	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	Спейсер шарнирная область-CH2-CH3 (aa)
367	MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSSTPPLTCQRY CNASVTNSVKGTNAILWTCLGLSLIISLAVFVLMFLLRKISS EPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDEIILPRGLEYS VEECTCEDCIKSKPKVDSDFPLPAMEEGATILVTTKTNDY CKSLPAALSATEIEKSISAR	Человеческий BCMA; GenBank No. BAB60895.1
368	MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSSTPPLTCQRY CNASVTNSVKGTNAILWTCLGLSLIISLAVFVLMFLLRKIN SEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDEIILPRGLEYS VEECTCEDCIKSKPKVDSDFPLPAMEEGATILVTTKTND YCKSLPAALSATEIEKSISAR	Человеческий BCMA; NCBI No. NP_001183.2
369	MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSSTPPLTCQRY CNARSGLLGMANIDLEKSRTGDEIILPRGLEYSVEECTCED CIKSKPKVDSDFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAA LSATEIEKSISAR	Человеческий BCMA Variant; GenBank No. ABN42510.1
370	MAQQCFHSEYFDSLHACKPCHLRCSNPPATCQPYCDPSV TSSVKGTYTVLWIFLGLTLVLSLALFTISFLLRKMNPEALK DEPQSPGQLDGSALDKADTELTRIRAGDDRIFPRSLEYTV VEECTCEDCVKSKPKGSDHFFPLPAMEEGATILVTTKTGD YGKSSVPTALQSVMGMEKPTHTR	Мышиный BCMA; NCBI No. NP_035738.1
371	MLQMARQCSQNEYFDSLHDCCKPCQLRCSSTPPLTCQRYC NASMTNSVKGMNAILWTCLGLSLIISLAVFVLTFLLRKMSS EPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKGRGTGDEIVLPRGLEYS VEECTCEDCIKNKPKVDSDFPLPAMEEGATILVTTKTND DYCNLSAALSATEIEKSISAR	Сynomolgus BCMA; GenBank No. EHH60172.1
372	GISWNSGSIXYADSVKG	BCMA-28 CDR- H2 (aa) Нумерация по Кабат
373	YISGSGSTIYYADSVKG	BCMA-33 CDR- H2 (aa) Нумерация по Кабат
374	YISSGNTIYYADSVKG	BCMA-41 CDR- H2 Нумерация по Кабат
375	CIPCQLR	Эпитоп человеческого BCMA (остатки 21-27)
376	DLGPPYGDDAFDI	BCMA-24, -28, - 29, -39 CDR-H3 (aa)
377	DLDPDDAFDI	BCMA-30 CDR-

		H3 (aa)
378	VDGDYDDY	BCMA-35 CDR-H3 (aa)
379	SNTPPLTCQR	Эпитоп человеческого BCMA (остатки 30-39)
380	RASQGISNYLA	BCMA-25 CDR-L1 (aa)
381	RSSQSLLSNGYNYLD	BCMA-28 CDR-L1 (aa)
382	TGTSSDVGSYNLVS	BCMA-29 CDR-L1 (aa)
383	RASQPIRSNLA	BCMA-30 CDR-L1 (aa)
384	KSSQSVLNSSNNKNYVA	BCMA-31 CDR-L1 (aa)
385	GGNNIGSKGVH	BCMA-32 CDR-L1 (aa)
386	RASQISISNYLA	BCMA-34 CDR-L1 (aa)
387	GSSTGPV TSAHSPS	BCMA-36 CDR-L1 (aa)
388	GSSTGAVTNGHSPY	BCMA-37, -38 CDR-L1 (aa)
389	RASQGIRYELX	BCMA-39 CDR-L1 (aa)
390	TGSSSDVSKYNLVS	BCMA-40 CDR-L1 (aa)
391	SGSSSNIGGNSVD	BCMA-41 CDR-L1 (aa)
392	RASQGIGNGLA	BCMA-42 CDR-L1 (aa)
393	SVTNSVK	Эпитоп человеческого BCMA (остатки 44-50)
394	KSSQNLLYSSNNKNYLA	BCMA-44 CDR-L1 (aa)
395	RASQGIGRSLA	BCMA-45 CDR-L1 (aa)
396	GGNNIGSKSVH	BCMA-47, -48 CDR-L1 (aa)
397	GGDQIGRKS VH	BCMA-49 CDR-L1 (aa)
398	RASQNIGDWLA	BCMA-51 CDR-L1 (aa)
399	WGSTRES	BCMA-24 CDR-L2 (aa)
400	SASTLQS	BCMA-25 CDR-L2 (aa)

401	LGSNRAS	BCMA-28 CDR-L2 (aa)
402	EVSKRPS	BCMA-29 CDR-L2 (aa)
403	SASTRAT	BCMA-30 CDR-L2 (aa)
404	DASNRAT	BCMA-34 CDR-L2 (aa)
405	ETTNRHS	BCMA-36 CDR-L2 (aa)
406	DTTNRHS	BCMA-37 CDR-L2 (aa)
407	DTNNRHS	BCMA-38 CDR-L2 (aa)
408	AASTLQS	BCMA-39 CDR-L2 (aa)
409	ANDRRPS	BCMA-41 CDR-L2 (aa)
410	CSQNEYF	Эпитоп человеческого BCMA (остатки 8- 14)
411	DASSLRS	BCMA-45 CDR-L2 (aa)
412	YDTRPS	BCMA-47, -48 CDR-L2 (aa)
413	YSDRPS	BCMA-49 CDR-L2 (aa)
414	GASILES	BCMA-51 CDR-L2 (aa)
415	QQYISLPWT	BCMA-24 CDR-L3 (aa)
416	QQSYTSRQT	BCMA-25 CDR-L3 (aa)
417	MQALQTPPWT	BCMA-28 CDR-L3 (aa)
418	CSYAGSSTSRDV	BCMA-29 CDR-L3 (aa)
419	RHYAPLT	BCMA-30 CDR-L3 (aa)
420	QQRSNWPPYT	BCMA-34 CDR-L3 (aa)
421	HLWDRSRDHV	BCMA-26, -35 CDR-L3 (aa)
422	LLSSGDARMV	BCMA-36 CDR-L3 (aa)
423	SLSHAGDRVF	BCMA-37 CDR-L3 (aa)
424	LLSYSDARLA	BCMA-38 CDR-L3 (aa)
425	LQHNSYPLT	BCMA-39 CDR-L3

		(aa)
426	ESWDDALNGHV	BCMA-41 CDR-L3 (aa)
427	QQYVEDALT	BCMA-42 CDR-L3 (aa)
428	LLHACIPCQLR	Эпитоп человеческого BCMA (остатки 17-27)
429	QQYYSSPYT	BCMA-44 CDR-L3 (aa)
430	QQLNGYPWT	BCMA-45 CDR-L3 (aa)
431	QLWDSDSDDFA	BCMA-47 CDR-L3 (aa)
432	QVWDSSTGQYVV	BCMA-49 CDR-L3 (aa)
433	QKYDGAPPWT	BCMA-51 CDR-L3 (aa)
434	EVQLLES GGGLVQPGRSLRLSCVASGFTFD	BCMA-27 VH FR1 (aa)
435	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFG	BCMA-30 VH FR1 (aa)
436	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFG	BCMA-25, -31, - 44, -51 VH FR1 (aa)
437	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS	BCMA-32, -49 VH FR1 (aa)
438	TGQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFD	BCMA-34 VH FR1 (aa)
439	EVQLLES GGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFG	BCMA-42 VH FR1 (aa)
440	tcctatgagetgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcacatgt cttgttctggaaccagctccaacatcggaagtcactctgtaactggtaccagcagctcccag gaacggccccaaaactcctcatctataactaataatcagcggccctcaggggtccctgaccga ttctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgacctccagctctgaggat gaggctgattactgtgcagcatgggatggcagcctgaatggtctggtattcggcggagg gaccaagctgacctcctaggtctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggt ggtggtggatccctcagatggccgaggtcagctggtcagctggagcagaggtgaaa aagccccgggagctctgaagatctctgaaggttctggatacagctttaccagctactgg atcggctgggtgcgccagatccccgggaaaggcctggagtgatggggatcatctatcctg gtgactctgataccagatacagccgctctccaaggccacgtcacatctcagctgacaagt ccatcagcactgcctacctgcagtgagcagcctgaaggcctcggacaccgccatgtatta ctgtgcgcgctactctggtctttcgaactggggtcaaggtactctggtgacctctectca gc	BCMA-52 scFv (nt)
441	RFTISRDNKSSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	BCMA-37 VH FR3 (aa)
442	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNHWYQQL PGTAPKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSE DEADYYCAAWDGSNLGLVFGGKLTVLGSRGGGGSGG GGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYS FTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIYPGSDTRYSPSFQGH	BCMA-52 scFv (aa)

	VTISADKSISTA YLQWSSLKASDTAMYYCARYSGSFDNW GQGTLVTVSS	
443	DSPSPGTTPKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK	BCMA-47 VH FR3 (aa)
444	GGQGMVTVSS	BCMA-28 VH FR4 (aa)
445	WRQGMVTVSS	BCMA-47 VH FR4 (aa)
446	DIQMTQSPAFLSASVGDRVTVTC	BCMA-25 VL FR1 (aa)
447	DIVMTQSPLSLVTPGEPASISC	BCMA-28 VL FR1 (aa)
448	QPVLTPASVSGSPGQSITISC	BCMA-29 VL FR1 (aa)
449	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSC	BCMA-30 VL FR1 (aa)
450	DVVMTQSPDSLAVSLGERATISC	BCMA-31 VL FR1 (aa)
451	QTVVTQPPSVSVAPGQTARITC	BCMA-32 VL FR1 (aa)
452	EIVMTQSPATLSLSPGDRATLSC	BCMA-34 VL FR1 (aa)
453	NFMLTQPPSVSVAPGQTARITC	BCMA-35 VL FR1 (aa)
454	QSVLTQEPSLTVSPGETVTLTC	BCMA-36 VL FR1 (aa)
455	QLVLTQEPSLTVSPGGTVTLTC	BCMA-37 VL FR1 (aa)
456	QAVLTQEPSLTVSPGGTVTLTC	BCMA-38 VL FR1 (aa)
457	DIQXTQSPSSLSASVGDRVTITC	BCMA-39 VL FR1 (aa)
458	QPVLTPPPSVSGTPGQRVTIPC	BCMA-41 VL FR1 (aa)
459	DIQMTQSPSLVSASVGDRVTITC	BCMA-42 VL FR1 (aa)
460	cagtctgacctgacacagcctgccagcgttagtgctagtcctggacagtctatgccatcag ctgtaccggcaccagctctgacgttgctggtatcagcagcaccctggcaaggcccctaag ctgatgatctacgaggacagcaagaggcccagcggcgtgtccaatagattcagcggcagc aagagcggcaacaccgccagcctgacaattagcggactgcaggccgaggacgaggccg attactactgcagcagcaacaccggctccagcacactggtttttggcggaggcaccaagctg acagtctgggatctagaggtggcggaggatctggcggcggaggaagcggaggcggcg gatctcttgaatggctgaagtgcagctggtgcagctctggcggcggagatgaagaaacctgg cgctctctgaagctgagctgcaaggccagcggctacacctcatcgactactactgtactg gatcggcaggcccctggacagggactcgaatctatgggctggatcaacccaatagcgg cggcaccattaccgccagaaattccagggcagagtgaccatgaccagagacaccagcat cagcaccgcctacatggaactgagccggctgagatccgacgacaccgccatgtactactgc gccagatctcagcgcgacggctacatggattattggggccagggaacctggtcaccgtgt ccagc	BCMA-55 scFv (nt)
461	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINC	BCMA-44 VL FR1 (aa)

462	AIRMTQSPSSLSASVGDRVITIC	BCMA-45 VL FR1 (aa)
463	QAVLTQPPSVSVAPGKTATITC	BCMA-47 VL FR1 (aa)
464	QPVLTQPPSVSVAPGKTATITC	BCMA-48 VL FR1 (aa)
465	LPVLTQPPSVSVAPGKTARITC	BCMA-49 VL FR1 (aa)
466	AIQLTQSPSTLSASVGDRVAITC	BCMA-51 VL FR1 (aa)
467	WYQQKPGNAPRLLIY	BCMA-25 VL FR2 (aa)
468	WYLQKPGQSPQLLIY	BCMA-28 VL FR2 (aa)
469	WYQQHPGKAPKLMIIY	BCMA-29 VL FR2 (aa)
470	WYQQKPGQAPKLLIY	BCMA-30 VL FR2 (aa)
471	WYKQKPGQPPKLVIS	BCMA-31 VL FR2 (aa)
472	WYRQRPGQAPEVVIY	BCMA-32 VL FR2 (aa)
473	WFQKKPGQAPTTLIY	BCMA-36 VL FR2 (aa)
474	WFQQKPGQAPRTLIIY	BCMA-37, -38 VL FR2 (aa)
475	WYQQKPGKAPKLLIY	BCMA-39 VL FR2 (aa)
476	WFQEVPGTAPKLLIY	BCMA-41 VL FR2 (aa)
477	WYQQKPGKAPKLLIF	BCMA-42 VL FR2 (aa)
478	QSALTQPASVSASPGQSIASCTGTSSDVGWYQQHPGKAP KLMIIYEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAD YYCSSNTRSTLVFGGGTKLTVLGSRRGGGGSGGGGSGGG GSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGASLKLKLSCKASGYTFIDYY VYWMRQAPGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMT RDTISISTAYMELSRLRSDDTAMYYCARSQRDGYMDYWG QGTLVTVSS	BCMA-55 scFv (aa)
479	WYKQKPGGVPQLLIH	BCMA-45 VL FR2 (aa)
480	WYQRKPGQGPVVVIQ	BCMA-47, -48 VL FR2 (aa)
481	WYQQKPGQAPVLVMS	BCMA-49 VL FR2 (aa)
482	WYQQKPGKAPKLLIF	BCMA-51 VL FR2 (aa)
483	GVPDRFSGSGGTDFTLTISSLQAEDVAIYHC	BCMA-24 VL FR3 (aa)
484	GVPSRFRGTGYGTEFSLTIDSLQPEDFATYYC	BCMA-25 VL FR3 (aa)

485	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	BCMA-28 VL FR3 (aa)
486	GVSNRFSGSKSGNTASPTISGLQAEDEADYYC	BCMA-29 VL FR3 (aa)
487	GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEHEDFAVYYR	BCMA-30 VL FR3 (aa)
488	GVPDRFSGSNSGNTATLTVRGVEAGDEADYYC	BCMA-32 VL FR3 (aa)
489	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC	BCMA-34 VL FR3 (aa)
490	WTPARFSGSLLGGKAALTLGAQPEDEADYYC	BCMA-36 VL FR3 (aa)
491	WTPARFSGSLLGGKAALTLGAQPEDEAEYYC	BCMA-37 VL FR3 (aa)
492	WTPARFSGSLLGGKAALTLGAQPEDEADYFC	BCMA-38 VL FR3 (aa)
493	GVPSRFSGSGSGTDFALTIRSLQPEDFATYYC	BCMA-39 VL FR3 (aa)
494	GVPDRFSGTKSGTSASLAIRGLQSDDDAHYYC	BCMA-41 VL FR3 (aa)
495	GVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDVATYYC	BCMA-42 VL FR3 (aa)
496	GYSFTSYW	BCMA-52 CDR- H1 (aa)
497	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISGVQSEDSATYHC	BCMA-45 VL FR3 (aa)
498	GIPERFSGSKSGDTASLTISGVEAGDEADYYC	BCMA-47 VL FR3 (aa)
499	GIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEGDYYC	BCMA-48 VL FR3 (aa)
500	GIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEAAYYC	BCMA-49 VL FR3 (aa)
501	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVAVYYC	BCMA-51 VL FR3 (aa)
502	FGPGTRLDIK	BCMA-25 VL FR4 (aa)
503	FGXGTKLTVL	BCMA-29 VL FR4 (aa)
504	FGQGTKLDIK	BCMA-31, -34 VL FR4 (aa)
505	FGTGTKLDIK	BCMA-35 VL FR4 (aa)
506	FGGGTKVDIK	BCMA-42 VL FR4 (aa)
507	IYPGSDST	BCMA-52 CDR- H2 (aa)
508	FGQGTKVEIK	BCMA-24, -28, -51 VL FR4 (aa)
509	GFTFGDYAMH	BCMA-30 CDR- H1 (aa) Нумерация по AbM

510	GISWNSGSIX	BCMA-28 CDR-H2 (aa) Нумерация по AbM
511	YISGSGSTIY	BCMA-33 CDR-H2 (aa) Нумерация по AbM
512	YISSSGNTIY	BCMA-41 CDR-H2 Нумерация по AbM
513	ARYSGSFDN	BCMA-52 CDR-H3 (aa)
514	SWNSG	BCMA-28 CDR-H2 (aa) Нумерация по Чотиа
515	SGSGST	BCMA-33 CDR-H2 (aa) Нумерация по Чотиа
516	SSSGNT	BCMA-41 CDR-H2 Нумерация по Чотиа
517	SSNIGSHS	BCMA-52 CDR-L1 (aa)
518	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQ APGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPPYGDDAFDIWGQGT MTVSS	BCMA-24 VH цепь (aa)
519	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQ APGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSI AYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGTMLTVSS	BCMA-25, -31, -44, -51 VH цепь (aa)
520	EVQLLES GGGLVQPGRSLRLSCVASGFTFDDYAMHWVRQ APGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLRAEDTALYYCAKGGGLGITPYFDYWGQGT LVTVSS	BCMA-27 VH цепь (aa)
521	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVR QAPGKGLEWVSGISWNSGSIXYADSVKGRFTISRDNKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPPYGDDAFDIGGQGT MTVSS	BCMA-28 VH цепь (aa)
522	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVR QAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPPYGDDAFDIWGQGT MVTVSS	BCMA-29, -39 VH цепь (aa)
523	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFGDYAMHWVR QAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLDPDDAFDIWGQGT MVTVSS	BCMA-30 VH цепь (aa)
524	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQ APGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGT MVTVSS	BCMA-32, -49 VH цепь (aa)
525	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQ APGKGLEWVSYISGSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAREADSSADYWGQGT LVNVSS	BCMA-33 VH цепь (aa)
526	TGQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQ	BCMA-34 VH

	APGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPDYDPDAFDIWGQGTMTVTVSS	цепь (aa)
527	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDYDDYWGQGTLLTVTVSS	BCMA-35 VH цепь (aa)
528	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDYVDDYWGQGTLLTVTVSS	BCMA-36, 38 VH цепь (aa)
529	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKSSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDYVDDYWGQGTLLTVTVSS	BCMA-37 VH цепь (aa)
530	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGDYVDDYWGQGTLLTVTVSS	BCMA-41 VH цепь (aa)
531	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGTLLTVTVSS	BCMA-42 VH цепь (aa)
532	TNN	BCMA-52 CDR-L2 (aa)
533	QVQLLESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGDSPSPGTTPKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWRQGTMTVTVSS	BCMA-47 VH цепь (aa)
534	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLA WYQQKPGQPPKLLIYWGSTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAIYHCQQYISLPWTFGQGTKVEIK	BCMA-24 VL цепь (aa)
535	DIQMTQSPAFLSASVGDRTVTTCRASQGISNYLAWYQQKPGGNAPRLLIYSASTLQSGVPSRFRGTGYGTEFSLTIDSLQPEDFATYYCQQSYTSRQTFGPGTRLDIK	BCMA-25 VL цепь (aa)
536	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGANNIGSKSVHWYQQKPGQAPMLVYDDDDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDEADYFCHLWDRSRDHVFGTGKLTVL	BCMA-26 VL цепь (aa)
537	DIVMTQSPSLSVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPPWTFGQGTKVEIK	BCMA-28 VL цепь (aa)
538	QPVLTPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNLVSWEYQQHPGKAPKLMIEVSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASPTISGLQA EDEADYYCCSYAGSSTSRDVFVGXGKLTVL	BCMA-29 VL цепь (aa)
539	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQPIRSNLA WYQQKPGQAPKLLIYASSTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEHEDFAVYYRRHYAPLTFGGGKVEIK	BCMA-30 VL цепь (aa)
540	DVVMTQSPDSLAVSLGERATISCKSSQSVLNSSNNKNYVA WYKQKPGQPPKLVISWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPYTFGQGTKLDIK	BCMA-31 VL цепь (aa)
541	QTVVLTQPPSVSVAPGQTARITCGNNIGSKGVHWYRQRPGQAPEVVIYDDSDRPSGVPDRFSGSNSGNTATLTVRGVEAGDEADYYCQVWDSSTDHWVFGGGKLTVL	BCMA-32 VL цепь (aa)
542	EIVMTQSPATLSLSPGDRATLSCRASQSI SNYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRSNWPYPYTFGQGTKLDIK	BCMA-34 VL цепь (aa)
543	NFMLTQPPSVSVAPGQTARITCGANNIGSKSVHWYQQKPGQAPMLVYDDDDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGVEAG	BCMA-35 VL цепь (aa)

	DEADYFCHLWDRSRDHVFGTGKLDIK		
544	QSVLTQEPSLTVSPGETVTLTCGSSTGPVTS AHSPSWFQKK PGQAPRTLIYETTNRHSWTPARFSGSLLGGKAALTLGAQP EDEADYYCLLSSGDARMVFGGGTKLTVL	BCMA-36 цепь (aa)	VL
545	QLVLTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTNGHSPYWFQQ KPGQAPRTLIYDTTNRHSWTPARFSGSLLGGKAALTLGA QPEDEAEYYCSLSHAGDRVFFGGGKLTTLV	BCMA-37 цепь (aa)	VL
546	QAVLTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTNGHSPYWFQQ KPGQAPRTLIYDTTNRHSWTPARFSGSLLGGKAALTLGA QPEDEADYFCLLSYSDARLAFGGGKLTTLV	BCMA-38 цепь (aa)	VL
547	DIQXTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYELXWYQQKPG KAPKLLIYAAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFALTIRSLQPEDF ATYYCLQHNSYPLTFGRGTKLEIK	BCMA-39 цепь (aa)	VL
548	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDVSKYNLVS WYQQP PGKAPKLLIYDVNKRPSGVSNRFSGSKSGNTATLTISGLQG DDEADYYCCSYGGSRSYVFGTGKLTTLV	BCMA-40 цепь (aa)	VL
549	QPVLTPPPSVSGTPGQRVTIPCSGSSSNIGGNSVDWFQEV GTAPKLLIYANDRRPSGVPDRFSGTKSGTSASLAIRGLQSD DDAHYYCESWDDALNGHVFGGGKLTTLV	BCMA-41 цепь (aa)	VL
550	DIQMTQSPSLVSASVGDRVTITCRASQGIGNLAWYQQKP GKAPKLLLFAASRLESGVPSRFSGSRSGTDYTLTISSLQPED VATYYCQQYVEDALTFGGGKVDIK	BCMA-42 цепь (aa)	VL
551	AAWDGSLNGLV	BCMA-52 CDR-L3 (aa)	
552	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQNLLYSSNNKNYLA WYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYCQQYYSSPYTFGQGTKLEIK	BCMA-44 цепь (aa)	VL
553	AIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGRSLAWYKQKPG GVPQLLIHDASSLRSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISGVQSEDS ATYHCQQNLNGYPWTFGQGTKVDIK	BCMA-45 цепь (aa)	VL
554	QAVLTQPPSVSVAPGKTATITCGGNNIGSKSVHWYQRKPG QGPVVVIQYDTRPSGIPERFSGSKSGDTASLTISGVEAGD EADYYCQLWDS DSDFAFGTGKLTTLV	BCMA-47 цепь (aa)	VL
555	QPVLTPPPSVSVAPGKTATITCGGNNIGSKSVHWYQRKPG QGPVVVIQYDTRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGD EGDYCQVWDS SDHWVFGGGKLTTLV	BCMA-48 цепь (aa)	VL
556	LPVLTPPPSVSVAPGKTARITCGGDQIGRKS VHWYQQKPG QAPVLVMSYDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGD EAAYYCQVWDSSTGQYV VFGGGKLTTLV	BCMA-49 цепь (aa)	VL
557	AIQLTQSPSTLSASVGDRVAITCRASQNIGDWLAWYQQKP GKAPKLLIFGASILESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDV AVYYCQKYDGAPPWTFGQGTKVEIK	BCMA-51 цепь (aa)	VL
558	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQ APGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPYGDDAFDIWGQGM VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERAT INCKSSQSVLYSSNNKNYLA WYQQKPGQPPKLLIYWGSTR ESGVPDXFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAIYHCQQYISLP WTFGQGTKVEIK	BCMA-24 scFv последовательнос ть (aa)	
559	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQ APGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSI AYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGLTVTVSS	BCMA-25 scFv последовательнос ть (aa)	

	GGGGSGGGGSGGGGSIDIQMTQSPAFLSASVGDRVTVTCR ASQGISNYLAWYQQKPGNAPRLLIYSASTLQSGVPSRFRG TGYGTEFSLTIDSLQPEDFATYYCQQSYTSRQTFGPGTRLD IK	
560	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSDYYMSWIRQA PGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTMTVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGANNI GSKSVHWYQQKPGQAPMLVYDDDDRPSGIPERFSGSNS GNTATLTISGVEAGDEADYFCHLWDRSRDHYVFGTGTKL TVL	BCMA-26 scFv последовательнос ть (aa)
561	EVQLLES GGGLVQPGRSLRLSCV ASGFTFDDYAMHWVRQ APGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDN AKNSL YLQMNSLRAEDTALYYCAKGGGLGITPYFDYWGQGT LVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSGQPVLTPPPASGTPGQRVTISCS GGKTVNWFRRQVPGTAPQLLIYSNDQRPSGVPDRFSGSKSG SSASLDISGLQSEDEAYYYCGSWDDSLNAWVFGGETKLT VL	BCMA-27 scFv последовательнос ть (aa)
562	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVR QAPGKGLEWVSGISWNSGSIXYADSVKGRFTISRDN AKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPYGGDAFDIGGQGT M VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPLSLSVTPGEPASI SCRSSQSLLSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPP WTFGQGTKVEIK	BCMA-28 scFv последовательнос ть (aa)
563	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLS CAASGFTFDDYAMHWVR QAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDN AKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPYGGDAFDIWGQGT MVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQPVLTPASVSGSPGQSIT ISCTGTSSDVGSYNLVS WYQQHPGKAPKLMIEVSKRPSG VSNRFSGSKSGNTASPTISGLQAEDVAVYYCCSYAGSSTS R DVFGXGTKLTVL	BCMA-29 scFv последовательнос ть (aa)
564	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLS CAASGFTFGDYAMHWVR QAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDN AKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLDPDDAFDIWGQGTMTV VSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSVSPGERATLSC RASQPIRSNLAWYQQKPGQAPKLLIYSASTRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEHEDFAVYYRRHYAPLTFGGGTKVEIK	BCMA-30 scFv последовательнос ть (aa)
565	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQ APGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSI AYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGT LVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSPDSLAVSLGERATISCKS SQSVLNSSNNKNYVAWYKQKPGQPPKLVISWASTRESGV PDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYSTPYTFG QGTKLDIK	BCMA-31 scFv последовательнос ть (aa)
566	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSDYYMSWIRQ APGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTMTVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSGTQVVTQPPSVSVAPGQTARITCGGN NIGSKGVHWYRQRPGQAPEVVIYDDSDRPSGVPDRFSGSN SGNTATLTVRGVEAGDEADYCYQVWDS SSSDHWFVGGGT KLTVL	BCMA-32 scFv последовательнос ть (aa)

567	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQ APGKGLEWVSYISGSGSTIYYADSVKGRFTISRDNANKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAREADSSADYWGQGTLVNVSSG GGGSGGGGSGGGGSSQPVLTPPPSVSVAPGKTAMITCGGN NIGFKGVQWYQQKTGQAPVLVYDDSDRPSGIPERFSGSN SGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSASDHWVFGGGTK LTVL	BCMA-33 scFv последовательность (aa)
568	TGQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQ APGKGLEWVSGISWNSGSGIYADSVKGRFTISRDNANKNSLY YLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPDPDAFDIWGQGTMT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGDRAT LSCRASQISNYLAWYQQKPGQAPRLIYDASNRATGIPAR FSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQQRSNWPPYTFGQG TKLDIK	BCMA-34 scFv последовательность (aa)
569	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQ APGKGLEWVSYISSGSGSTIYYADSVKGRFTISRDNANKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDYDDYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSGNFMLTQPPSVSVAPGQTARITCGAN NIGKSVHWYQQKPGQAPMLVYDDDDRPSGIPERFSGSN SGNTATLTISGVEAGDEADYFCHLWDRSRDHYVFGTGK LDIK	BCMA-35 scFv последовательность (aa)
570	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQ APGKGLEWVSYISSGSGSTIYYADSVKGRFTISRDNANKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDYVDDYWGQGTLVTVSS GGGSGGGGSGGGGSSQSVLTQEPLTVSPGETVTLTCGSS TGPVTSAHSPSWFQKQKPGQAPTTLIYETTNRHSWTPARFS GSLGGAALTLGAQPEDEADYYCLLSSGDARMVFGGG TKLTVL	BCMA-36 scFv последовательность (aa)
571	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQ APGKGLEWVSYISSGSGSTIYYADSVKGRFTISRDNANKSSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDYVDDYWGQGTLVTVSS GGGSGGGGSGGGGSSQLVLTQEPLTVSPGGTVTLTCGSS TGAVTNGHSPYWFQKQKPGQAPRTLIYDTTNRHSWTPARFS GSLGGAALTLGAQPEDEAEYYCSLSHAGDRVFFGGGT KLTVL	BCMA-37 scFv последовательность (aa)
572	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQ APGKGLEWVSYISSGSGSTIYYADSVKGRFTISRDNANKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARVDGDYVDDYWGQGTLVTVSS GGGSGGGGSGGGGSSQAVLTQEPLTVSPGGTVTLTCGSS TGAVTNGHSPYWFQKQKPGQAPRTLIYDTNNRHSWTPARF SGSLGGAALTLGAQPEDEADYFCLLSYDARLAFGGG TKLTVL	BCMA-38 scFv последовательность (aa)
573	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVR QAPGKGLEWVSGISWNSGSGIYADSVKGRFTISRDNANKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGPYPGDDAFDIWGQGT MVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQXTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQGIRYELXWYQQKPGKAPKLLIYAASLQSGVPS RFSGSGSGTDFALTIRSLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGRG TKLEIK	BCMA-39 scFv последовательность (aa)
574	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQA PGKGLEWVSYISSGSGSTIYYADSVKGRFTISRDNANKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKVDGDYTEDYWGQGTLVTVSSG	BCMA-40 scFv последовательность (aa)

	GGGSGGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSS DVKYNLVSQYQPPGKAPKLIYDVNKRPSGVSNRFSGS KSGNTATLTISGLQGDDEADYYCCSYGGRSYVFGTGKLT TVL	
575	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQ APGKGLEWVSYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGDYVDDYWGQGLTVTVSS GGGSGGGGSGGGGSQPVLTPPSVSGTPGQRVTIPCSGSS SNIGGNSVDWFQEVPGTAPKLLIYANDRRPSGVPDRFSGT KSGTSASLAIRGLQSDDDAHYYCESWDDALNGHVFGGGT KLTVL	BCMA-41 scFv последовательность (aa)
576	EVQLLES GGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQ APGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSI AYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGLTVTVSS GGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSLVSASVGDRVTITCRA SQGIGNGLAWYQQKPGKAPKLLFAASRLESGVPSRFSGS RSGTDYTLTISSLQPEDVATYYCQYVEDALTFGGGTKVD IK	BCMA-42 scFv последовательность (aa)
577	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQ MPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGHVTISADKSISTAY LQWSSLKASDTAMY YCARYSGSFDNWGQGLTVTVSS	BCMA-52 VH (aa)
578	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQ APGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSI AYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGLTVTVSS GGGSGGGGSGGGGSDVVM TQSPDSLAVSLGERATINCK SSQNLLYSSNNKNYLA WYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQYYSSPYTF GQGTKLEIK	BCMA-44 scFv последовательность (aa)
579	QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQ APGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSI AYLQMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGLTVTVSS GGGSGGGGSGGGGSAIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SQGIGRSLAWYKQKPGGVPQLLHDASSLRSGVPSRFSGSG SGTEFTLTISGVQSEDSATYHCQQLNGYPWTFGQGTKVDI K	BCMA-45 scFv последовательность (aa)
580	QVQLLES GGGLVVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQA PGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGDSPSPGTTPKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWRQGTMTVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSQAVLTQPPSVSVAPGKTATITCGGNNI GSKSVHWYQRKPGQGPVVVIQYDTRPSGIPERFSGSKSG DTASLTISGVEAGDEADYYCQLWDS DSDDFAFGTGKLT VL	BCMA-47 scFv последовательность (aa)
581	EVQLVES GGGLVVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQA PGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTMTVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSQPVLTPPSVSVAPGKTATITCGGNNI GSKSVHWYQRKPGQGPVVVIQYDTRPSGIPERFSGSNSG NTATLTISRVEAGDEGDYYCQVWDS SDDHWVFGGGTKLT VL	BCMA-48 scFv последовательность (aa)
582	QVQLVES GGGLVVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQ APGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTMTVTVSSG	BCMA-49 scFv последовательность (aa)

	GGGSGGGGSGGGGSLPVLTPPPSVSVAPGKTARITCGGDQ IGRKSVMHWYQQKPGQAPVLMVSYSDRPSGIPERFSGSNS GNTATLTISRVEAGDEAAYYCQVWDSSTGQYVVFGGGK LTVL	
583	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQ APGKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKI AYLQMNLSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGLVTVSS GGGSGGGGSGGGGSAIQLTQSPSTLSASVGDRAITCRA SQNIGDWLAWYQQKPGKAPKLLIFGASILESGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDVAVYYCQKYDGAPPWTFGQGTKVE IK	BCMA-51 scFv последовательность (aa)
584	CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGGGGAGGCTTGGTCAA GCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTA GTAGTAGTGGTAATACCATATACTACGCAGACTCTGTA AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAAAA CTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAAGTGGACGGTGAC TACGTGATGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAC CGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCT CTGGCGGTGGCGGATCGCAGCCTGTGCTGACTCAGCCA CCCTCAGTGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCAT CCCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAGGTAATC TGTAGACTGGTTCCAGGAGGTCCCAGGGACGGCCCCCA AACTCCTCATCTACGCTAATGATCGGCGGCCCTCGGGTG TCCCTGACCGTTCTCTGGCACCAAGTCGGGCACCTCAG CCTCCCTGGCCATCAGGGGGCTCCAGTCTGACGATGAC GCTCATTACTGTGAATCCTGGGACGATGCCCTGAAC GGTCACGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCT A	BCMA-41 scFv последовательность (nt)
585	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAP GKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAY LQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSTVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPSLAMSLGKRATISCRASES VTILGSHLIHWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGS GSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEI K	Эталон 1 VH-VL scFv (aa)
586	DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQK PGQSPKLLIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAE DLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIKGGGGSGGGGSGG GGSQIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYFTNFGMNW VKQAPGKGFKWMWAWINTYTGESYFADDFKGRFAFSVETS ATTAYLQINNLKTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQ GTLVTVSA	Эталон 2 VL-VH scFv (aa)
587	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNHWYQQL PGTAPKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSE DEADYYCAAWDGSNLGLVFGGGTKLTVLG	BCMA-52 VL (aa)
588	GYTFIDYY	BCMA-55 CDR- H1 (aa)
589	INPNSGGT	BCMA-55 CDR- H2 (aa)

590	ARSQRDGYMDY	BCMA-55 CDR-H3 (aa)
591	ISCTGTSSD	BCMA-55 CDR-L1 (aa)
592	EDS	BCMA-55 CDR-L2 (aa)
593	SSNTRSSTLV	BCMA-55 CDR-L3 (aa)
594	EVQLVQSGAEMKKPGASLKLKLSCKASGYTFIDYYVYWMR QAPGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSIS TAYMELSRLRSDDTAMYYCARSQRDGYMDYWGQGTLVTVSS	BCMA-55 VH (aa)
595	QSALTQPASVSASPGQSIASCTGTSSDVGWYQQHPGKAP KLMIYEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAD YYCSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLG	BCMA-55 VL (aa)
596	LEGGGEGRGSLLTCGDVEENPGPR	T2A
597	EGRGSLLTCGDVEENPGP	T2A
598	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A
599	ATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A
600	QCTNYALLKLAGDVESNPGP	E2A
601	VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP	F2A
602	MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPRKVCNGIGIGEFKDSLSINA TNIKHFKNCTSISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDIL KTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGF SLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVIISGNKNLCYANTINWK KLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGP EPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPPREFVENSECIQC HPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAG VMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGC PTNGPKIPSIAATGMV GALLLLLVVALGIGLFM	EGFRt
603	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSISGDLHILPVA FRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDL HAFENLEIIRGRTKQHGFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDG DVIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCK ATGQVCHALCSPEGCWGPPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKC NLLEGEPPREFVENSECIQC HPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAG VMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCP TNGPKIPSIAATGMV GALLLLLVVALGIGLFM	EGFRt
604	GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGGAGGCCTGGTGCA GCCTGGCAGGTCCCTGCGCCTGTCTTGCACCGCCAGCGG CTTACATTTGGCGACTATGCCATGTCCTGGTTCAGGCA GGCACCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGGCTTTATCC GCTCTAAGGCCTACGGCGGCACCACAGAGTATGCCGCC AGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACGACTC TAAGAGCATCGCCTACCTGCAGATGAACTCTCTGAAGA CCGAGGACACAGCCGTGTACTATTGCGCAGCATGGAGC GCCCCAACCGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGAC AGTGAGCTCCGGCGGCGGCGGCTCTGGAGGAGGAGGA AGCGGAGGAGGAGGATCCGACATCCAGATGACACAGTC CCCTGCCTTTCTGTCCGCCTCTGTGGGCGATAGGGTGAC CGTGACATGTCGCGCCTCCCAGGGCATCTCTAACTACCT	BCMA-25 scFv последовательность (nt)

	GGCCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGCAATGCCCCCTCGGC TGCTGATCTACAGCGCCTCCACCCTGCAGAGCGGAGTG CCCTCCCGGTT CAGAGGAACCGGCTATGGCACAGAGTT TTCTCTGACCATCGACAGCCTGCAGCCAGAGGATTTTCGC CACATACTATTGTCAGCAGTCTTACACCAGCCGGCAGA CATTTGGCCCCGGCACAAGACTGGATATCAAG	
605	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGCCTGGTGAA GCCAGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGCGCAGCCTCCG GCTTACCTTTTCTGACTACTATATGAGCTGGATCAGGC AGGCACCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGTCTTACATC AGCTCCTCTGGCAGCACAATCTACTATGCCGACTCCGTG AAGGGCAGGTTACCATCTCTCGCGATAACGCCAAGAA TAGCCTGTATCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGG ATACAGCCGTGTA CTATTGCGCCAAGGTGGACGGCCCC CCTTCCTTTGATATCTGGGGCCAGGGCACAATGGTGACC GTGAGCTCCGGAGGAGGAGGATCCGGCGGAGGAGGCT CTGGCGGGCGGGCTCTAGCTATGTGCTGACCCAGCCA CCATCCGTGTCTGTGGCACCTGGACAGACAGCAAGGAT CACCTGTGGAGCAAACAATATCGGCAGCAAGTCCGTGC ACTGGTACCAGCAGAAGCCTGGCCAGGCCCAATGCTG GTGGTGTATGACGATGACGATCGGCCAGCGGCATCCC TGAGAGATTTTCTGGCAGCAACTCCGGCAATACCGCCA CACTGACCATCTCTGGAGTGGAGGCAGGCGACGAGGCA GATTACTTCTGTACCTGTGGGACCGGAGCAGAGATCA CTACGTGTTCGGCACAGGCACCAAGCTGACCGTGCTG	BCMA-26 scFv последовательнос ть (nt)
606	tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtccatgt ctgttctggaaccagctccaacatcggaagtcactctgtaaactggtagccagcagctcccag gaacggccccaaactcctcatctataactaataatcagcggcctcaggggtcctgaccga ttctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgacctccagtctgaggat gaggctgattactgtgcagcatggatggcagcctgaatggtctggtattcggcggagg gaccaagctgacctcctaggtctagaggtgggtggttagcggcggcggcggctctggt ggtggtggatccctcagatggccgaggtgcagctggtgcagctctggagcagaggtgaaa aagccccgggagctctgaagatcctgtaagggttctggatacagctttaccagctactgg atcggtgggtgcgccagatccccgggaaaggcctggagtgatggggatcatctatcctg gtgactctgatacagatacagcccgtcctccaagggcacgtaccatctcagctgacaagt ccatcagcactgcctacctcagtgagcagcctgaaggcctcgacaccgccatgtatta ctgtgcgcgctactctggttcttcgataactggggtaaggctactctggtgacctctcctca	BCMA-52 scFv последовательнос ть (nt)
607	caatctgcctgactcagcctgcctccgtgtctgcgtcctggacagtcgacgccaatcct gactggaaccagcagtgacgttggtggatcaacagcaccaggcaagccccaaact catgattatgaggacagtaagcgccctcaggggttctaatcgttctctggctccaagtct ggcaacacggcctcctgaccatctctgggctccaggctgaggacgaggctgattactg cagctcaataacaagaagcagcactttggtgttcggcggaggaccaagctgacctccta ggttctagaggtggtggttagcggcggcggcgtctggtggtggtggatcccccgaga tgccgaagtgcagctggtgcagctctggggctgagatgaagaagcctggggcctcactga agctctctgcaaggctctggatacactcagcactactatgtatactggatgcgacaggc ccctggacaagggcttgatccatgggatggatcaaccctaacagtggtggcacaactat gcacagaagtttcaggggcagggtccatgaccaggggacacgtccatcagcacagcctac atggagctgagcaggtgagatctgacgacaccgccatgtattactgtgcgcgctcccagc gtgacggttacatggattactggggtaaggctactctggtgacctctcctca	BCMA-55 scFv последовательнос ть (nt)
608	SNTPLTCQR	BCMA эпитоп
609	CIPCQLR	BCMA эпитоп
610	SVTNSVK	BCMA эпитоп

611	CSQNEYF	BCMA эпитоп
612	LLHACIPCQLR	BCMA эпитоп
613	QNEYF	BCMA эпитоп
614	CIPCQL	BCMA эпитоп
615	CQRYC	BCMA эпитоп
616	MLMAG	BCMA эпитоп
617	QNEYFDSL	BCMA эпитоп
618	YFDSL	BCMA эпитоп
619	QLRCSSNTPPL	BCMA эпитоп
620	YFDSL	BCMA эпитоп

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, где указанное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи (V_H), имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533; и переменную область легкой цепи (V_L), имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557.

2. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1, где указанное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит V_H область, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110, 256 и 519; и V_L область, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 47, 51, 194 и 416.

3. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1, где указанное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит V_H область, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью V_H области SEQ ID NO: 115; и V_L область, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью V_L области SEQ ID NO: 536.

4. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:

V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 110 и 116, соответственно;

V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 111 и 117, соответственно;

V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 110 и 118, соответственно;

V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 110 и 119, соответственно;

V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 110 и 120, соответственно;

V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 110 и 121, соответственно;

V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 110 и 122, соответственно;

V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 524 и 556, соответственно; или

V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 519 и 557, соответственно.

5. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.4, содержащее:

V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 110 и 116, соответственно;

V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 110 и 120, соответственно;

V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 256 и 267, соответственно; или

V_H область и V_L область, содержащие аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 519 и 535, соответственно.

6. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.4, содержащее V_H область и V_L область, содержащие аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 115 и 536 соответственно.

7. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:

вариабельную область тяжелой цепи (V_H), содержащую определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (CDR-H1), CDR-H2 и CDR-H3, где: CDR-H1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 1-3 и 140-144; CDR-H2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 4-6, 145-148 и 372-374; и CDR-H3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 7-11, 149-157, 279-287 и 376-378; и

вариабельную область легкой цепи (V_L), содержащую определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (CDR-L1), CDR-L2 и CDR-L3, где: CDR-L1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 26-36, 174-178, 380-392 и 394-398; CDR-L2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 37-46, 179-183, 399-409 и 411-414; и CDR-L3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 47-58, 184-194, 415-427 и 429-433.

8. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.7, в котором

CDR-H1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 1 и 2; CDR-H2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 4 и 5; и CDR-H3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 7 и 157; и

CDR-L1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 26, 30, 178 и 380; CDR-L2 содержит аминокислотную последовательность,

выбранную из любой из SEQ ID NO: 37, 39, 183 или 400; и CDR-L3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 47, 51, 194 и 416.

9. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.7, в котором

CDR-H1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; CDR-H2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и CDR-H3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; и

CDR-L1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; CDR-L2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; и CDR-L3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 421.

10. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее переменную область тяжелой цепи (V_H) и переменную область легкой цепи (V_L), где:

V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 4 и 7, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 26, 37 и 47, соответственно;

V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 8, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 27, 38 и 48, соответственно;

V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 4 и 7, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 28, 39 и 49, соответственно;

V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 4 и 7, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 29, 40 и 50, соответственно;

V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 4 и 7, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 30, 39 и 51, соответственно;

V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 4 и 7, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 31, 41 и 52, соответственно;

V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 4 и 7, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 32, 42 и 53, соответственно;

V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 10, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 397, 413 и 432, соответственно; или

V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 4 и 7, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 398, 414 и 433, соответственно.

11. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.10, в котором

V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 4 и 7, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 26, 37 и 47, соответственно;

V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 4 и 7, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 30, 39 и 51, соответственно;

V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 157, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 178, 183 и 194, соответственно; или

V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 4 и 7, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 380, 400 и 416, соответственно.

12. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.10, в котором V_H область содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, 5 и 10, соответственно, и V_L область содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 33, 43 и 421, соответственно.

13. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:

определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (CDR-H1), CDR-H2 и CDR-H3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110-115, 247-256, 518-531 и 533; и/или

определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (CDR-L1), CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116-127, 257-267, 534-550 и 552-557.

14. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.13, в котором CDR-H1,

CDR-H2 и CDR-H3, соответственно, содержат аминокислотные последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 110, 256 и 519; и

определяющая комплементарность область 1 легкой цепи (CDR-L1), CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области, выбранной из любой из SEQ ID NO: 116, 120, 267 и 535.

15. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.13, в котором CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, соответственно, содержат аминокислотные последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области SEQ ID NO: 115; и

определяющая комплементарность область 1 легкой цепи (CDR-L1), CDR-L2 и CDR-L3, соответственно, содержащие аминокислотные последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области SEQ ID NO: 536.

16. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее вариабельную область тяжелой цепи (V_H) и вариабельную область легкой цепи (V_L), где:

V_H область представляет собой или содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области SEQ ID NO: 110, и V_L область представляет собой или содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области SEQ ID NO: 116;

V_H область представляет собой или содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области SEQ ID NO: 111, и V_L область представляет собой или содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области SEQ ID NO: 117;

V_H область представляет собой или содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области SEQ ID NO: 110, и V_L область представляет собой или содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области SEQ ID NO: 118;

V_H область представляет собой или содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области SEQ ID NO: 110, и V_L область представляет собой или содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области SEQ ID NO: 119;

V_H область представляет собой или содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области SEQ ID NO: 110, и V_L область представляет собой или содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_L области SEQ ID NO: 120;

V_H область представляет собой или содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, содержащиеся в аминокислотной последовательности V_H области SEQ ID NO: 110, и V_L область представляет собой или содержит CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащиеся в

аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 531 и 550, соответственно;

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 519 и 552, соответственно;

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 110 и 553, соответственно;

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 110 и 118, соответственно;

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 533 и 554, соответственно;

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 115 и 555, соответственно;

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 524 и 556, соответственно; или

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 519 и 557, соответственно.

20. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16 и 17, в котором:

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 110 и 116, соответственно;

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 110 и 120, соответственно;

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 256 и 267, соответственно; или

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 519 и 535, соответственно.

21. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 15, 16 и 18, где:

V_H и V_L области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 115 и 536, соответственно.

22. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-21, где указанное антитело или антигенсвязывающий фрагмент специфически связывается с белком ВСМА.

23. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.22, где белок ВСМА представляет собой человеческий белок ВСМА, мышинный белок ВСМА или белок ВСМА не относящегося к человеку примата.

24. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.22 или п.23, где белок ВСМА представляет собой человеческий белок ВСМА.

25. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-24, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент дополнительно специфически связывается с мышинным ВСМА или ВСМА не относящегося к человеку примата.

26. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.23-25, где указанный человеческий белок ВСМА содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 367 или 368.

27. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-26, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент является человеческим.

28. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-27, где антитело является человеческим антителом.

29. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.27 или п.28, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи (V_H), причем указанная V_H область содержит часть, имеющую по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, кодируемой V-сегментом тяжелой цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии, часть, имеющую по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, кодируемой D-сегментом тяжелой цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии, и/или часть, имеющую по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, кодируемой J-сегментом тяжелой цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии; и/или

антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область легкой цепи (V_L), причем указанная V_L область содержит часть, имеющую по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, кодируемой V-сегментом каппа или лямбда цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии, и/или часть, имеющую по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, кодируемой J-сегментом каппа или лямбда цепи нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии.

30. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.27-29, в котором:

CDR-H1 и/или CDR-H2 содержит последовательность, которая на 100% идентична или отличается не более чем одной аминокислотой от аминокислотной последовательности CDR-H1 и/или CDR-H2, соответственно, в последовательности, кодируемой V-сегментом нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии; и/или

CDR-L1 и/или CDR-L2 содержит последовательность, которая на 100% идентична или отличается не более чем одной аминокислотой от аминокислотной последовательности CDR-L1 и/или CDR-L2, соответственно, в последовательности, кодируемой v-сегментом каппа или лямбда нуклеотидной последовательности человеческой зародышевой линии.

31. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-30, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент является рекомбинантным.

32. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-31, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент является моноклональным.

33. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-32, которое представляет собой антигенсвязывающий фрагмент.

34. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-33, которое представляет собой одноцепочечный фрагмент.

35. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-34, в котором V_H область является амино-концевой по отношению к V_L области.

36. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-34, в котором V_H область является карбокси-концевой по отношению к V_L области.

37. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-36, которое представляет собой фрагмент, содержащий V_H и V_L области антитела, соединенные гибким линкером.

38. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.33, 34 и 37, где этот фрагмент содержит scFv.

39. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.38, где scFv содержит линкер, содержащий аминокислотную последовательность GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 361).

40. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.38 или п.39, где scFv содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 128-139, 268-278, 558-576 и 578-583, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, выбранной из любой из SEQ ID NO: 128-139, 268-278, 558-576 и 578-583.

41. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.38-40, где scFv содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 128, 132, 278 и 502, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, выбранной из любой из SEQ ID NO: 128, 132, 278 и 502.

42. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.38-40, где scFv содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 560 или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 560.

43. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-42, дополнительно содержащее по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина.

44. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.43, в котором часть константной области иммуноглобулина содержит по меньшей мере часть шарнирной области.

45. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.44, в котором часть константной области иммуноглобулина содержит Fc-область.

46. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п.45, в котором Fc-область представляет собой Fc-область человеческого IgG.

47. Одноцепочечный белок клеточной поверхности, содержащий антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-42.

48. Одноцепочечный белок клеточной поверхности, содержащий аминокислотную последовательность scFv, выбранную из любой из SEQ ID NO: 128-139, 268-278, 558-576 и 578-583.

49. Одноцепочечный белок клеточной поверхности по п.48, в котором scFv содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 128, 132, 278 и 502.

50. Одноцепочечный белок клеточной поверхности по п.48, в котором scFv содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 560.

51. Конъюгат, содержащий антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-46 и гетерологичную молекулу или фрагмент.

52. Химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий внеклеточную часть, содержащую антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-46, и внутриклеточную сигнальную область.

53. Химерный антигенный рецептор по п.52, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит scFv, и внутриклеточная сигнальная область содержит внутриклеточный сигнальный домен.

54. Химерный антигенный рецептор по п.53, в котором внутриклеточный сигнальный домен представляет собой или содержит первичный сигнальный домен, сигнальный домен, который способен индуцировать первичный сигнал активации в Т-клетке, сигнальный домен компонента Т-клеточного рецептора (TCR) и/или сигнальный домен, содержащий мотив активации иммунорецептора на основе тирозина (ITAM).

55. Химерный антигенный рецептор по п.54, в котором внутриклеточный сигнальный домен представляет собой или содержит внутриклеточный сигнальный домен цепи CD3, необязательно цепи CD3-дзета (CD3 ζ), или ее сигнальную часть, необязательно человеческой CD3 ζ или ее сигнальную часть.

56. Химерный антигенный рецептор по любому из пп.52-55, дополнительно содержащий трансмембранный домен, расположенный между внеклеточным доменом и внутриклеточной сигнальной областью.

57. Химерный антигенный рецептор по п.56, в котором трансмембранный домен содержит трансмембранную часть CD28, необязательно человеческого CD28.

58. Химерный антигенный рецептор по любому из пп.52-57, в котором

внутриклеточная сигнальная область дополнительно содержит костимулирующий сигнальный домен.

59. Химерный антигенный рецептор по п.58, в котором костимулирующий сигнальный домен содержит внутриклеточный сигнальный домен Т-клеточной костимулирующей молекулы или ее сигнальную часть.

60. Химерный антигенный рецептор по п.58 или п.59, в котором костимулирующий сигнальный домен содержит внутриклеточный сигнальный домен CD28, 4-1BB или ICOS или их сигнальные части.

61. Химерный антигенный рецептор по любому из пп.58-60, в котором костимулирующий сигнальный домен содержит внутриклеточный сигнальный домен 4-1BB, необязательно человеческого 4-1BB.

62. Химерный антигенный рецептор по любому из пп.58-61, в котором костимулирующий сигнальный домен находится между трансмембранным доменом и внутриклеточным сигнальным доменом.

63. Полинуклеотид, кодирующий антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-46, одноцепочечный белок клеточной поверхности по любому из пп.47-50, конъюгат по п.51 или химерный антигенный рецептор по любому из пп.52-62.

64. Полинуклеотид по п.63, дополнительно кодирующий сигнальную последовательность GM-CSF, сигнальную последовательность CD8, сигнальную последовательность каппа Ig или сигнальную последовательность CD33.

65. Вектор, содержащий полинуклеотид по п.63 или п.64.

66. Вектор по п.65, представляющий собой вектор экспрессии.

67. Вектор по п.65 или п.66, представляющий собой вирусный вектор.

68. Вектор по п.67, представляющий собой ретровирусный вектор.

69. Вектор по п.67 или 68, представляющий собой лентивирусный вектор.

70. Вектор по п.69, где лентивирусный вектор получен из HIV-1.

71. Сконструированная клетка, содержащая вектор по любому из пп.65-70.

72. Сконструированная клетка, содержащая рецептор, содержащий антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-46 или конъюгат по п.51; одноцепочечный белок клеточной поверхности по любому из пп.47-50; или химерный антигенный рецептор по любому из пп.52-62.

73. Сконструированная клетка по п.71 или п.72, где сконструированная клетка представляет собой Т-клетку.

74. Композиция, содержащая антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1-46, конъюгат по п.51, одноцепочечный белок клеточной поверхности по любому из пп.47-50, химерный антигенный рецептор по любому из пп.52-62 или сконструированную клетку по любому из пп.71-73.

75. Композиция по п.74, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый наполнитель.

76. Способ лечения, включающий введение композиции по п.74 или п.75 субъекту,

имеющему заболевание или расстройство, связанное с ВСМА.

77. Способ лечения, включающий введение антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1-46, конъюгата по п.51, одноцепочечного белка клеточной поверхности по любому из пп.47-50, химерного антигенного рецептора по любому из пп.52-62 или клетку по любому из пп.71-73 субъекту, имеющему заболевание или расстройство, связанное с ВСМА.

78. Композиция по п.74 или п.75 для применения при лечении заболевания или расстройства, связанного с ВСМА.

79. Применение композиции по п.74 или п.75 для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с ВСМА.

80. Применение композиции по п.74 или п.75 для лечения заболевания или расстройства, связанного с ВСМА.

81. Способ, композиция для применения или применение по любому из пп.76-80, где заболевание или расстройство, связанное с ВСМА, связано с экспрессией ВСМА.

82. Способ, композиция для применения или применение по любому из пп.76-81, где заболевание или расстройство, связанное с ВСМА, представляет собой расстройство, связанное с В-клеткой.

83. Способ, композиция для применения или применение по любому из пп.76-82, где заболевание или расстройство, связанное с ВСМА, представляет собой аутоиммунное заболевание или расстройство.

84. Способ, композиция для применения или применение по п.83, где аутоиммунное заболевание или расстройство представляет собой системную красную волчанку (SLE), волчаночный нефрит, воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, ANCA-ассоциированный васкулит, идиопатическую тромбоцитопению пурпура (ИТР), тромботическую тромбоцитопению пурпура (ТТР), аутоиммунную тромбоцитопению, болезнь Шагаса, болезнь Грейвса, гранулематоз Вегенера, узелковый полиартериит, синдром Шегрена, пузырьчатку обыкновенную, склеродермию, рассеянный склероз, псориаз, нефропатию IgA, полиневропатию IgM, васкулит, сахарный диабет, синдром Рейно, антифосфолипидный синдром, синдром Гудпасчера, болезнь Kawasaki, аутоиммунную гемолитическую анемию, миастению гравис или прогрессирующий гломерулонефрит.

85. Способ, композиция для применения или применение по любому из пп.76-82, где заболевание или расстройство, связанное с ВСМА, представляет собой рак.

86. Способ, композиция для применения или применение по п.85, где рак представляет собой рак, экспрессирующий ВСМА.

87. Способ, композиция для применения или применение по п.85 или п.86, где рак представляет собой В-клеточное злокачественную опухоль.

88. Способ, композиция для применения или применение по любому из пп.85-87, где рак представляет собой лимфому, лейкоз или злокачественную опухоль из плазматических клеток.

89. Способ, композиция для применения или применение по п.88, где лимфома представляет собой лимфому Беркитта, неходжкинскую лимфому (NHL), лимфому Ходжкина, макроглобулинемию Вальденстрема, фолликулярную лимфому, мелкоклеточную лимфому с нерасщепленными ядрами, лимфому лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), лимфому из клеток маргинальной зоны, лимфому селезенки, нодальную лимфому из моноцитoidных В-клеток, иммунобластную лимфому, крупноклеточную лимфому, диффузную лимфому из смешанных клеток, В-клеточную лимфангиому легких, лимфому из малых лимфоцитов, первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, лимфоплазмocитарную лимфому (LPL) или лимфому из клеток мантийной зоны (MCL).

90. Способ, композиция для применения или применение по п.88, где лейкоз представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), лейкоз плазматических клеток или острый лимфобластный лейкоз (ALL).

91. Способ, композиция для применения или применение по п.88, где злокачественная опухоль из плазматических клеток представляет собой множественную миелому (MM) или плазмocитому.

По доверенности