

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 899 779**

51 Int. Cl.:

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 14/725 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2015 PCT/US2015/064102**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2016 WO16090312**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2015 E 15865633 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.11.2021 EP 3227339**

54 Título: **Receptores antigénicos quiméricos dirigidos a receptor acoplado a proteína G y usos de los mismos**

30 Prioridad:

05.12.2014 US 201462088286 P

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

14.03.2022

73 Titular/es:

**MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER (50.0%)
1275 York Avenue
New York, NY 10065, US y
EUREKA THERAPEUTICS, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BRENTJENS, RENIER J.;
SMITH, ERIC L.;
LIU, CHENG y
LIU, HONG**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 899 779 T3

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

DESCRIPCIÓN

Receptores antigénicos quiméricos dirigidos a receptor acoplado a proteína G y usos de los mismos

5 INTRODUCCIÓN

La materia objeto desvelada en el presente documento proporciona métodos y composiciones para tratar cáncer. Se refiere a receptores antigénicos quiméricos (CAR) que se dirigen específicamente a un receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, un miembro D del grupo 5 de la familia C de receptores acoplados a proteína G (GPCR5D)), células inmunosensibles que comprenden tales CAR, y métodos de uso de tales células para tratar cáncer (por ejemplo, mieloma múltiple).

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La inmunoterapia basada en células es una terapia con potencial curativo para el tratamiento del cáncer. Los linfocitos T y otras células inmunitarias pueden modificarse para que se dirijan a antígenos tumorales introduciendo material genético que codifica receptores artificiales o sintéticos para antígenos, denominados receptores antigénicos quiméricos (CAR), específicos para antígenos seleccionados. La terapia dirigida de linfocitos T usando los CAR ha mostrado un éxito clínico reciente en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas.

El mieloma múltiple (MM) es la segunda neoplasia maligna hematológica más común⁹. Aproximadamente un 25 % de los pacientes tienen citogenética de alto riesgo, lo que presagia una supervivencia mediana inferior a 2 años^{10,11}. Aunque se han logrado avances recientes, independientemente de la citogenética, la enfermedad todavía se considera incurable fuera del efecto inmunoterapéutico del injerto contra mieloma (GvM) de un trasplante alogénico. Sin embargo, los trasplantes alogénicos están limitados por la inelegibilidad y las altas tasas de morbilidad y mortalidad asociadas al trasplante¹². Similar al efecto de GvM, puede lograrse un efecto de linfocitos T potencialmente curativo con una toxicidad mínima mediante terapia adoptiva de linfocitos T autólogos.

El mieloma puede ser una enfermedad ideal para someter a ensayo la terapia adoptiva de linfocitos T. En primer lugar, como se indicó anteriormente, los trasplantes alogénicos demuestran que el linfocito T puede ser un tratamiento curativo, incluso con quimioterapia mínima o no simultánea, tal como después de trasplantes no mieloablativos o infusiones de linfocitos de donantes posteriores al trasplante. En segundo lugar, la quimioterapia de acondicionamiento, posiblemente mediante el mecanismo de agotamiento de linfocitos T reguladores (Treg), mejora la eficacia de la terapia adoptiva de linfocitos T^{5, 13}, como tal, el periodo inmediato después del trasplante autólogo podría ser un momento óptimo para administrar linfocitos T, y el mieloma es una de las pocas enfermedades donde el trasplante de células madre autólogas es el tratamiento de referencia. En tercer lugar, el fármaco inmunomodulador lenalidomida puede mejorar la terapia basada en CAR, como se ha mostrado en ratones¹⁴, y la lenalidomida se usa comúnmente para tratar MM. En cuarto lugar, la terapia adoptiva de linfocitos T funciona mejor en enfermedades predominantes en médula ósea tal como ALL^{7, 8}, en comparación con tumores sólidos o CLL extramedular⁵, y al igual que ALL, el mieloma es una enfermedad de la médula ósea.

Aunque existen diversas razones para esperar que la terapia adoptiva de linfocitos T pueda funcionar bien en MM, la expansión de la terapia adoptiva de linfocitos T al mieloma también plantea desafíos únicos. A diferencia de otras neoplasias malignas de linfocitos B, la expresión de CD19 se observa solo en un 2 % de pacientes con mieloma¹⁵. Además, a diferencia de CD19, todos los marcadores inmunofenotípicos extracelulares comunes en mieloma (CD138, CD38 y CD56) se coexpresan en otros tipos de células esenciales, y se predice que los CAR para cualquiera de estas dianas podrían conducir a una toxicidad inaceptable "fuera del tumor, en la diana"¹⁷ que puede ser dañino incluso en dianas donde los anticuerpos se toleran bien, como fue el caso con un CAR dirigido a HER2¹⁶. Para abordar estos desafíos, se han identificado dianas extracelulares con MM alto predicho y expresión tisular normal esencial limitada que pueden ser dianas óptimas para terapia adoptiva de linfocitos T de MM. Por consiguiente, existen necesidades de estrategias terapéuticas novedosas para diseñar CAR que se dirijan a antígenos que estén altamente expresados en células de MM y expresión limitada en tejidos normales para tratar el mieloma múltiple, estrategias que pueden inducir una potente erradicación tumoral con toxicidad e inmunogenicidad mínimas. El documento de patente WO2014/191128 desvela un receptor antigénico quimérico monocatenario que comprende al menos un dominio de unión a ligando extracelular, un dominio transmembrana y un dominio de transducción de señales, en donde dicho dominio de unión a ligando extracelular comprende un scFV derivado del anticuerpo monoclonal 4G7 anti-CD19 específico. Una vez transducido al linfocito T, por ejemplo usando transducción retroviral o lentiviral, este CAR contribuye al reconocimiento del antígeno CD19 presente en la superficie de linfocitos B malignos implicados en linfoma o leucemia.

60 SUMARIO DE LA INVENCION

La materia objeto desvelada en el presente documento proporciona en general receptores antigénicos quiméricos (CAR) que se dirigen específicamente a un receptor acoplado a proteína G, células inmunosensibles que comprenden tales CAR, y usos de estos CAR y células inmunosensibles para tratar mieloma múltiple. La materia objeto desvelada en el presente documento proporciona CAR. En un ejemplo no limitante, el CAR comprende un dominio de unión a

antígeno extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular, donde el dominio de unión a antígeno extracelular se une específicamente a un receptor acoplado a proteína G.

5 En un aspecto, se proporciona un receptor antigénico quimérico (CAR), que comprende un dominio de unión a antígeno extracelular que se une a un miembro D del grupo 5 de la familia C de receptores acoplados a proteína G (GPCR5D), un dominio transmembrana y un dominio intracelular, en donde el dominio de unión a antígeno extracelular comprende:

10 (a) una región variable de cadena pesada que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 208, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 209, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 210; y una región variable de cadena ligera que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 211, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 212 y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 213;

15 (b) una región variable de cadena pesada que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 214, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 215, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 216; y una región variable de cadena ligera que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 217, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 218 y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 219;

20 (c) una región variable de cadena pesada que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 220, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 221, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 222; y una región variable de cadena ligera que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 223, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 224 y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 225; o

25 (d) una región variable de cadena pesada que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 226, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 227, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 228; y una región variable de cadena ligera que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 229, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 230 y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 231.

35 En ciertas realizaciones, el receptor acoplado a proteína G es un miembro D del grupo 5 de la familia C de receptores acoplados a proteína G (GPCR5D). En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular se une específicamente a GPCR5D con una afinidad de unión (K_D) de aproximadamente 1×10^{-9} M a aproximadamente 3×10^{-6} M. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un fragmento variable monocatenario (scFv). En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv murino. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv humano. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un Fab, que está opcionalmente reticulado. En ciertas realizaciones, el dominio de unión extracelular es un F(ab)₂. En ciertas realizaciones, cualquiera de las moléculas anteriores puede estar comprendida en una proteína de fusión con una secuencia heteróloga para formar el dominio de unión a antígeno extracelular.

45 Un dominio de unión a antígeno extracelular desvelado en el presente documento puede comprender una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374, y 386.

55 Un dominio de unión a antígeno extracelular desvelado en el presente documento puede comprender una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 303, 315, 327, 339, 351, 363, 375, y 387.

65 Un dominio de unión a antígeno extracelular desvelado en el presente documento puede comprender (a) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un

80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374, y 386; y (b) una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 303, 315, 327, 339, 351, 363, 375, y 387.

Un dominio de unión a antígeno extracelular desvelado en el presente documento puede comprender una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374, y 386, y modificaciones conservativas de la misma.

Un dominio de unión a antígeno extracelular desvelado en el presente documento puede comprender una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 303, 315, 327, 339, 351, 363, 375, y 387, y modificaciones conservativas de la misma.

Un dominio de unión a antígeno extracelular desvelado en el presente documento puede comprender (a) una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374, y 386, y modificaciones conservativas de la misma, y (b) una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 303, 315, 327, 339, 351, 363, 375, y 387, y modificaciones conservativas de la misma.

Un dominio de unión a antígeno extracelular desvelado en el presente documento puede comprender una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen una secuencia seleccionada entre el grupo que consiste en: SEQ ID NOS: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374, y 386. El dominio de unión a antígeno extracelular puede comprender una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen una secuencia seleccionada entre el grupo que consiste en: SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 303, 315, 327, 339, 351, 363, 375, y 387. El dominio de unión a antígeno extracelular puede comprender una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 53. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 57. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 61. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 65. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 69. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 54. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 58. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 62. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 66. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 9. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular desvelado en el presente documento puede comprender (a) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen una secuencia mostrada en SEQ ID NO: 1, y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen una secuencia mostrada en SEQ ID NO: 2; (b) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen una secuencia mostrada en SEQ ID NO: 5, y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen una secuencia mostrada en SEQ ID NO: 6; (c) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen una secuencia mostrada en SEQ ID NO: 9, y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen una secuencia mostrada en SEQ ID NO: 10; (d) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen una secuencia mostrada en SEQ

de unión a antígeno extracelular comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 57; y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 58. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 61; y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 62. En otra realización, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 65; y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 66. En otra realización más, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 69; y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 70.

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende ambas de dichas cadenas pesada y ligera, opcionalmente con una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. Por ejemplo, en ciertas realizaciones no limitantes, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 57 y (ii) una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 58, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 61 y (ii) una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 62, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 53 y (ii) una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 54, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 61 y (ii) una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 62, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 65 y (ii) una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 66, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 69 y (ii) una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 70, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera.

Un dominio de unión a antígeno extracelular desvelado en el presente documento puede comprender (a) una CDR3 de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 126, 132, 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180, 186, 192, 198, 204, 210, 216, 222, 228, 234, 240, 246, 252, 258, 264, 306, 318, 330, 342, 354, 366, 378, y 390; y (b) una CDR3 de región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183, 189, 195, 201, 207, 213, 219, 225, 231, 237, 243, 249, 255, 261, 267, 309, 321, 333, 345, 357, 369, 381, y 393.

La CDR2 de región variable de cadena pesada puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179, 185, 191, 197, 203, 209, 215, 221, 227, 233, 239, 245, 251, 257, 263, 305, 317, 329, 341, 353, 365, 377, y 389, y modificaciones conservativas de la misma; y (b) la CDR2 de región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 128, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182, 188, 194, 200, 206, 212, 218, 224, 230, 236, 242, 248, 254, 260, 266, 308, 320, 332, 344, 356, 368, 380, y 392, y modificaciones conservativas de la misma.

La CDR1 de región variable de cadena pesada puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184, 190, 196, 202, 208, 214, 220, 226, 232, 238, 244, 250, 256, 262, 304, 316, 328, 340, 352, 364, 376, y 388, y modificaciones conservativas de la misma; y (b) la CDR1 de región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181, 187, 193, 199, 205, 211, 217, 223, 229, 235, 241, 247, 253, 259, 265, 307, 319, 331, 343, 355, 367, 379, y 391, y modificaciones conservativas de la misma.

mostrada en SEQ ID NO: 208; una CDR2 de región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 209; una CDR3 de región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 210; una CDR1 de región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 211; una CDR2 de región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 212; y una CDR3 de región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 213. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende: una CDR1 de región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 214; una CDR2 de región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 215; una CDR3 de región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 216; una CDR1 de región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 217; una CDR2 de región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 218; y una CDR3 de región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 219. En otra realización no limitante, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende: una CDR1 de región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 220; una CDR2 de región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 221; una CDR3 de región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 222; una CDR1 de región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 223; una CDR2 de región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 224; y una CDR3 de región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 225. En otra realización no limitante más, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende: una CDR1 de región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 226; una CDR2 de región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 227; una CDR3 de región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 228; una CDR1 de región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 229; una CDR2 de región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 230; y una CDR3 de región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 231. El scFv humano puede comprender una región variable de cadena pesada, una región variable de cadena ligera, un péptido conector entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera, y una etiqueta His y una etiqueta HA. La secuencia de aminoácidos de la etiqueta His y la etiqueta HA puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 275, que se proporciona a continuación:

35 TSGQAGQHSHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 275]

La secuencia nucleotídica que codifica SEQ ID NO: 275 es SEQ ID NO: 276, que se proporciona a continuación:

ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCAT

ACCCGTACGACGTTCCGGACTACGTTCT [SEQ ID NO: 276]

40 Un GPRC5D desvelado en el presente documento puede comprender la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 97. Un dominio de unión a antígeno extracelular desvelado en el presente documento puede unirse a una, dos, tres o cuatro regiones epitópicas seleccionadas entre el grupo que consiste en una región epitópica en la región N-terminal que comprende los aminoácidos 1-27 de SEQ ID NO: 97, una región epitópica en la región ECL1 que comprende los aminoácidos 85-93 de SEQ ID NO: 97, una región epitópica en la región ECL2 que comprende los aminoácidos 145-167 de SEQ ID NO: 97, y una región epitópica en la región ECL3 que comprende los aminoácidos 226-239 de SEQ ID NO: 97. Un dominio de unión a antígeno extracelular desvelado en el presente documento puede unirse a una región epitópica que comprende los aminoácidos 16-23 de SEQ ID NO: 97. Un dominio de unión a antígeno extracelular desvelado en el presente documento puede unirse a una región epitópica que comprende los aminoácidos 15-23 de SEQ ID NO: 97. Un dominio de unión a antígeno extracelular desvelado en el presente documento puede unirse a una región epitópica que comprende los aminoácidos 16-25 de SEQ ID NO: 97. Un dominio de unión a antígeno extracelular desvelado en el presente documento puede unirse a una región epitópica que comprende los aminoácidos 10-17 de SEQ ID NO: 97. Un dominio de unión a antígeno extracelular desvelado en el presente documento puede unirse a una región epitópica que comprende los aminoácidos 5-17 de SEQ ID NO: 97. Un dominio de unión a antígeno extracelular desvelado en el presente documento puede unirse a una región epitópica que comprende los aminoácidos 85-95 de SEQ ID NO: 97. Un dominio de unión a antígeno extracelular desvelado en el presente documento puede unirse a una región epitópica que comprende los aminoácidos 157-164 de SEQ ID NO: 97. Un dominio de unión a antígeno extracelular desvelado en el presente documento puede unirse a una región epitópica que comprende los aminoácidos 157-167 de SEQ ID NO: 97. Un dominio de unión a antígeno extracelular desvelado en el presente documento puede unirse a una región epitópica que comprende los aminoácidos 230-237 de SEQ ID NO: 97. Un dominio de unión a antígeno extracelular desvelado en el presente documento puede unirse a una región epitópica que comprende los aminoácidos 229-237 de SEQ ID NO: 97. Un dominio de unión a antígeno

extracelular desvelado en el presente documento puede unirse a una región epitópica que comprende los aminoácidos 230-243 de SEQ ID NO: 97. Un dominio de unión a antígeno extracelular desvelado en el presente documento puede unirse a una región epitópica que comprende los aminoácidos 227-237 de SEQ ID NO: 97.

5 Un dominio de unión a antígeno extracelular desvelado en el presente documento puede unirse a una, dos, o tres regiones epitópicas seleccionadas entre el grupo que consiste en una región epitópica que comprende los aminoácidos 16-25 de SEQ ID NO: 97, una región epitópica que comprende los aminoácidos 157-164 de SEQ ID NO: 97, y una región epitópica que comprende los aminoácidos 229-237 de SEQ ID NO: 97. Por ejemplo, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la
10 secuencia mostrada en SEQ ID NO: 57 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 58. Por ejemplo, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 208, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 209, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 210, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos
15 que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 211, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 212, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 213.

20 Un dominio de unión a antígeno extracelular desvelado en el presente documento puede unirse a una, dos, o tres regiones epitópicas seleccionadas entre el grupo que consiste en una región epitópica que comprende los aminoácidos 5-17 de SEQ ID NO: 97, una región epitópica que comprende los aminoácidos 85-95 de SEQ ID NO: 97, y una región epitópica que comprende los aminoácidos 157-164 de SEQ ID NO: 97. Por ejemplo, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 61 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la
25 secuencia mostrada en SEQ ID NO: 62. Por ejemplo, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 214, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 215, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 216, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 217, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la
30 secuencia mostrada en SEQ ID NO: 218 y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 219.

35 Un dominio de unión a antígeno extracelular desvelado en el presente documento puede unirse a una o dos regiones epitópicas seleccionadas entre el grupo que consiste en una región epitópica que comprende los aminoácidos 15-23 de SEQ ID NO: 97, y una región epitópica que comprende los aminoácidos 230-243 de SEQ ID NO: 97. Por ejemplo, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 65 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 66. Por ejemplo, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en
40 SEQ ID NO: 220, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 221, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 222, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 223, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 224, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 225.

45 Un dominio de unión a antígeno extracelular desvelado en el presente documento puede unirse a una, dos, o tres regiones epitópicas seleccionadas entre el grupo que consiste en una región epitópica que comprende los aminoácidos 10-17 de SEQ ID NO: 97, una región epitópica que comprende los aminoácidos 157-167 de SEQ ID NO: 97, y una región epitópica que comprende los aminoácidos 227-237 de SEQ ID NO: 97. Por ejemplo, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 69 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 70. Por ejemplo, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una
50 CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 226, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 227, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 228, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 229, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 230, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 231.

60 De acuerdo con la materia objeto desvelada en el presente documento, el dominio de unión a antígeno extracelular se une covalentemente a un dominio transmembrana. El dominio de unión a antígeno extracelular puede comprender un péptido señal que se une covalentemente al extremo 5' terminal del dominio de unión a antígeno extracelular. En ciertas realizaciones, el dominio transmembrana del CAR comprende un polipéptido CD8, un polipéptido CD28, un polipéptido CD3ζ, un polipéptido CD4, un polipéptido 4-1BB, un polipéptido OX40, un polipéptido ICOS, un polipéptido CTLA-4, un polipéptido PD-1, un polipéptido LAG-3, un polipéptido 2B4, un polipéptido BTLA, un péptido sintético (no basado en una proteína asociada a la respuesta inmunitaria), o una combinación de los mismos. En ciertas
65

realizaciones, el dominio transmembrana comprende un polipéptido CD8. En ciertas realizaciones, el dominio transmembrana comprende un polipéptido CD28.

De acuerdo con la materia objeto desvelada en el presente documento, el dominio intracelular comprende un polipéptido CD3ζ. En ciertas realizaciones, el dominio intracelular comprende además al menos una región de señalización. En ciertas realizaciones, la al menos una región de señalización comprende un polipéptido CD28, un polipéptido 4-1BB, un polipéptido OX40, un polipéptido ICOS, un polipéptido DAP-10, un polipéptido PD-1, un polipéptido CTLA-4, un polipéptido LAG-3, un polipéptido 2B4, un polipéptido BTLA, un péptido sintético (no basado en una proteína asociada a la respuesta inmunitaria), o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, la región de señalización es una región de señalización coestimuladora. En ciertas realizaciones, la región de señalización coestimuladora comprende un polipéptido CD28, un polipéptido 4-1BB, un polipéptido OX40, un polipéptido ICOS, un polipéptido DAP-10, o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, la al menos una región de señalización coestimuladora comprende un polipéptido CD28. En ciertas realizaciones, la al menos una región de señalización coestimuladora comprende un polipéptido 4-1BB. En ciertas realizaciones, el dominio transmembrana comprende un polipéptido CD28, el dominio intracelular comprende un polipéptido CD3ζ, y el dominio de señalización coestimulador comprende un polipéptido CD28.

El CAR puede expresarse de forma recombinante. El CAR puede expresarse a partir de un vector. El vector puede ser un vector γ-retroviral.

En otro aspecto, la invención proporciona células inmunosensibles que comprenden los CAR descritos anteriormente. En ciertas realizaciones, la célula inmunosensible aislada está transducida con el CAR, por ejemplo, el CAR se expresa constitutivamente en la superficie de la célula inmunosensible. En ciertas realizaciones, la célula inmunosensible aislada está transducida además con al menos un ligando coestimulador de modo que la célula inmunosensible exprese el al menos un ligando coestimulador. En ciertas realizaciones, el al menos un ligando coestimulador se selecciona entre el grupo que consiste en 4-1BBL, CD80, CD86, CD70, OX40L, CD48, TNFRSF14, y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, la célula inmunosensible aislada está transducida además con al menos una citoquina de modo que la célula inmunosensible secrete la al menos una citoquina. En ciertas realizaciones, la al menos una citoquina se selecciona entre el grupo que consiste en IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21, y combinaciones de las mismas. En algunas realizaciones, la célula inmunosensible aislada se selecciona entre el grupo que consiste en un linfocito T, un linfocito citolítico natural (NK), un linfocito T citotóxico (CTL), un linfocito T regulador, una célula madre embrionaria humana, una célula progenitora linfoide, una célula precursora de linfocitos T, y una célula madre pluripotente a partir de la que pueden diferenciarse células linfoides. En ciertas realizaciones, la célula inmunosensible es un linfocito T.

En otro aspecto, la invención proporciona moléculas de ácido nucleico que codifican los CAR desvelados en el presente documento, vectores que comprenden las moléculas de ácido nucleico, y células hospedadoras que expresan tales moléculas de ácido nucleico. En ciertas realizaciones, la molécula de ácido nucleico comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 397. En ciertas realizaciones, la molécula de ácido nucleico comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 398. En ciertas realizaciones, la molécula de ácido nucleico comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 399. En ciertas realizaciones, la molécula de ácido nucleico comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 400. Una molécula de ácido nucleico desvelada en el presente documento puede comprender ácidos nucleicos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 401. Una molécula de ácido nucleico desvelada en el presente documento puede comprender ácidos nucleicos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 402. Una molécula de ácido nucleico desvelada en el presente documento puede comprender ácidos nucleicos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 403. Una molécula de ácido nucleico desvelada en el presente documento puede comprender ácidos nucleicos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 406. Una molécula de ácido nucleico desvelada en el presente documento puede comprender ácidos nucleicos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 407. Una molécula de ácido nucleico desvelada en el presente documento puede comprender ácidos nucleicos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 408. En ciertas realizaciones, el vector es un vector γ-retroviral. En ciertas realizaciones, la célula hospedadora es un linfocito T.

Además, la materia objeto desvelada en el presente documento proporciona métodos de uso de la célula inmunosensible descrita anteriormente para reducir la carga tumoral en un sujeto. Por ejemplo, la materia objeto desvelada en el presente documento proporciona métodos de tratamiento para reducir la carga tumoral en un sujeto, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de la célula inmunosensible desvelada en el presente documento, induciendo de ese modo la muerte celular tumoral en el sujeto. El método puede reducir el número de células tumorales. El método puede reducir el tamaño tumoral. El método puede erradicar el tumor en el sujeto. El sujeto puede ser un ser humano. La célula inmunosensible puede ser un linfocito T. El tumor puede ser mieloma múltiple o Macroglobulinemia de Waldenstrom. El tumor puede ser mieloma múltiple.

Además, la materia objeto desvelada en el presente documento proporciona métodos de uso de la célula inmunosensible descrita anteriormente para aumentar o prolongar la supervivencia de un sujeto que tiene neoplasia. Por ejemplo, la materia objeto desvelada en el presente documento proporciona métodos para aumentar o prolongar la supervivencia de un sujeto que tiene neoplasia, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad

eficaz de la célula inmunosensible desvelada en el presente documento, aumentando o prolongando de ese modo la supervivencia del sujeto. La neoplasia puede ser mieloma múltiple o Macroglobulinemia de Waldenstrom. La neoplasia puede ser mieloma múltiple. El método puede reducir o erradicar la carga tumoral en el sujeto.

5 La materia objeto desvelada en el presente documento también proporciona métodos para producir una célula inmunosensible que se une a un receptor acoplado a proteína G. En un ejemplo no limitante, el método comprende introducir en la célula inmunosensible una secuencia de ácidos nucleicos que codifica un receptor antigénico quimérico (CAR), que comprende un dominio de unión a antígeno extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular, en donde el dominio de unión a antígeno extracelular se une específicamente a un receptor acoplado a proteína G. El receptor acoplado a proteína G puede ser un miembro D del grupo 5 de la familia C de receptores acoplados a proteína G (GPCR5D). El dominio de unión a antígeno extracelular puede ser un scFv.

15 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de las células inmunosensibles desveladas en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas son para tratar una neoplasia. La neoplasia puede ser mieloma múltiple o Macroglobulinemia de Waldenstrom. La neoplasia puede ser mieloma múltiple.

20 En otro aspecto, la invención proporciona kits para tratar una neoplasia, que comprenden las células inmunosensibles desveladas en el presente documento. En ciertas realizaciones, el kit incluye además instrucciones escritas para usar la célula inmunosensible para tratar una neoplasia. La neoplasia puede ser mieloma múltiple o Macroglobulinemia de Waldenstrom. La neoplasia puede ser mieloma múltiple.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

25 La siguiente descripción detallada, proporcionada a modo de ejemplo, pero que no pretende limitar la invención a realizaciones específicas descritas, puede entenderse en conjunto con los dibujos adjuntos.

La Figura 1 muestra un receptor antigénico quimérico dirigido a un receptor acoplado a proteína G de acuerdo con una realización no limitante de la materia objeto desvelada en el presente documento.

30 La Figura 2 representa la expresión de GPCR5D humano en tejidos normales y líneas de células cancerosas humanas.

Figura 3 representa la expresión del CAR de GPCR5D desvelado en el presente documento en linfocitos T humanos.

35 La Figura 4 representa la actividad de supresión del GPCR5D desvelado en el presente documento para células 3T3 que sobreexpresan GPCR5D.

La Figura 5 representa la actividad de supresión del GPCR5D desvelado en el presente documento para una línea celular de mieloma múltiple humano.

La Figura 6 muestra un receptor antigénico quimérico dirigido a GPCR5D de acuerdo con una realización no limitante de la materia objeto desvelada en el presente documento.

40 La Figura 7 representa una molécula de ácido nucleico que codifica un CAR dirigido a GPCR5D de acuerdo con una realización no limitante de la materia objeto desvelada en el presente documento.

La Figura 8 representa una molécula de ácido nucleico que codifica un CAR dirigido a GPCR5D de acuerdo con una realización no limitante de la materia objeto desvelada en el presente documento.

45 La Figura 9 representa una molécula de ácido nucleico que codifica un CAR dirigido a GPCR5D de acuerdo con una realización no limitante de la materia objeto desvelada en el presente documento.

La Figura 10 representa la citotoxicidad de linfocitos CAR T dirigidos a GPCR5D para líneas celulares de mieloma múltiple.

La Figura 11 representa la inducción de secreción de citoquinas de linfocitos CAR T dirigidos a GPCR5D.

50 La Figura 12 representa la actividad antitumoral de linfocitos CAR T dirigidos a GPCR5D.

Las Figuras 13A y 13B representan la actividad de supresión de linfocitos CAR T dirigidos a GPCR5D. (A) Muestra el porcentaje de la línea tumoral GFP⁺ en el momento 0. (B) Muestra el porcentaje de supresión de la línea tumoral GFP⁺ en el momento 36 horas.

55 La Figura 14 ilustra la tecnología de CLIPS. La reacción de CLIPS se produce entre grupos bromo del armazón de CLIPS y cadenas laterales de tiol de cisteínas. La reacción es rápida y específica en condiciones suaves. Usando esta química elegante, las secuencias de proteína nativa se transforman en constructos de CLIPS con una serie de estructuras. De izquierda a derecha: dos bucles T2 individuales diferentes, bucle doble T3, bucles T2 + T3 conjugados, lámina beta estabilizada, y hélice alfa estabilizada (Timmerman *et al.*, J. Mol. Recognit. 2007; 20: 283-29).

60 La Figura 15 ilustra el cribado de colección de clips combinatoria. La proteína diana (parte izquierda) que contiene un epítipo conformacional discontinuo se convierte en una colección de matriz (parte media). Los péptidos combinatorios se sintetizan en una minitarjeta patentada y se convierten químicamente en constructos de CLIPS definidos espacialmente (parte derecha).

La Figura 16 representa el constructo CLIPSTM de bucle T3.

65 Las Figuras 17A-17D ilustran la tecnología de gráfico cromático. (A) Tabla de péptidos combinados, con dos subsecuencias indicadas como "Bucle 1" y "Bucle 2". (B) Datos de A visualizados como matriz. (C) Indicación con barra de color de la representación del gráfico cromático. (D) Visualización con gráfico cromático de datos de A.

La Figura 18 muestra perfiles de intensidad registrados para ET150-2. Las líneas se dibujan desde el resto de inicio hasta el resto de finalización de un solo péptido en la altura a la que se registra la señal para ese péptido.

La Figura 19 muestra el análisis del gráfico cromático de datos registrados para ET150-5 en condiciones de alta rigurosidad.

5 La Figura 20 muestra perfiles de intensidad registrados para ET150-18.

La Figura 21 muestra perfiles de intensidad registrados para ET150-8.

La Figura 22 representa el dibujo esquemático de GPCR que contiene siete hélices transmembrana (TM) y 3 regiones extracelulares (ECL). Los sitios de unión para cada anticuerpo se representan con flechas coloreadas.

10 La Figura 23 representa el análisis del gráfico de dispersión de todos los datos registrados para cada muestra. En la diagonal se encuentra la distribución de datos estadísticos.

La Figura 24 representa el análisis FACS de anticuerpos anti-GPRC5D.

La Figura 25 representa el análisis FACS de anticuerpos anti-GPRC5D.

La Figura 26 representa una molécula de ácido nucleico que codifica un CAR dirigido a GPRC5D de acuerdo con una realización no limitante de la materia objeto desvelada en el presente documento.

15 La Figura 27 representa una molécula de ácido nucleico que codifica un CAR dirigido a GPRC5D de acuerdo con una realización no limitante de la materia objeto desvelada en el presente documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

20 La materia objeto desvelada en el presente documento proporciona en general receptores antigénicos quiméricos (CAR) dirigidos a un receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, un miembro D del grupo 5 de la familia C de receptores acoplados a proteína G (GPCR5D)). En un ejemplo no limitante, el CAR comprende un dominio de unión a antígeno extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular, donde el dominio de unión a antígeno extracelular se une específicamente a un receptor acoplado a proteína G. La materia objeto desvelada en el presente documento también proporciona células inmunosensibles (por ejemplo, linfocito T, un linfocito citotóxico natural (NK), un linfocito T citotóxico (CTL), un linfocito T regulador, una célula madre embrionaria humana, una célula progenitora linfocítica, una célula precursora de linfocitos T, y una célula madre pluripotente a partir de la que pueden diferenciarse células linfocíticas) que expresan los CAR dirigidos a un receptor acoplado a proteína G, y métodos de uso de tales células inmunosensibles para tratar cáncer, por ejemplo, mieloma múltiple.

30

1. Definiciones

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el significado entendido comúnmente por una persona experta en la materia a la que pertenece la presente invención. Las siguientes referencias proporcionan a alguien con experiencia alguna definición general de muchos de los términos usados en la presente invención: Singleton *et al.*, Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2ª ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5ª Ed., R. Rieger *et al.* (eds.), Springer Verlag (1991); y Hale y Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). Como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados que se les atribuyen a continuación, a menos que se especifique de otro modo.

40 Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" o "alrededor de" significa dentro de un intervalo de errores aceptable para el valor particular tal como lo determina alguien con una experiencia habitual en la materia, que dependerá en parte de cómo se mida o se determine el valor, es decir, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, "aproximadamente" puede significar dentro de 3 o más de 3 desviaciones estándar, según la práctica en la técnica. "Aproximadamente" puede significar alternativamente un intervalo de hasta un 20 %, preferentemente hasta un 10 %, más preferentemente hasta un 5 %, y más preferentemente aún hasta un 1 % de un valor dado. Alternativamente, en particular con respecto a sistemas o procesos biológicos, el término puede significar dentro de un orden de magnitud, preferentemente dentro de 5 veces, y más preferentemente dentro de 2 veces, de un valor.

50 Como se usa en el presente documento, la expresión "población celular" se refiere a un grupo de al menos dos células que expresan fenotipos similares o diferentes. En ejemplos no limitantes, una población celular puede incluir al menos aproximadamente 10, al menos aproximadamente 100, al menos aproximadamente 200, al menos aproximadamente 300, al menos aproximadamente 400, al menos aproximadamente 500, al menos aproximadamente 600, al menos aproximadamente 700, al menos aproximadamente 800, al menos aproximadamente 900, al menos aproximadamente 1000 células que expresan fenotipos similares o diferentes.

60 Como se usa en el presente documento, el término "anticuerpo" significa no solo moléculas de anticuerpo intacto, sino también fragmentos de moléculas de anticuerpo que retienen capacidad de unión a inmunógeno. Tales fragmentos también se conocen bien en la técnica y se emplean regularmente tanto *in vitro* como *in vivo*. Por consiguiente, como se usa en el presente documento, el término "anticuerpo" significa no solo moléculas de inmunoglobulina intacta sino también los fragmentos activos F(ab')₂, y Fab bien conocidos. Los fragmentos F(ab')₂, y Fab que carecen del fragmento Fc de anticuerpo intacto, se eliminan más rápidamente de la circulación, y pueden tener menos unión tisular no específica que un anticuerpo intacto (Wahl *et al.*, J. Nucl. Med. 24: 316-325 (1983)). Los anticuerpos de la divulgación comprenden anticuerpos nativos completos, anticuerpos biespecíficos; anticuerpos quiméricos; Fab, Fab', fragmentos de región V monocatenarios (scFv), polipéptidos de fusión, y anticuerpos no convencionales.

Como se usa en el presente documento, la expresión "fragmento variable monocatenario" o "scFv" es una proteína de fusión de las regiones variables de las cadenas pesada (V_H) y ligera (V_L) de una inmunoglobulina (por ejemplo, de ratón o humana) unida covalentemente para formar un heterodímero $V_H:V_L$. Las cadenas pesada (V_H) y ligera (V_L) se unen directamente o se unen mediante un conector que codifica péptidos (por ejemplo, 10, 15, 20, 25 aminoácidos), que conecta el extremo N-terminal de la V_H con el extremo C-terminal de la V_L , o el extremo C-terminal de la V_H con el extremo N-terminal de la V_L . El conector normalmente es rico en glicina para flexibilidad, así como en serina o treonina para solubilidad. El conector puede unir la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera del dominio de unión a antígeno extracelular. En Shen *et al.*, Anal. Chem. 80(6): 1910-1917 (2008) y en el documento WO 2014/087010 se desvelan ejemplos no limitantes de conectores. En ciertas realizaciones, el conector es un conector G4S.

En un ejemplo no limitante, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 897 como se proporciona a continuación.

GGGGSGGGGSGGGGS [SEQ ID NO: 284]. En ciertas realizaciones, la secuencia de ácidos nucleicos que codifica la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 284 se muestra en SEQ ID NO: 285, que se proporciona a continuación: GGTGGAGGTGGATCAGGTGGAGGTGGATCTGGTGGAGGTGGATCT [SEQ ID NO: 285].

En otro ejemplo no limitante, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98 como se proporciona a continuación.

SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA [SEQ ID NO: 98]

En ciertas realizaciones, la secuencia de ácidos nucleicos que codifica la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98 se muestra en SEQ ID NO: 99, que se proporciona a continuación:

tctagaggtggtggttagcggcgccggcgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc [SEQ ID NO: 99]

A pesar de la retirada de las regiones constantes y la introducción de un conector, las proteínas scFv retienen la especificidad de la inmunoglobulina original. Los anticuerpos de polipéptido Fv monocatenario pueden expresarse a partir de un ácido nucleico que comprende secuencias que codifican V_H - y V_L - como lo describe Huston, *et al.* (Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 85: 5879-5883, 1988). Véanse también los documentos de patente de Estados Unidos n.ºs 5.091.513, 5.132.405 y 4.956.778; y las publicaciones de patente de Estados Unidos n.ºs 20050196754 y 20050196754. Se han descrito scFv antagonistas que tienen actividad inhibitoria (véanse, por ejemplo, Zhao *et al.*, Hybridoma (Larchmt) 2008 27(6): 455-51; Peter *et al.*, J Cachexia Sarcopenia Muscle 12 de agosto de 2012; Shieh *et al.*, J Immunol 2009 183(4): 2277-85; Giomarelli *et al.*, Thromb Haemost 2007 97(6): 955-63; Fife *et al.*, J Clin Invest 2006 116(8): 2252-61; Brocks *et al.* Immunotechnology 1997 3(3): 173-84; Moosmayer *et al.*, Ther Immunol 1995 2(10): 31-40). Se han descrito scFv agonistas que tienen actividad estimuladora (véanse, por ejemplo, Peter *et al.*, J Bio Chem 2003 25278(38): 36740-7; Xie *et al.*, Nat Biotech 1997 15(8): 768-71; Ledbetter *et al.*, Crit Rev Immunol 1997 17(5-6): 427-55; Ho *et al.*, Biochim Biophys Acta 2003 1638(3): 257-66).

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

Como se usa en el presente documento, "F(ab')₂" se refiere a un fragmento de anticuerpo generado por digestión con pepsina de anticuerpos IgG completos, en donde este fragmento tiene dos regiones (divalente) de unión a antígeno (ab'), en donde cada región (ab') comprende dos cadenas de aminoácido separadas, una parte de una cadena H y una cadena ligera (L) unidas por un enlace S-S para unirse a un antígeno y donde las partes restantes de la cadena H están unidas entre sí. Un fragmento "F(ab')₂" puede separarse en dos fragmentos Fab' individuales.

Como se usa en el presente documento, el término "vector" se refiere a cualquier elemento genético, tal como un plásmido, fago, transposón, cósmido, cromosoma, virus, virión, etc., que es capaz de replicación cuando se asocia a los elementos de control apropiados y que puede transferir secuencias génicas en células. Por lo tanto, el término incluye vehículos de expresión y clonación, así como vectores virales y vectores plasmídicos.

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

Como se usa en el presente documento, las "CDR" se definen como las secuencias de aminoácidos de la región

- determinante de complementariedad de un anticuerpo que son las regiones hipervariables de cadenas pesada y ligera de inmunoglobulina. Véase, por ejemplo, Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 4th U. S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987). Generalmente, los anticuerpos comprenden CDR o regiones CDR de tres cadenas pesadas y tres cadenas ligeras en la región variable. Las CDR proporcionan la mayoría de restos de contacto para la unión del anticuerpo al antígeno o epítipo. En ciertas realizaciones, las regiones CDR se delimitan usando el sistema de Kabat (Kabat, E. A, *et al.* (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, quinta edición, U.S. Department of Health and Human Services, documento de publicación del NIH n.º 91-3242).
- Como se usa en el presente documento, el término "afinidad" significa una medida de la fuerza de unión. Sin limitarse por la teoría, la afinidad depende de la proximidad del ajuste estereoquímico entre sitios de combinación de anticuerpos y determinantes de antígeno, del tamaño del área de contacto entre ellos y de la distribución de grupos cargados e hidrófobos. Afinidad también incluye el término "avidez", que se refiere a la fuerza del enlace antígeno-anticuerpo tras la formación de complejos reversibles. En la técnica se conocen métodos para calcular la afinidad de un anticuerpo hacia un antígeno, que comprenden el uso de experimentos de unión para calcular la afinidad. La actividad del anticuerpo en ensayos funcionales (por ejemplo, ensayo de citometría de flujo) también refleja la afinidad del anticuerpo. Los anticuerpos y las afinidades pueden caracterizarse fenotípicamente y compararse usando ensayos funcionales (por ejemplo, ensayo de citometría de flujo).
- Las moléculas de ácido nucleico útiles en los métodos de la divulgación incluyen cualquier molécula de ácido nucleico que codifique un polipéptido desvelado en el presente documento o un fragmento del mismo. No es necesario que tales moléculas de ácido nucleico sean un 100 % idénticas a una secuencia de ácido nucleico endógena, pero exhibirán habitualmente una identidad sustancial. Los polinucleótidos que tienen una "identidad sustancial" con una secuencia endógena son habitualmente capaces de hibridarse con al menos una hebra de una molécula de ácido nucleico bicatenario. Por "hibridar" se entiende un par para formar una molécula bicatenaria entre secuencias polinucleótidas complementarias (por ejemplo, un gen descrito en el presente documento), o partes de las mismas, en diversas condiciones de rigurosidad. (Véanse, por ejemplo Wahl, G. M. y S. L Berger (1987) *Methods Enzymol.* 152: 399; Kimmel, A. R. (1987) *Methods Enzymol.* 152: 507).
- Por ejemplo, la concentración salina rigurosa será normalmente menos de aproximadamente NaCl 750 mM y citrato trisódico 75 mM, preferentemente menos de aproximadamente NaCl 500 mM y citrato trisódico 50 mM, y más preferentemente menos de aproximadamente NaCl 250 mM y citrato trisódico 25 mM. En ausencia de disolvente orgánico, por ejemplo, formamida, puede obtenerse hibridación de baja rigurosidad, mientras que en presencia de al menos aproximadamente formamida al 35 %, y más preferentemente al menos aproximadamente formamida al 50 % puede obtenerse hibridación de alta rigurosidad. Las condiciones de temperatura rigurosas normalmente incluirán temperaturas de al menos aproximadamente 30 °C, más preferentemente de al menos aproximadamente 37 °C, y lo más preferentemente de al menos aproximadamente 42 °C. Los expertos en la materia conocen bien algunos parámetros adicionales variables, tales como el tiempo de hibridación, la concentración de detergente, por ejemplo, dodecilsulfato sódico (SDS), y la inclusión o exclusión de ADN vehículo. Si fuera necesario, combinando estas diversas condiciones se producen diversos niveles de rigurosidad. En una realización preferente, la hibridación se producirá a 30 °C en NaCl 750 mM, citrato trisódico 75 mM, y SDS al 1 %. En una realización más preferente, la hibridación se producirá a 37 °C en NaCl 500 mM, citrato trisódico 50 mM, SDS al 1 %, formamida al 35 %, y 100 mg/ml de esperma de salmón desnaturalizado (ADNss). En una realización aún más preferente, la hibridación se producirá a 42 °C en NaCl 250 mM, citrato trisódico 25 mM, SDS al 1 %, formamida al 50 %, y 200 mg/ml de ADNss. Las variaciones útiles en estas condiciones serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia.
- Para la mayoría de las aplicaciones, la rigurosidad de las etapas de lavado que siguen a la hibridación también variarán. Las condiciones de rigurosidad de lavado pueden definirse por la concentración salina y por la temperatura. Como anteriormente, la rigurosidad del lavado puede aumentar disminuyendo la concentración salina o aumentando la temperatura. Por ejemplo, la concentración salina rigurosa para las etapas de lavado será preferentemente menos de aproximadamente NaCl 30 mM y citrato trisódico 3 mM, y lo más preferentemente menos de aproximadamente NaCl 15 mM y citrato trisódico 1,5 mM. Las condiciones de temperatura rigurosas para las etapas de lavado incluirán normalmente una temperatura de al menos aproximadamente 25 °C, más preferentemente de al menos aproximadamente 42 °C, e incluso más preferentemente de al menos aproximadamente 68 °C. En una realización preferente, las etapas de lavado se producirán a 25 °C en NaCl 30 mM, citrato trisódico 3 mM, y SDS al 0,1 %. En una realización más preferente, las etapas de lavado se producirán a 42 °C en NaCl 15 mM, citrato trisódico 1,5 mM, y SDS al 0,1 %. En una realización más preferente, las etapas de lavado se producirán a 68 °C en NaCl 15 mM, citrato trisódico 1,5 mM, y SDS al 0,1 %. Algunas variaciones adicionales en estas condiciones serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Los expertos en la materia conocen bien algunas técnicas de hibridación y se describen, por ejemplo, en Benton y Davis (*Science* 196: 180, 1977); Grunstein y Rogness (*Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 72: 3961, 1975); Ausubel *et al.* (*Current Protocols in Molecular Biology*, Wiley Interscience, Nueva York, 2001); Berger y Kimmel (*Guide to Molecular Cloning Techniques*, 1987, Academic Press, Nueva York); y Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Nueva York.
- Por "básicamente idéntico" se entiende un polipéptido o molécula de ácido nucleico que exhibe al menos un 50 % de identidad con respecto a una secuencia de aminoácidos de referencia (por ejemplo, una cualquiera de las secuencias

de aminoácidos descritas en el presente documento) o secuencia de ácido nucleico (por ejemplo, una cualquiera de las secuencias de ácido nucleico descritas en el presente documento). Preferentemente, tal secuencia es al menos un 60 %, más preferentemente un 80 % o un 85 %, y más preferentemente un 90 %, un 95 % o incluso un 99 % idéntica al nivel de aminoácido o ácido nucleico con respecto a la secuencia usada para comparación.

5 La identidad de secuencia se mide habitualmente usando software de análisis de secuencias (por ejemplo, el paquete de software de análisis de secuencias del Genetics Computer Group, Genetics Computer Group, University of Wisconsin Biotechnology Center, 1710 University Avenue, Madison, Ws. 53705, programas BLAST, BESTFIT, GAP, o PILEUP/PRETTYBOX). Tal *software* empareja secuencias idénticas o similares asignando grados de homología a
10 diversas sustituciones, deleciones y/u otras modificaciones. En un enfoque a modo de ejemplo para determinar el grado de identidad, puede usarse un programa BLAST, con una puntuación de probabilidad entre e-3 y e-100 indicando una secuencia estrechamente relacionada.

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

20 Como se usa en el presente documento, el término "ligando" se refiere a una molécula que se une a un receptor. En particular, el ligando se une a un receptor en otra célula, permitiendo el reconocimiento y/o interacción de célula a célula.

Como se usa en el presente documento, el término "enfermedad" se refiere a cualquier afección o trastorno que dañe o interfiera la función normal de una célula, tejido u órgano. Algunos ejemplos de enfermedades incluyen neoplasia o infección celular por patógenos.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para tener un efecto terapéutico. En ciertas realizaciones, una "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para detener, mejorar o inhibir la proliferación, crecimiento o metástasis (por ejemplo, invasión o migración) continua de una neoplasia.

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

35 Como se usa en el presente documento, la expresión "célula inmunosensible" se refiere a una célula que funciona en una respuesta inmunitaria o un progenitor, o progenie de la misma.

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

45 Como se usa en el presente documento, el término "aumentar" se refiere a alterar positivamente en al menos aproximadamente un 5 %, que incluye, pero no se limita a, alterar positivamente en aproximadamente un 5 %, en aproximadamente un 10 %, en aproximadamente un 25 %, en aproximadamente un 30 %, en aproximadamente un 50 %, en aproximadamente un 75 %, o en aproximadamente un 100 %.

50 Como se usa en el presente documento, el término "reducir" se refiere a alterar negativamente en al menos aproximadamente un 5 %, que incluye, pero no se limita a, alterar negativamente en aproximadamente un 5 %, en aproximadamente un 10 %, en aproximadamente un 25 %, en aproximadamente un 30 %, en aproximadamente un 50 %, en aproximadamente un 75 %, o en aproximadamente un 100 %.

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

55 Como se usa en el presente documento, la expresión "aislado", "purificado" o "biológicamente puro" se refiere a material que está exento, en diversos grados, de componentes que normalmente lo acompañan tal como se encuentra en su estado nativo. "Aislar" indica un grado de separación de la fuente original o proximidades. "Purificar" indica un grado de separación superior al aislamiento. Una proteína "purificada" o "biológicamente pura" está suficientemente exenta de otros materiales de modo que cualquier impureza no influya materialmente en las propiedades biológicas
60 de la proteína o cause otras consecuencias adversas. Es decir, un ácido nucleico o péptido desvelado en el presente documento está purificado si está básicamente exento de material celular, material viral, o medio de cultivo cuando se produce mediante técnicas de ADN recombinante, o precursores químicos u otros agentes químicos cuando se sintetiza químicamente. La pureza y la homogeneidad se determinan habitualmente mediante técnicas de química analítica, por ejemplo, electroforesis en gel de poliacrilamida o cromatografía líquida de alta resolución. El término
65 "purificado" puede indicar que un ácido nucleico o proteína da lugar esencialmente a una banda en un gel electroforético. Para una proteína que pueda someterse a modificaciones, por ejemplo, fosforilación o glicosilato,

diferentes modificaciones pueden dar lugar a diferentes proteínas aisladas, que pueden purificarse por separado.

Como se usa en el presente documento, el término "secretado" significa un polipéptido que se libera de una célula mediante la vía secretora a través del retículo endoplasmático, aparato de Golgi, y como una vesícula que se fusiona transitoriamente en la membrana plasmática celular, liberando las proteínas fuera de la célula.

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

Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a intervención clínica en un intento de alterar el desarrollo de la enfermedad del individuo o célula que está tratándose, y puede realizarse mediante profilaxis o durante el desarrollo de la patología clínica. Algunos efectos terapéuticos del tratamiento incluyen, sin limitación, prevención de presencia o recaída de enfermedad, alivio de síntomas, disminución de cualquier consecuencia patológica directa o indirecta de la enfermedad, prevención de metástasis, disminución de la tasa de progresión de enfermedad, mejora o paliación del estado patológico, y remisión o mejor pronóstico. Al prevenir la progresión de una enfermedad o trastorno, un tratamiento puede prevenir el deterioro debido a un trastorno en un sujeto afectado o diagnosticado o en un sujeto sospechoso de tener el trastorno, pero también un tratamiento puede prevenir la aparición del trastorno o un síntoma del trastorno en un sujeto en riesgo de padecer el trastorno o sospecha de tener el trastorno.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a cualquier animal (por ejemplo, un mamífero), que incluye, pero no se limita, seres humanos, primates no humanos, roedores y similares (por ejemplo, que será el receptor de un tratamiento particular, o de quien se recogen las células).

II. Receptor acoplado a proteína G

Los receptores acoplados a proteína G ("GPR"), también conocidos como receptores de siete dominios transmembrana, receptores 7TM, receptores heptahelicoidales, receptores en serpiente, y receptores unidos a proteína G, constituyen una gran familia proteica de receptores que detectan moléculas fuera de la célula y se activan dentro de rutas de transducción de señales y, finalmente, respuestas celulares. Los GPCR pueden clasificarse en seis clases basándose en homología de secuencias y similitud funcional: Clase A (similar a rodopsina), Clase B (familia de receptores de secretina), Clase C (metabotrópico de glutamato/feromona), Clase D (receptores de feromonas de emparejamiento fúngico), Clase E (receptores de AMP cíclico), y Clase F (*Frizzled/Smoothed*). En ciertas realizaciones, los GRP son los GRP de Clase C. En ciertas realizaciones no limitantes, el GRP de Clase C es un miembro D del grupo 5 de la familia C de receptores acoplados a proteína G.

El miembro D del grupo 5 de la familia C de receptores acoplados a proteína G (GPCR5D) es un receptor huérfano sin ligando o función conocidos en seres humanos. Es un miembro de una familia de receptores acoplados a proteína G inducibles por ácido retinoico. Se sobreexpresa en células de mieloma múltiple (MM) y no se expresa o se expresa a un nivel significativamente menor en cualquier otro tipo celular, benigno o maligno, como se muestra en la Figura 2. Varios grupos han identificado este gen como altamente expresado diferencialmente mediante perfiles de expresión génica de células primarias de MM cuando se compara con tejido normal¹ u otras neoplasias malignas hematológicas²⁻⁴. Se ha mostrado que una mayor expresión de ARNm está correlacionada con una peor supervivencia general¹. La tinción superficial de aspirados de médula ósea de pacientes con MM demuestra tinción específica de células plasmáticas⁴. Según el conocimiento de los inventores, esta es la primera vez que GPCR5D se dirige mediante cualquier agente terapéutico. Además, según el conocimiento de los inventores, esta es la primera vez que se genera un CAR dirigido a cualquier receptor acoplado a proteína G.

En ciertas realizaciones no limitantes, GPCR5D es GPCR5D humano que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma.

A continuación se proporciona SEQ ID NO: 97:

```

MYKDCIESTGDYFLLCDAEGPWGII ILESLAILGIVVTILLLLAFLEFLMRKIQDCSQWNVL
PTQLLEFLLSVLGLFGLAFAFII IELNQQTAPVRYFLFGVLFALCFSCLLAHASNVLKVRG
CVSFSWTTILCIAIGCSLLQII IATEYVTILIMTRGMMFVNMTPCQLNVDFVLLVYVFLF
MALIFFVSKATFCGPCENWKQHGRILIFITVLFSSII IWVVWISMLLRGNPQFQRQPQWDDP
VVCIALVTNAWVFLLLYIVPELCLILYRSCRQECPLQGNACPVTAAYQHSFQVENQELSRAR
DSDGAEEDVALTSYGTPIQPQTVDPTQECFIPQAKLSPQQDAGGV
[SEQ ID NO:97]

```

5 La región N-terminal de GPRC5D humano tiene los aminoácidos 1-27 de SEQ ID NO: 97. La región del bucle extracelular 1 (ECL1) de GPRC5D humano tiene los aminoácidos 85-93 de SEQ ID NO: 97. La región del bucle extracelular 2 (ECL2) de GPRC5D humano tiene los aminoácidos 145-167 de SEQ ID NO: 97. La región del bucle extracelular 3 (ECL3) de GPRC5D humano tiene los aminoácidos 226-239 de SEQ ID NO: 97.

III. Receptor antigénico quimérico (CAR)

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

15 Hay tres generaciones de CAR. Los CAR de "primera generación" están compuestos habitualmente por un dominio de unión a antígeno extracelular (por ejemplo, un fragmento variable monocatenario (scFv)) fusionado a un dominio transmembrana, fusionado al dominio citoplásmico/intracelular de la cadena del receptor de linfocitos T. Los CAR de "primera generación" tienen habitualmente el dominio intracelular de la cadena CD3 ζ , que es el transmisor principal de señales de los TCR endógenos. Los CAR de "primera generación" pueden proporcionar reconocimiento de antígeno *de novo* y causar la activación de linfocitos T tanto CD4⁺ como CD8⁺ a través de su dominio de señalización de cadena CD3 ζ en una única molécula de fusión, independiente de presentación de antígeno mediada por HLA. Los CAR de "segunda generación" añaden dominios intracelulares de diversas moléculas coestimuladoras (por ejemplo, CD28, 4-1BB, ICOS, OX40) a la cola citoplásmica del CAR para proporcionar señales adicionales al linfocito T. Los CAR de "segunda generación" comprenden aquellos que proporcionan tanto coestimulación (por ejemplo, CD28 o 4-1BB) como activación (CD3 ζ). Los estudios preclínicos han indicado que los CAR de "segunda generación" pueden mejorar la actividad antitumoral de los linfocitos T. Por ejemplo, la eficacia robusta de los linfocitos T modificados por CAR de "segunda generación" se demostró en ensayos clínicos dirigidos a la molécula CD19 en pacientes con leucemia linfoblástica crónica (CLL) y leucemia linfoblástica aguda (ALL). Los CAR de "tercera generación" comprenden aquellos que proporcionan coestimulación múltiple (por ejemplo, CD28 y 4-1BB) y activación (CD3 ζ).

30 De acuerdo con la materia objeto desvelada en el presente documento, los CAR comprenden un dominio de unión a antígeno extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular, donde el dominio de unión a antígeno extracelular se une a un receptor acoplado a proteína G. En ciertas realizaciones, el receptor acoplado a proteína G es un GPRC5D. En una realización no limitante específica, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv. En una realización no limitante específica, el dominio de unión a antígeno extracelular es un Fab, que está opcionalmente reticulado. En una realización no limitante específica, el dominio de unión extracelular es un F(ab)₂. En una realización no limitante específica, cualquiera de las moléculas anteriores puede estar comprendida en una proteína de fusión con una secuencia heteróloga para formar el dominio de unión a antígeno extracelular.

40 En ciertas realizaciones no limitantes, el dominio de unión a antígeno extracelular de un CAR desvelado en el presente documento tiene alta especificidad de unión así como alta afinidad de unión hacia el receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D). Por ejemplo, en tales realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular del CAR (incorporado, por ejemplo, en un scFv o un análogo del mismo) se une a GPRC5D con una constante de disociación (K_D) de aproximadamente 3 x 10⁻⁶ M o inferior. En ciertas realizaciones, la K_D es aproximadamente 1 x 10⁻⁶ M o inferior, aproximadamente 1 x 10⁻⁷ M o inferior, aproximadamente 1 x 10⁻⁸ M o inferior, o aproximadamente 1 x 10⁻⁹ M o inferior, aproximadamente 1 x 10⁻¹⁰ M o inferior, o aproximadamente 1 x 10⁻¹¹ M o inferior. En ciertas realizaciones, la K_D es aproximadamente 1 x 10⁻⁸ M o inferior. En ciertas realizaciones, la K_D es de aproximadamente 1 x 10⁻¹¹ M a aproximadamente 3 x 10⁻⁶ M, tal como de aproximadamente 1 x 10⁻¹¹ M a aproximadamente 1 x 10⁻¹⁰ M, de aproximadamente 1 x 10⁻¹⁰ M a aproximadamente 1 x 10⁻⁹ M, de aproximadamente 1 x 10⁻⁹ M a aproximadamente 1 x 10⁻⁸ M, de aproximadamente 1 x 10⁻⁸ M a aproximadamente 1 x 10⁻⁷ M, o de aproximadamente 1 x 10⁻⁷ M a aproximadamente 1 x 10⁻⁶ M, o de aproximadamente 1 x 10⁻⁶ M a aproximadamente 3 x 10⁻⁶ M. En ciertas realizaciones, la K_D es de aproximadamente 1 x 10⁻⁹ M a aproximadamente 1 x 10⁻⁸ M. En ciertas realizaciones, la K_D es de aproximadamente 1 x 10⁻⁹ M a aproximadamente 1,5 x 10⁻⁹ M. En ciertas realizaciones, la K_D es aproximadamente 1,2 x 10⁻⁹ M. En ciertas realizaciones, la K_D es de aproximadamente 4 x 10⁻⁹ M a aproximadamente 5 x 10⁻⁹ M. En ciertas realizaciones, la K_D es aproximadamente 5 x 10⁻⁹ M. En ciertas realizaciones, la K_D es aproximadamente 4,8 x 10⁻⁹ M. En ciertas realizaciones, la K_D es de aproximadamente 8 x 10⁻⁹ M a aproximadamente

9 x 10⁻⁹ M. En ciertas realizaciones, la K_D es aproximadamente 8 x 10⁻⁹ M. En ciertas realizaciones, la K_D es aproximadamente 8,1 x 10⁻⁹ M.

La unión del dominio de unión a antígeno extracelular (realización, por ejemplo, en un scFv o un análogo del mismo) de un CAR desvelado en el presente documento a un receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D) puede confirmarse mediante, por ejemplo, ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), radioinmunoensayo (RIA), análisis FACS, bioensayo (por ejemplo, inhibición del crecimiento), o ensayo de transferencia Western. Cada uno de estos ensayos detecta generalmente la presencia de complejos de proteína-anticuerpo de interés particular empleando un reactivo marcado (por ejemplo, un anticuerpo o un scFv) específico para el complejo de interés. Por ejemplo, el scFv puede marcarse radiactivamente y usarse en un radioinmunoensayo (RIA) (véase, por ejemplo, Weintraub, B., Principles of Radioimmunoassays, Seventh Training Course on Radioligand Assay Techniques, The Endocrine Society, marzo, 1986). El isótopo radiactivo puede detectarse por medios tales como el uso de un contador γ o un contador de centelleo o mediante autorradiografía. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular dirigido a GPRC5D está marcado con un marcador fluorescente. Los ejemplos no limitantes de marcadores fluorescentes incluyen proteína fluorescente verde (GFP), proteína fluorescente azul (por ejemplo, EBFP, EBFP2, Azurite, y mKalamal), proteína fluorescente cian (por ejemplo, ECFP, Cerulean, y CyPet), y proteína fluorescente amarilla (por ejemplo, YFP, Citrine, Venus, y YPet). En ciertas realizaciones, el humano scFv dirigido a GPRC5D está marcado con GFP.

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular de un CAR desvelado en el presente documento comprende un fragmento variable monocatenario (scFv). En una realización específica, el dominio de unión a antígeno extracelular de un CAR desvelado en el presente documento comprende un scFv humano que se une específicamente a un GPRC5D humano. En otra realización específica, el dominio de unión a antígeno extracelular de un CAR desvelado en el presente documento comprende un scFv murino que se une específicamente a un GPRC5D humano. En ciertas realizaciones, los scFv se identifican mediante cribado de colección de fagos de scFv con células (por ejemplo, células 3T3) que expresan GPRC5D.

Dominio de unión a antígeno extracelular de un CAR

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular (por ejemplo, scFv) comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen una secuencia seleccionada entre el grupo que consiste en: SEQ ID NOS: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, y 93. Las secuencias de ácido nucleico que codifican la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, y 93 son 3, 7, 11, 15, 19, 23, 27, 31, 35, 39, 43, 47, 51, 55, 59, 63, 67, 71, 75, 79, 83, 87, 91, y 95, respectivamente. En algunas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular (por ejemplo, scFv) comprende una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen una secuencia seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, y 94. Las secuencias de ácido nucleico que codifican la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, y 94 son 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92, y 96, respectivamente. Las secuencias de SEQ ID NOS: 1-96 se describen en las siguientes Tablas 1-24.

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular (por ejemplo, scFv) comprende regiones variables de cadena pesada y ligera que comprenden secuencias de aminoácidos que son homólogas a las secuencias de aminoácidos descritas en el presente documento y tal como se desvela en las Tablas 1-24. Por ejemplo, y no a modo de limitación, el dominio de unión a antígeno extracelular (por ejemplo, scFv) comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374, y 386.

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular (por ejemplo, scFv) comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 303, 315, 327, 339, 351, 363, 375, y 387.

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular (por ejemplo, scFv) comprende (a) una región

variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374, y 386; y (b) una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 303, 315, 327, 339, 351, 363, 375, y 387.

La materia objeto desvelada en el presente documento proporciona además dominios de unión a antígeno extracelulares (por ejemplo, scFv) que comprenden CDR de región variable de cadena pesada y región variable de cadena ligera, por ejemplo, CDR1, CDR2 y CDR3, tal como se desvela en el presente documento en las Tablas 1-24. Las regiones de CDR se delinean usando el sistema de Kabat (Kabat, E. A., *et al.* (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, quinta edición, U.S. Department of Health and Human Services, publicación del NIH n.º 91-3242). La materia objeto desvelada en el presente documento proporciona además dominios de unión a antígeno extracelulares (por ejemplo, scFv) que comprenden modificaciones conservativas de las secuencias de anticuerpo desveladas en el presente documento. Por ejemplo, y no a modo de limitación, un dominio de unión a antígeno extracelular (por ejemplo, scFv) de la materia objeto desvelada en el presente documento comprende una región variable de cadena pesada que comprende secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 y una región variable de cadena ligera que comprende secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3, en donde una o más de estas secuencias de CDR comprenden secuencias de aminoácidos especificados desvelados en el presente documento, o modificaciones conservativas de las mismas, y en donde los dominios de unión a antígeno extracelulares retienen las propiedades funcionales deseadas.

En ciertas realizaciones, la materia objeto desvelada en el presente documento proporciona un dominio de unión a antígeno extracelular (por ejemplo, scFv) que comprende una región variable de cadena pesada, en donde la región variable de cadena pesada comprende: (a) una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184, 190, 196, 202, 208, 214, 220, 226, 232, 238, 244, 250, 256, 262, 304, 316, 328, 340, 352, 364, 376, y 388, y modificaciones conservativas de la misma; (b) una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179, 185, 191, 197, 203, 209, 215, 221, 227, 233, 239, 245, 251, 257, 263, 305, 317, 329, 341, 353, 365, 377, y 389, y modificaciones conservativas de la misma; y (c) una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 126, 132, 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180, 186, 192, 198, 204, 210, 216, 222, 228, 234, 240, 246, 252, 258, 264, 306, 318, 330, 342, 354, 366, 378, y 390, y modificaciones conservativas de la misma.

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular (por ejemplo, scFv) comprende una región variable de cadena ligera, en donde la región variable de cadena ligera comprende: (a) una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181, 187, 193, 199, 205, 211, 217, 223, 229, 235, 241, 247, 253, 259, 265, 307, 319, 331, 343, 355, 367, 379, y 391, y modificaciones conservativas de la misma; (b) una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 128, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182, 188, 194, 200, 206, 212, 218, 224, 230, 236, 242, 248, 254, 260, 266, 308, 320, 332, 344, 356, 368, 380, y 392, y modificaciones conservativas de la misma; y (c) una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183, 189, 195, 201, 207, 213, 219, 225, 231, 237, 243, 249, 255, 261, 267, 309, 321, 333, 345, 357, 369, 381, y 393, y modificaciones conservativas de la misma.

La materia objeto desvelada en el presente documento proporciona un dominio de unión a antígeno extracelular (por ejemplo, scFv) que comprende una región variable de cadena pesada que comprende secuencias de CDR1, CDR2, y CDR3 y una región variable de cadena ligera que comprende secuencias de CDR1, CDR2, y CDR3, en donde: (a) la CDR3 de región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 126, 132, 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180, 186, 192, 198, 204, 210, 216, 222, 228, 234, 240, 246, 252, 258, 264, 306, 318, 330, 342, 354, 366, 378, y 390, y modificaciones conservativas de la misma; y (b) la CDR3 de región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183, 189, 195, 201, 207, 213, 219, 225, 231, 237, 243, 249, 255, 261, 267, 309, 321, 333, 345, 357, 369, 381, y 393, y modificaciones conservativas de la misma; en donde el dominio de unión a antígeno extracelular se une específicamente a un

polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D humano). En ciertas realizaciones, la CDR2 de región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179, 185, 191, 197, 203, 209, 215, 221, 227, 233, 239, 245, 251, 257, 263, 305, 317, 329, 341, 353, 365, 377, y 389, y modificaciones conservativas de la misma; y (b) la CDR2 de región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 128, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182, 188, 194, 200, 206, 212, 218, 224, 230, 236, 242, 248, 254, 260, 266, 308, 320, 332, 344, 356, 368, 380, y 392, y modificaciones conservativas de la misma; en donde el dominio de unión a antígeno extracelular se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D humano). En ciertas realizaciones, la CDR1 de región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184, 190, 196, 202, 208, 214, 220, 226, 232, 238, 244, 250, 256, 262, 304, 316, 328, 340, 352, 364, 376, y 388, y modificaciones conservativas de la misma; y (b) la CDR1 de región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181, 187, 193, 199, 205, 211, 217, 223, 229, 235, 241, 247, 253, 259, 265, 307, 319, 331, 343, 355, 367, 379, y 391, y modificaciones conservativas de la misma; en donde el dominio de unión a antígeno extracelular se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D humano).

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 100 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-153 (también denominado "scFv ET150-3").

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 1 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 2, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 1. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 1, como se muestra en la Tabla 1. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 1, como se muestra en la Tabla 1. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 2, como se muestra en la Tabla 1. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 2, como se muestra en la Tabla 1. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 1 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 2, como se muestra en la Tabla 1. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 124 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 125 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 126 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 1. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 127 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 128 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 129 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 1. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 124 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 125 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 126 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 127 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende

aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 128 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 129 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 1. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 124, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 125, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 126, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 127, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 128, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 129.

Tabla 1

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFTSY [SEQ ID NO: 124]	GYTFTSY [SEQ ID NO: 125]	ARGMYRSLFYDP [SEQ ID NO: 126]
V _L	RSNVGNYY [SEQ ID NO: 127]	DNN [SEQ ID NO: 128]	GTWDGSLSAHV [SEQ ID NO: 129]
V _H completa	QVQLVQSGSELKKPGASVRVSTASGYTFTSYMHWRQAPGQ GLEWMGVINPNAGSTRYAQKFQGRVTMSTDTSTAYMDLSSL RSEDTAVYYCARGMYRSLFYDPWGQGLTVVSS [SEQ ID NO:1]		
ADN	Caggtgcagctggtgcagctcgggtctgagttgaagaagcctggggcctcagtcagagctcctgcac ggcttctggatacaccctcaccagttactatgcaactgggtgcgacagccctggacaagggcttga gtggatgggagtaatacaaccctaagctggcagcacaagatacgcacagaaattccagggcagagtc ccatgagcactgacacgtccacgagcacagcctacatggacctgagcagctcagatctgaggacac ggcctgtattactgtgcgcggtatgtaccgttctctgctgttctacgatccgtggggtaaggtactc ggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:3]		
V _L completa	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTIPCSGSRNSNVGNYYVSWYQQLPGTA PKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYFCG TWDGSLSAHVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO:2]		
ADN	Cagctctgtttgacgcagccgcctcagctctcggccccaggacagaaggtcaccatcccctgctc tggagccgtccaacgttgggaattattatgtctcctgtaccagcaactcccaggaacagccccc actcctcattatgacaataataagcgaccctcagggattcctgaccgattctctggctccaagtctggca cgtcagccaccctgggcatcaccggactccagactggggacgagggccgattattctcgggaacatgg gatggcagcctgagtgccatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO:4]		
scFv	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTIPCSGSRNSNVGNYYVSWYQQLPGTA PKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYFCG TWDGSLSAHVFGTGTKVTVLGSRRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQ VQLVQSGSELKKPGASVRVSTASGYTFTSYMHWRQAPGQG LEWMGVINPNAGSTRYAQKFQGRVTMSTDTSTAYMDLSSLRS EDTAVYYCARGMYRSLFYDPWGQGLTVVSS [SEQ ID NO:100]		

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 101 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-166 (también denominado "scFv ET150-16").

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 5 y una región

variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 6, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 2. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv humano. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 5, como se muestra en la Tabla 2. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 5, como se muestra en la Tabla 2. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 6, como se muestra en la Tabla 2. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 6, como se muestra en la Tabla 2. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 5 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 6, como se muestra en la Tabla 2. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 130 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 131 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 132 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 2. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 133 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 134 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 135 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 2. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 130 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 131 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 132 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 133 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 134 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 135 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 2. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 130, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 131, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 132, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 133, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 134, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 135.

Tabla 2

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GFTFSNYA [SEQ ID NO: 130]	ISGSGNT [SEQ ID NO: 131]	ARGSVRYTDI [SEQ ID NO: 132]
V _L	SGAIAGAY [SEQ ID NO: 133]	DDN [SEQ ID NO: 134]	QSYDYDSSNVL [SEQ ID NO: 135]
V _H completa			

(continuación)

ADN	Gaggtgcagctggtggagctctgggggaggcttggtacagcctggggggccctgagactctctgtg cagcctctggattcaccttagcaactatgcatgagttgggtccgccaggctccaggaaggactgg agtgggtctcagctattagtggtagtggtaacacatactacgcagactccgtgaagggccggtcaccat ctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggcc gtatattactgtgcgcgcggttctgttcggttacactgatatctggggtaaggtactctggtgaccgtctct ca [SEQ ID NO:7]
V _L completa	NFMLTQPHSVSESPGKTVSISCTRTSGAIAGAYVQWFQQRPGSAP TTVIYDDNKRPSGVPDRFSGSIDKSSNSASLTISGLKTEDEADYYC QSYDYDSSNVLFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:6]
ADN	Aattttatgctgactcagccccactcagtgctcggagctccggggaagacggtaaagcatctctgcacc cgcaccagtggcgcattgccggcgcctatgtcagtggtccagcagcggcggcagtgccccca ccactgtgatctatgacgataacaaaagaccctctggggccctgatcggttctctgggtccatcgaaa gtcctccaactctgctcctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgactattatgtcagt cttatgattatgatagcagcaatgtgctattcggcggaggaccgaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:8]
scFv	NFMLTQPHSVSESPGKTVSISCTRTSGAIAGAYVQWFQQRPGSAP TTVIYDDNKRPSGVPDRFSGSIDKSSNSASLTISGLKTEDEADYYC QSYDYDSSNVLFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMA EVQLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGNTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARGSVRYTDIWGQGLVTVSS [SEQ ID NO:101]

5 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-170 (también denominado "scFv ET150-20").

10 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 9 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 10, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 3. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 9, como se muestra en la Tabla 3. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 9, como se muestra en la Tabla 3. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 10, como se muestra en la Tabla 3. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 10, como se muestra en la Tabla 3. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen

la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 9 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 10, como se muestra en la Tabla 3. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 136 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 137 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 138 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 3. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 139 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 140 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 141 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 3. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 136 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 137 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 138 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 139 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 140 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 141 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 3. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 136, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 137, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 138, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 139, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 140, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 141.

Tabla 3

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GFTFNYYW [SEQ ID NO: 136]	IKQDGSEK [SEQ ID NO: 137]	ARSMSTAV [SEQ ID NO: 138]
V _L	QSISSY [SEQ ID NO: 139]	AAS [SEQ ID NO: 140]	QQSYSVPYT [SEQ ID NO: 141]
V _H completa	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFNYYWMSWVRQAPGK GLEWVANIKQDGSEKYYADSVRGRFTISRDNKNSLSLQLNNLRA EDTAVYYCARSMSTAWGYDEWQGQTLTVSS [SEQ ID NO:9]		
ADN	Gaggtgcagctggtgcagctctgggggagccttggccagcctggggggtccctgagactctcctgtgc aacctctggattcaccttaataactattggatgagttgggtccgccaggctccaggaaggggctggagt gggtggccaacataaagcaagatggaagtgagaataactacgcggactctgtgaggggccgattcacc atctccagagacaacgccaagaactcactgtctctgcaattgaacaacctgagagccgaggacagggcc gtgtattactgtgcgcgctctatgtctactccttgggggttacgatgaatggggtcaaggtactctggtgacc gtctcctca [SEQ ID NO:11]		
V _L completa	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFRSGSGTDFTLTISSLQPADFATYYCQQSYS VPYTFGQGTKLEIKR [SEQ ID NO:10]		
ADN	Gacatccagttgaccagctcctcctcctgtctgcatctgtcggagacagagtcaccatcacttgccg ggcaagtcagagcattagcagctatttaattggatcaacagaaaccagggaagcccctaagctcctg atctatgctgcatccagtttcaaaagtgggtcccatcaaggttcagtgccagtgatctgggacagatttc actctccatcagcagctctgcaacctgcagatttgaacttactactgcaacagagttacagtgctcccg acacttttggccagggaccaagctggagatcaaacgt [SEQ ID NO:12]		

(continuación)

scFv	DIQLTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKL LIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPADFATYYCQQSYS VPYTFGQGTKLEIKRSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSG GGLVQPGGSLRLSCATSGFTFNWMSWVRQAPGKGLEWVANI KQDGSEKYYADSVRGRFTISRDNKNSLSLQLNNLRAEDTAVYY CARSMSTAWGYDEWGQGLVTVSS [SEQ ID NO:102]
------	---

5 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-171 (también denominado "scFv ET150-21").

10 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 13 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 14, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 4. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 13, como se muestra en la Tabla 4. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 13, como se muestra en la Tabla 4. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 14, como se muestra en la Tabla 4. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 14, como se muestra en la Tabla 4. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 13 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 14, como se muestra en la Tabla 4. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 142 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 143 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 144 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 4. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 145 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 146 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 147 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 4. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 142 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 143 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 144 o modificaciones conservativas de la misma una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 145 o modificaciones conservativas de la misma una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 146 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 147 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 4. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 142, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 143, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 144, una CDR1 de V_L

que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 145, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 146, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 147.

5

Tabla 4

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFTSY [SEQ ID NO: 142]	INPSGGST [SEQ ID NO: 143]	ARGSSRWGGWTGD Y [SEQ ID NO: 144]
V _L	SSDVGGYNF [SEQ ID NO: 145]	DVS [SEQ ID NO: 146]	SSYTSTRVIFAGGT KVTVL [SEQ ID NO: 147]
V _H completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTSYMHVWRQAPG QGLEWMGIINPSGGSTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSL RSEDTAVYYCARGSSRWGGWTGDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:13]		
ADN	Caggtgcagctggcagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtggaaggttctcga aggcactctggatacaccctcaccagctactatagcactgggtgcgacaggccctggacaagggcttg agtgatgggaataatcaaccctagtggtgtagcacaaggtacgcacagaagttccagggcagagtc accatgaccagggacacgtcaacgagcagctcatatggagctgagcagcctgagatctgaggaca cggccgtgtattactgtgcgcgcttctctcctgctgggtgggtggactggtgattactgggtcaaggt actctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO:15]		
V _L completa	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNFVSWYQQHPGKA PKVMIYDVSKRPSGISNRFSGSKSGNTASLTISGLQVEDEAEYYCS SYTSTRVIFAGGTKVTVLG [SEQ ID NO:14]		
ADN	Caatctgcccctgactcagcctgcccctcctgctgggtctcctggacagtcgataccatctcctgactg gaaccagcagtgacgttggtggtataactttgtctcctggtaccaacagcaccaggcaagcccca aagtcataatgatgatgtaagcggccctcagggatttcaatcgttctctgctccaagcttgca acacggcctcctgaccatctctgggtcctcaggtgaggacgaggctgaatattactgagctcatatac aagcactagaactgtgatattcggggagggaaggtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO:16]		
scFv	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNFVSWYQQHPGKA PKVMIYDVSKRPSGISNRFSGSKSGNTASLTISGLQVEDEAEYYCS SYTSTRVIFAGGTKVTVLG SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTRYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARGSSRWGGWTG DYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:103]		

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-175 (también denominado "scFv ET150-25").

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 17 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 18, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 5. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una

5 secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 17, como se muestra en la Tabla 5. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 17, como se muestra en la Tabla 5. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 18, como se muestra en la Tabla 5. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 17 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 18, como se muestra en la Tabla 5. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 148 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 149 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 150 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 5. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 151 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 152 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 153 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 5. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 148 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 149 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 150 o modificaciones conservativas de la misma una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 151 o modificaciones conservativas de la misma una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 152 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 153 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 5. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 148, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 149, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 150, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 151, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 152, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 153.

45

Tabla 5

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GSTFSSYA [SEQ ID NO: 148]	ISGRGRST [SEQ ID NO: 149]	ARYYKSKDH [SEQ ID NO: 150]
V _L	RSNIGTNY [SEQ ID NO: 151]	RNH [SEQ ID NO: 152]	AAWDDNLSGVV [SEQ ID NO: 153]
V _H completa	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTFSSYAMSWVRQAPGKG LEWVSAISGRGRSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR EDTAVYYCARYYKSSKDHWGQGLTVVSS [SEQ ID NO:17]		

(continuación)

ADN	Gaggtgcagctggtggagactgggggaggcttggtacagcctggggggtcctgagactctctctgtg cagcctctggatccacctttagcagctatgcatgagctgggtccgaggtccaggggaaggggctg gagtggtctcagctattagtggtctggtcgtagcacatactacgcagactccgtgaagggccgggtc accatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacac ggccgtatattactgtgcgcgctactacaaatcttaagatcattgggggtcaaggtactctggtgaccg tctctca [SEQ ID NO:19]
V _L completa	QSVLTQPPSLSGAPGQRVTISCSGSRSNIGTNYVSWXQQLPGTAP KLLIYRNHQWPSGVPDRFTGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCA AWDDNLSGVVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:18]
ADN	Cagtctgtgtgacgcagccgcctcactgtctggggccccagggcagagggtcaccatctctgttcc ggaagcaggtccaacatcggaactaatatgtatctggnaccagcaactcccaggaacggccccaa actcctcatctataggaatcagtggtccctcaggggtccctgaccgattcactggctccaagtctggc acctcagcctcctggccatcagtggtccggtccgaggtgaggtgattactactgtgcagcatgg gatgacaatttgagtggtgtggttctggcggaggaccgaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:20]
scFv	QSVLTQPPSLSGAPGQRVTISCSGSRSNIGTNYVSWXQQLPGTAP KLLIYRNHQWPSGVPDRFTGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCA AWDDNLSGVVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMA EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGTFSSYAMSWVRQAPGKG LEWVSAISGRGRSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARYYKSSKDHWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:104]

5 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 105 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-154 (también denominado "scFv ET150-4").

10 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 21 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 22, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 6. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 21, como se muestra en la Tabla 6. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 21, como se muestra en la Tabla 6. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 22, como se muestra en la Tabla 6. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 22, como se muestra en la Tabla 6. En ciertas

realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 21 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 22, como se muestra en la Tabla 6. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 154 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 155 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 156 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 6. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 157 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 158 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 159 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 6. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 154 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 155 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 156 o modificaciones conservativas de la misma una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 157 o modificaciones conservativas de la misma una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 158 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 159 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 6. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 154, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 155, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 156, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 157, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 158, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 159.

Tabla 6

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	AYTFTDYY [SEQ ID NO: 154]	INPKSGRT [SEQ ID NO: 155]	ARVYGYSRWSGFD L [SEQ ID NO: 156]
V _L	SSNIGSNY [SEQ ID NO: 157]	RNN [SEQ ID NO: 158]	AAWDDSLSGYV [SEQ ID NO: 159]
V _H completa	QVQLVQSGAEVQRPGASVRVSCKAIA YTFTDYYIHWVRQAPGQ GPEWMGWINPKSGRTQYAPKFQDRVTLARETPISTASMELRGLT SDDTAVYYCARVYGYSRWSGFDLWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:21]		
ADN	Caggtccagctggtgcagctctggggctgaggtgcagaggcctggggcctcagtgagggtctctgca aggctattgcgtacaccttcaccgactactatccactgggtgcgacaggcccctggacaagggcctg agtggatggggatcaaccctaaaagtggctgcacacagtatgcaccgaagttcaagacagggctc accctggccaggagacgccatcagcacagcctccatggagctgcgcggactgacatctgacgac acggcctgtattactgtgcgcgctttacgggtactctcgttggtctggttcgatctgtggggtaaggt actctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO:23]		
V _L completa	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAP KLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCA AWDDSLSGYVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO:22]		

30

(continuación)

ADN	<p>Caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttct ggaagcagctccaacatcgggaagtaattatgtatactgttaccagcagctcccaggaacggccccaa actcctcatctataggaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggc acctcagcctccctggccatcagtgggctccggctccgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgg gatgacagcctgagtggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO:24]</p>
scFv	<p>QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAP KLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCA AWDDSLSGYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQ VQLVQSGAEVQRPGASVRVSCAIAIYFTDYIHWVRQAPGQGP EWMGWINPKSGRTQYAPKFQDRVTLARETPISTASMELRGLTSD DTAVYYCARVYGYSRWSGFDLWGQGLVTVSS [SEQ ID NO:105]</p>

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 106 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-156 (también denominado "scFv ET150-6").

5

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 25 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 26, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 7. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 25, como se muestra en la Tabla 7. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 25, como se muestra en la Tabla 7. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 26, como se muestra en la Tabla 7. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 26, como se muestra en la Tabla 7. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 25 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 26, como se muestra en la Tabla 7. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 160 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 161 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 162 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 7. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 163 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 164 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 165 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 7. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 160 o modificaciones conservativas de la misma, una

45

CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 161 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 162 o modificaciones conservativas de la misma una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 163 o modificaciones conservativas de la misma una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 164 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 165 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 7. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 160, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 161, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 162, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 163, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 164, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 165.

Tabla 7

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFTYY [SEQ ID NO: 160]	INPNGGT [SEQ ID NO: 161]	ARGHKVYKSHPTGG YDR [SEQ ID NO: 162]
V _L	SRDVGGYNY [SEQ ID NO: 163]	EVS [SEQ ID NO: 164]	SSYSSSTLD [SEQ ID NO: 165]
V _H completa	QVQLVQSGAEVKQPGASVKVSCQASGYTFTTYMHWVRQAPGQ GLEWMGIINPNGGTFYAQKFQDRVTMTRDTSTGTVMELSSLRS DDTAVYYCARGHKVYKSHPTGGYDRWGQGLVTVSS [SEQ ID NO:25]		
ADN	Caggtgcagctggtgcaatctggggctgaggtgaagcagcctggggcctcagtggaaggttctcctgccag gcatctggatacacttcaccacttattatagcactgggtgacagggccctggacaagggcttgatg gatgggaataatcaaccctaatggtggtggcacattctacgcacagaagtccaggacagagtcacatg accagggacacgtccacgggacagtctacatggaactgagcagcctgagatctgacgacactgccgtg tattactgtgcgcgggtcataaagttacaatctcatccgactggtggttacgatcgtggggtaacagga ctctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:27]		
V _L completa	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSRDVGGYNYVSWYQQYPGKAP KLMIEVSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS YTSSSTLDFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO:26]		
ADN	Caatctgccctgactcagcctgcctcctgctggtgctcctggacagtcgatcaccatctcctgactgga accagcctgacgttggtggttataactatgctcctggtaccaacagtagccaggcaagccccaaact catgattatgaggtcagtaagcggcctcaggggttctaactcctctgctccaagtctggcaacag gcctccctgaccatctctgggtccaggctgaggacgaggctgattattactgcagctcatataccagtagc agcactttagactcgggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO:28]		
scFv	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSRDVGGYNYVSWYQQYPGKAP KLMIEVSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS YTSSSTLDFGTGTKVTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQL VQSGAEVKQPGASVKVSCQASGYTFTTYMHWVRQAPGQGLEW MGIINPNGGTFYAQKFQDRVTMTRDTSTGTVMELSSLRSDDTA VYYCARGHKVYKSHPTGGYDRWGQGLVTVSS [SEQ ID NO:106]		

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 107 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-157 (también denominado "scFv ET150-7").

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 29 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 30, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 8. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 29, como se muestra en la Tabla 8. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 29, como se muestra en la Tabla 8. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 30, como se muestra en la Tabla 8. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 30, como se muestra en la Tabla 8. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 29 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 30, como se muestra en la Tabla 8. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 166 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 167 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 168 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 8. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 169 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 170 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 171 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 8. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 166 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 167 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 168 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 169 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 170 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 171 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 8. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 166, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 167, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 168, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 169, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 170, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 171.

Tabla 8

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 166]	IIPIFGTA [SEQ ID NO: 167]	ARSHVAWSLLDY [SEQ ID NO: 168]
V _L	SSNIGSNY [SEQ ID NO: 169]	RNN [SEQ ID NO: 170]	AAWDDSLSGVV [SEQ ID NO: 171]

(continuación)

V _H completa	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQG LEWMGGIIPFGTAKYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARSHVAWSLLDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:29]
ADN	Gaggtccagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctctgca aggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggtctt gagtgatgggaggattatccctatcttggtagcagaaaatgacacagaagttccagggcagagtc acgattaccgggacgaatccagcagcagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggaca cggcctgtattactgtgcgcgctctcatgttcttggctctgctggattactgggggtcaaggtactctgg tgaccgtctctca [SEQ ID NO:31]
V _L completa	SYELTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVSWYQQLPGTAPK LLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAA WDDSLSGVVFVGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:30]
ADN	Tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccggcagagggtcaccatctctgttct ggaagcagctccaacatcggaagtaattatgatcctggtaccagcagctccaggaacggccccc actcctcatctataggaataatcagcggccctcaggggtcctgaccgattctctgctccaagtctggc acctcagcctcctggccatcagtggtcctgggtccgaggtgaggctgattactgtgcagcatgg gatgacagcctgagtggtgtggtattcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:32]
scFv	SYELTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVSWYQQLPGTAPK LLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAA WDDSLSGVVFVGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEV QLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPFGTAKYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCARSHVAWSLLDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:107]

5 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-159 (también denominado "scFv ET150-9").

10 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 33 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 34, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 9. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 33, como se muestra en la Tabla 9. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 33, como se muestra en la Tabla 9. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 30, como se muestra en la Tabla 9.

aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 34, como se muestra en la Tabla 9. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 34, como se muestra en la Tabla 9. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 33 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 34, como se muestra en la Tabla 9. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 172 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 173 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 174 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 9. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 175 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 176 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 177 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 9. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 172 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 173 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 174 o modificaciones conservativas de la misma una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 175 o modificaciones conservativas de la misma una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 176 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 177 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 9. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 172, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 173, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 174 una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 175, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 176, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 177.

Tabla 9

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 172]	MNPNSGNT [SEQ ID NO: 173]	ARYQSYKGSQSDS [SEQ ID NO: 174]
V _L	SSNIGSNY [SEQ ID NO: 175]	RNN [SEQ ID NO: 176]	AAWDDSLSGWV [SEQ ID NO: 177]
V _H completa	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQG LEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLR SEDTAVYYCARYQSYKGSQSDSWGQGLTVVSS [SEQ ID NO:33]		
ADN	Caggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcagtgaaaggtctcctgca aggctctggaggcacctcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggcccctggacaagggctt gagtgatgggatggatgaaccctaacagtggtaacacaggctatgcacagaagtccagggcagag tcaccatgaccaggaacacctccataagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggac acggcctgtattactgtgcgcgtaccagcttacaaggttctcagctctgattctggggtcaaggtact ctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO:35]		
V _L completa	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAP KLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCA AWDDSLSGWVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:34]		

(continuación)

ADN	<p>Cagtctgtgtgacgcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagaggggtcacatctctgttct ggaagcagctccaacatcgggaagtaattatgtatactgtgtaccagcagctcccaggaacggccccaa actcctcatctataggaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggc acctcagcctccctggccatcagtgggctccgggtccgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgg gatgacagcctgagtggttgggtgtcggcggaggaccgaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:36]</p>
scFv	<p>QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYQQLPGTAP KLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCA AWDDSLSGWVFGGGTKLTVLGSRRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQG LEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLR SEDTAVYYCARYQSYKGSQSDSWGQGLVTVSS [SEQ ID NO:108]</p>

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 109 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-160 (también denominado "scFv ET150-10").

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 37 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 38, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 10. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 37, como se muestra en la Tabla 10. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 37, como se muestra en la Tabla 10. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 38, como se muestra en la Tabla 10. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 38, como se muestra en la Tabla 10. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 37 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 38, como se muestra en la Tabla 10. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 178 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 179 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 180 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 10. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 181 o modificaciones conservativas de la misma una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 182 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 183 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 10. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende

5 aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 178 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 179 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 180 o modificaciones conservativas de la misma una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 181 o modificaciones conservativas de la misma una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 182 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 183 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 10. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 178, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 179, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 180, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 181, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 182, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 183.

Tabla 10

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFTSY [SEQ ID NO: 178]	INPSGGST [SEQ ID NO: 179]	ARGGSKKWSGEKW RRENFDY [SEQ ID NO: 180]
V _L	SSDVGGYNY [SEQ ID NO: 181]	DVS [SEQ ID NO: 182]	SSYTRSSTEV [SEQ ID NO: 183]
V _H completa	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMHVWRQAPGQ GLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRS EDTAVYYCARGGSKKWSGEKWRRENFDYWGQGLVTVSS [SEQ ID NO:37]		
ADN	Gagggtccagctggttacagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgagggttctgcaagcctctggatacaccttcaccagctactatgactgggtgcgacaggcccctggacaagggccttgatggatgggaataatcaaccctagtggtgtagcacaagctacgcacagaagttccagggcagagtcacatgaccagggacacgtccacgagcacagctctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacagggcctgtattactgtgcgcggtggttctaaaaatggtctggtgaaaaatggcgtcgtgaaaacttcgattactgggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:39]		
V _L completa	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYDVSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS SYTRSSTEVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:38]		
ADN	Caatctgcctgactcagcctgcctcctggtctctggacagtcgatcaccatctctgactggaaccagcagtgactgtggtgtataatgtctcctgtaccaacagcaccagcgaagcccaaaatcctatgattatgatgtagtaagcggcctcagggttctaatcgttctctggtccaagtctggcaaca cggcctcctgaccatctctgggtcctcaggtgaggacgaggtgattattactgcagctcatatacaag aagcagcactgaggtatcggcggaggaccagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:40]		
scFv	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYDVSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS SYTRSSTEVFGGGTKLTVLGSRRGGGGSGGGGSLEMAEVQ LVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLE WMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDT AVYYCARGGSKKWSGEKWRRENFDYWGQGLVTVSS [SEQ ID NO:109]		

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 110 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido

de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-161 (también denominado "scFv ET150-11").

5 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 41 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 42, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 11. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 41, como se muestra en la Tabla 11. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 41, como se muestra en la Tabla 11. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 42, como se muestra en la Tabla 11. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 42, como se muestra en la Tabla 11. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 41 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 42, como se muestra en la Tabla 11. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 184 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 185 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 186 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 11. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 187 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 188 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 189 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 11. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 184 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 185 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 186 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 187 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 188 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 189 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 11. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 184, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 185, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 186, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 187, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 188, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 189.

Tabla 11

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	EYTFTRHI [SEQ ID NO: 184]	INPNGNGNT [SEQ ID NO: 185]	ARLPDQ [SEQ ID NO: 186]
V _L	SSNIGSNT [SEQ ID NO: 187]	RNN [SEQ ID NO: 188]	AAWDDSLSG [SEQ ID NO: 189]

(continuación)

V _H completa	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASEYTFTRHILHWVRQAPGQ SLEWMGWINPGNGNTKYSQKFQVRVTFTRDTSASTVYMELSSLR SEDTAVYYCARLPDQWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:41]
ADN	Cagatgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaagtctcctgcaa ggcttctgaatacaccttactagggcatattctacattgggtgcgccaggctcccggacaagccttgagt ggatgggatggatcaaccaggcaatggaatacaaaatattcacagaagttccaggtcagagtcacctt taccagggacacatccgcgagcacagctatattggagctgagcagcctgagatctgaagacacggcc gtgtattactgtgcgcctgccggatcagtggggtcaaggtactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO:43]
V _L completa	SYVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPK LLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAA WDDSLSGLFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO:42]
ADN	Tcctatgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccggcagagggtcaccatctctgttct ggaagcagctccaacatcggaagtaatactgtaaactggtaccagcagctcccaggaacggcccca aacctctcatctataggaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctgg cacctcagcctccctggccatcagtgggctccggctccgaggatgaggctgattattactgtgcagcatg ggatgacagcctgagtggtctcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcttaggt [SEQ ID NO:44]
scFv	SYVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPK LLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAA WDDSLSGLFGTGTKVTVLGSRRGGGGSGGGGSLEMAQMQ LVQSGAEVKKPGASVKVSKASEYTFTRHILHWVRQAPGQSLEW MGWINPGNGNTKYSQKFQVRVTFTRDTSASTVYMELSSLRSEDT AVYYCARLPDQWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:110]

5 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 111 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-162 (también denominado "scFv ET150-12").

10 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 45 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 46, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 12. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una

15 secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o

20 aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 45, como se muestra en la Tabla 12. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 45, como se muestra en la Tabla 12. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %,

aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 46, como se muestra en la Tabla 12. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 46, como se muestra en la Tabla 12. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 45 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 46, como se muestra en la Tabla 12. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 190 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 191 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 192 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 12. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 193 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 194 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 195 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 12. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 190 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 191 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 192 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 193 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 194 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 195 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 12. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 190, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 191, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 192, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 193, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 194, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 195.

Tabla 12

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GFTFGDYG [SEQ ID NO: 190]	INWNGGST [SEQ ID NO: 191]	ARSKQDY [SEQ ID NO: 192]
V _L	SRDAGGYNY [SEQ ID NO: 193]	EVT [SEQ ID NO: 194]	SSYGGSNNFRV [SEQ ID NO: 195]
V _H completa	EVQLVESGGGVVSRPQGLRSLSCAASGFTFGDYGMSWVRQAPGK GLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARSKQDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:45]		
ADN	Gaggtgcagctggtggagtctgggggaggtgtggtacggcctggggggtccctgagactctcctgtg cagcctctggattcacctttggtgattatggcatgagctgggtccgccaagctccaggggaaggggctgg agtggtctctggtattaattggaatggtgtagcacaggttatgcagactctgtgaagggccgattcacc atctccagagacaacgccaagaactcctgtatctgcaaatgaacagtctgagagccgaggacacggc cgtatattactgtgcgctctaaacaggattactggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:47]		
V _L completa	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSRDAGGYNYFSWYQQHPGKA PKLLIYEVTKRPSGVPDRFSGSKSGKTASLTVSGLQADDEAVYYC SSYGGSNNFRVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:46]		

(continuación)

ADN	<p>Cagtctgcctgactcagcctccctccgcggtcctctggacagtcagtcaccatctcctgcactg gaaccagcagggacgctgggtggtataattttctcctggtaccaacaacaccaggcaagcccca aactcctgatttatgaggtcactaagcggccctcaggggtcctgatcgttctctggctccaagtctggc aagacggcctcctgaccgtctctgggctccaggtgacgatgaggctgtatattactgcagctcatatg gaggcagcaacaacttccgggtgttcggcgaggggaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:48]</p>
scFv	<p>QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSRDAGGYNYSWYQQHPGKA PKLLIYEVTKRPSGVPDRFSGSKSGKTASLTVSGLQADDEAVYYC SSYGGSNFRVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA EVQLVESGGGVVVRPAGSLRSLCAASGFTFGDYGMSWVRQAPGK GLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARSKQDYWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:111]</p>

5 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 112 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-163 (también denominado "scFv ET150-13").

10 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 49 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 50, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 13. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 49, como se muestra en la Tabla 13. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 49, como se muestra en la Tabla 13. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 50, como se muestra en la Tabla 13. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 50, como se muestra en la Tabla 13. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 49 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 50, como se muestra en la Tabla 13. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 196 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 197 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 198 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 13. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 199 o modificaciones conservativas de la misma una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 200 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 201 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 13. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 196 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 197 o modificaciones

5 conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 198 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 199 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 200 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 201 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 13. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 196, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 197, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 198 una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 199, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 200, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 201.

Tabla 13

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GFSFSGTA [SEQ ID NO: 196]	ISSTGRST [SEQ ID NO: 197]	ARVSFDY [SEQ ID NO: 198]
V _L	SSNIGAGYD [SEQ ID NO: 199]	GNS [SEQ ID NO: 200]	QSYDSSLGSGSYV [SEQ ID NO: 201]
V _H completa	EVQLVETGGNLVQPGASLRLSCAASGFSFSGTAMHWVRQAPGK GLEWVSTISSTGRSTYYRDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRG EDTAVYYCARVSFDYWGQGLVTVSS [SEQ ID NO:49]		
ADN	Gaggtgcagctggtggagactgggggaaacttggtacagccggggcgtccctgagactctcctgtg cagcctctggattcagctttagtgactgcatgactgggtccgccaggctccaggggaaggggctg gaatgggtctcgaactattagtagtactggcgtagcacatactacagagactccgtgaagggcgggtc accatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagaggcgaggacac ggccgtatattactgtgcgcgcggttcttctgactactggggtaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:51]		
V _L completa	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTA PKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC QSYDSSLGSGSYVFGTGTKLTVLG [SEQ ID NO:50]		
ADN	Cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgctggggccccagggcagagggtcaccatctcctgca ctgggagcagctccaacatcggggcaggtatgatgtacactggtaccagcagctccaggaacagcc cccaactcctcatctatggtaacagcaatcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagt ctggcacctcagcctccctggccatcactgggctccaggctgaggatgaggctgattactgcccagt cctatgacagcagcctgagtggtcctcactgcttccggaactgggaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:52]		
scFv	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTA PKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC QSYDSSLGSGSYVFGTGTKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMA EVQLVETGGNLVQPGASLRLSCAASGFSFSGTAMHWVRQAPGK GLEWVSTISSTGRSTYYRDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRG EDTAVYYCARVSFDYWGQGLVTVSS [SEQ ID NO:112]		

15 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 113 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-151 (también denominado "scFv ET150-1").

20 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 53 y una región variable de cadena

ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 54, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 14. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 53, como se muestra en la Tabla 14. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 53, como se muestra en la Tabla 14. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 54, como se muestra en la Tabla 14. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 54, como se muestra en la Tabla 14. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 202 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 203 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 204 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 14. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 205 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 206 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 207 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 14. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 202 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 203 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 204 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 205 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 206 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 207 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 14. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 202, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 203, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 204, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 205, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 206, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 207.

Tabla 14

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GFTFSSYA [SEQ ID NO: 202]	ISGRGRST [SEQ ID NO: 203]	ARYYHAGAFDL [SEQ ID NO: 204]
V _L	SSDVGGYNY [SEQ ID NO: 205]	DVS [SEQ ID NO: 206]	SSYTSSSTLV [SEQ ID NO: 207]
V _H completa	EVQLVESGGAFVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMTWVRQAPGKG LEWVSTISGRGRSTFYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARYYHAGAFDLWGQGLVTVSS [SEQ ID NO:53]		

(continuación)

ADN	<p> 3aggtgcagctggaggagctgggggagcctttgtacagcctggggggtccctgagactctcctgtgc 1gcctctggattcacctttagcagctatgcatgacctgggtccgccaggctccaggggaaggcctgga itgggtctcgaactattagtggtcgtggctcgtagcacallctacgcagactccgtgaaggccggttacca ctccagagacaattccaagaacacgctatatctgcaaatgaacagctctgagagccgaggacacggcc 3tatattactgtgcgcgctactaccatgctgggtcttctgatctgtggggcaaggactctggtgacctgc cctca [SEQ ID NO:55] </p>
V _L completa	<p> QSVVTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYDVSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC SSYTSSSTLVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:54] </p>
ADN	<p> Cagtctgtcgtgacgcagcctgcctccgtgtctgggtcctctggacagctgatcaccatctcctgactg gaaccagcagtgacgttgggtggtataactatgtctcctggtaccaacagcaccaggcaaaagccccc aactcatgatttatgatgtcagtaagcgccctcagggggttctaategcttctctggctccaagtctgga acacggcctccctgaccatctctgggtccaggctgaggacgaggctgattattactgcagctcatatac aagcagcagcactttggtattcggcgaggaggaccaagctgacctcctaggt [SEQ ID NO:56] </p>
scFv	<p> QSVVTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYDVSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC SSYTSSSTLVFGGGTKLTVLGSRRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEV QLVESGGAFVQPGSLRLSCAASGFTFSSYAMTWVRQAPGKGLE WVSTISGRGRSTFYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARYYHAGAFDLWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:113] </p>

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 114 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-152 (también denominado "scFv ET150-2").

5

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 57 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 58, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 15. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 57, como se muestra en la Tabla 15. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 57, como se muestra en la Tabla 15. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 58, como se muestra en la Tabla 15. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 58, como se muestra en la Tabla 15. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 57 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en

10

15

20

25

30

5 SEQ ID NO: 58, como se muestra en la Tabla 15. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 208 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 209 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 210 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 15. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 211 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 212 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 213 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 15. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 208 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 209 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 210 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 211 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 212 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 213 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 15. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 208, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 209, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 210, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 211, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 212, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 213.

Tabla 15

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFNRYA [SEQ ID NO: 208]	ISAYNGNS [SEQ ID NO: 209]	ARMAYDS [SEQ ID NO: 210]
V _L	SNDVGAYKY [SEQ ID NO: 211]	DVF [SEQ ID NO: 212]	FSLTSSNTYV [SEQ ID NO: 213]
V _H completa	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNRYAITWVRQAPGQ GLEWMGWISAYNGNSHYAQLKQGRVTMTTDTSTGTAYMELRRL RSDDTAVYYCARMAYDSWGQGLVTVSS [SEQ ID NO:57]		
ADN	Cagatgcagctggtgcagctctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaagctcctgcaa ggcttctggttacaccttaacagatatgctatcacctgggtgcgacaggcccctggacaaggccttgagt ggatgggatggatcagcgttacaatgtaattcacactatgcacagaagctccagggcagagtcacat gaccacagacacatccacgggcacagcctatatggagctgaggagctgagatctgacgacagccc gtgtattactgtgcgcgcatggcttacattctggggtaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:59]		
V _L completa	QSVLTQPASVSGSPGQSLTISCTGTSTNDVGAYKYVSWYQQYPGKA PKLILYDVFVKRPSGVSNRFSGSKSDNTASLTISGLQAEDEADYYCF SLTSSNTYVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO:58]		
ADN	Cagtctgtgttgacgcagcctgctccgtgctctgggtctcctggacagtcgctcaccatctcctgcactgg aaccagcaatgacgttggtgcttataagatgctcctggtatcaacagtaccagggcaaaagcccccac tcatactttatgatgctttaagcggccctcaggggtctctaatcgttctctggtccaagtctgacaacac ggcctccctgaccatctctgggctccaggtgaggacgaggtgattattactgcttctacttacaagca gtaacacttatgtcttcggaactgggaccaaggtcacctgcttaggt [SEQ ID NO:60]		

(continuación)

scFv	<p>QSVLTQPASVSGSPGQSLTISCTGTSDNDVGAYKYVSWYQQYPGKA PKLILYDVFKRPSGVSNRFSGSKSDNTASLTISGLQAEDEADYYCF SLTSSNTYVFGTGTKVTVLGSRRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQM LVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFNRYAITWVRQAPGQGLEW MGWISAYNGNSHYAQLKQGRVTMTTDTSTGTAYMELRRLRSDD TAVYYCARMAYDSWGQGLVTVSS [SEQ ID NO:114]</p>
------	--

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 115 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-155 (también denominado "scFv ET150-5").

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 61 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 62, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 16. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 61, como se muestra en la Tabla 16. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 61, como se muestra en la Tabla 16. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 62, como se muestra en la Tabla 16. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 62, como se muestra en la Tabla 16. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 61 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 62, como se muestra en la Tabla 16. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 214 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 215 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 216 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 16. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 217 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 218 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 219 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 16. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 214 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 215 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 216 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 217 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 218 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 219 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 16. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 214, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 215, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 216, una CDR1 de V_L

que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 217, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 218 y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 219.

5

Tabla 16

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GFTFSDYY [SEQ ID NO: 214]	ISSSGSTI [SEQ ID NO: 215]	ARGYGKAYDQ [SEQ ID NO: 216]
V _L	RSNVGGNY [SEQ ID NO: 217]	RSN [SEQ ID NO: 218]	ATWDDSLSGFV [SEQ ID NO: 219]
V _H completa	EVQLVESGGGLV _K PGGSLRLS _{CA} ASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGL LEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARGYGKAYDQWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:61]		
ADN	Gaggtgcagctggaggagctctgggggaggcttggcaagcctggagggtccctgagactctctctg cagcctctggattcacctcagtgactactacatgagctggatccgccaggtccaggaaggggctg gagtggtttcatacattagtagtagtgtagtaccatatactacgcagactctgtgaagggccgattcac catctccagggacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacg gccgtatattactgtgcgcgcggttacggtaaagcttacgatcagtggggtcaaggtactctggtgaccg tctctca [SEQ ID NO:63]		
V _L completa	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSRSNVGGNYVFWYQQVPGATP KLLIYRSNQRPSGVPDRFAGSKSGSSASLAISGLRSEDEADYYCAT WDDSLSGFVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO:62]		
ADN	Cagctctgtgtgactcagccaccctcagcgtctgggacccccggacagagggtcaccatctctgttct ggaagcaggtccaacgtaggaggttaattatgtattttgtaccagcaagtccccggagcaccceaa actctcatctataggagtaatcagcggccctcgggggtccctgaccgattcgtggtccaagtctgg ctctcagcctcctggccatcagtggtactccgggtccgaggatgaggctgattactgtgcaacatgg gatgacagcctgagtggtttgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO:64]		
scFv	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSRSNVGGNYVFWYQQVPGATP KLLIYRSNQRPSGVPDRFAGSKSGSSASLAISGLRSEDEADYYCAT WDDSLSGFVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEV QLVESGGGLV _K PGGSLRLS _{CA} ASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLE WVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCARGYGKAYDQWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:115]		

10 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 116 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-158 (también denominado "scFv ET150-8").

15 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 65 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 66, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 17. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una
20 secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 %, aproximadamente un 99 %.

aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 65, como se muestra en la Tabla 17. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 65, como se muestra en la Tabla 17. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 66, como se muestra en la Tabla 17. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 65 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 66, como se muestra en la Tabla 17. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 220 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 221 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 222 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 17. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 223 o modificaciones conservativas de la misma una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 224 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 225 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 17. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 220 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 221 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 222 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 223 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 224 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 225 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 17. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 220, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 221, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 222, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 223, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 224, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 225.

Tabla 17

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GFTFRSHS [SEQ ID NO: 220]	ISSDSTYT [SEQ ID NO: 221]	ARSGGQWKYYDY [SEQ ID NO: 222]
V _L	SLRSYY [SEQ ID NO: 223]	GKN [SEQ ID NO: 224]	NSRDSSGNPPVV [SEQ ID NO: 225]
V _H completa	QVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCAASGFTFRSHSMNWVRQAPGKG LEWVSSISSDSTYTYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARSGGQWKYYDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:65]		
ADN	Caggtgcagctggtggagctctgggggaggcctggtccaccctggggggtccctgagactctcctgtgc agcctctggattcaccttcagaagccatagcatgaactgggtccgccaggctccagggagggtctgg agtgggtctcatccattagtagtgatagctactacacatactacgcagactcagtgaaggccgattcacc atccagagacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggc cgtatattactgtgcgcgctctggtggtcagtggaatactacgattactggggtcaaggtactctggtgac cgtctctca [SEQ ID NO:67]		

(continuación)

V _L completa	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVL VIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRD SSGNPPVVFVGGGKLTVLG [SEQ ID NO:66]
ADN	Tcttctgagctgactcaggacctgctgtgtctgtggccttgggacagacagtcaggatcacatgccaag gagacagcctcagaagctattatgcaagctggtaccagcagaagccaggacaggccctgtacttgca tctatggtaaaaacaaccggccctcagggatccagaccgattctctggctccagctcaggaaacacag cttcttgaccatcactgggctcaggcgggaagatgaggctgactattactgtaactcccgggacagcag tggaacccccctgtggtattcggcgggagggaccaagctgacctcctaggt [SEQ ID NO:68]
scFv	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVL VIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRD SSGNPPVVFVGGGKLTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQL VESGGGLVHPGSLRLSCAASGFTFRSHSMNWVRQAPGKGLEWV SSISSDSTYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARSGGQWKYDYWGQGLVTVSS [SEQ ID NO:116]

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 117 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-168 (también denominado "scFv ET150-18").

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 69 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 70, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 18. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 69, como se muestra en la Tabla 18. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 69, como se muestra en la Tabla 18. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 70, como se muestra en la Tabla 18. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 70, como se muestra en la Tabla 18. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 69 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 70, como se muestra en la Tabla 18. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 226 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 227 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 228 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 18. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 229 o modificaciones conservativas de la misma una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 230 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen

la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 231 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 18. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 226 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 227 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 228 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 229 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 230 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 231 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 18. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 226, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 227, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 228, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 229, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 230, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 231.

Tabla 18

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GFTFSNYA [SEQ ID NO: 226]	INGRGSST [SEQ ID NO: 227]	ARYISRGLGDS [SEQ ID NO: 228]
V _L	NSNIERNY [SEQ ID NO: 229]	DND [SEQ ID NO: 230]	GTWSSSLRGWV [SEQ ID NO: 231]
V _H completa	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMNWVRQAPGKG LEWVSTINGRGSSTIYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TATYYCARYISRGLGDSWGQGLVTV [SEQ ID NO:69]		
ADN	Gaggtgcagctggtggagtcggggggaggttgatacagcctggggggtcctgagactctctgtgc agcctctggattcacccttagcaactatgccatgaactgggtccgaggtccaggaaggggctgga gtgggtctcaactaataatggtcgtgtagtagtacaatctacgcagactccgtgaagggccggtcacca tccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacagcca cgtattactgtgcgcgctacatctctcgtggtctgggtgattcttggggtaaggtactctggtgaccgtctc ctca [SEQ ID NO:71]		
V _L completa	QSVVTQPPSMSAAPGQQVTISCSGGNSNIERNYVSWYLQLPGTAP KLVIFDNDRRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSSLRGWVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:70]		
ADN	Cagtctgtcgtgacgcagccgccctcaatgtctgcggccccaggacagcaagtcaccatctctgtct ggaggcaactccaacattgagagaaattatgtatcctgttacctccagctccctggaacagccccaac tcgtcattttgacaatgatagcgcaccctcagggtaccctgaccgattctctggtccaagtctggcacgt cagccaccctgggcatcaccggactccagactggggacgagggccgattactgctggaacatgggat agcagcctgagaggttgggtgttcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:72]		
scFv	QSVVTQPPSMSAAPGQQVTISCSGGNSNIERNYVSWYLQLPGTAP KLVIFDNDRRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSSLRGWVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEV QLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMNWVRQAPGKGL WVSTINGRGSSTIYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT ATYYCARYISRGLGDSWGQGLVTV [SEQ ID NO:117]		

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 118 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido

de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-164 (también denominado "scFv ET150-14").

5 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 73 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 74, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 19. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 73, como se muestra en la Tabla 19. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 73, como se muestra en la Tabla 19. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 74, como se muestra en la Tabla 19. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 74, como se muestra en la Tabla 19. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 73 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 74, como se muestra en la Tabla 19. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 232 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 233 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 234 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 19. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 235 o modificaciones conservativas de la misma una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 236 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 237 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 19. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 232 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 233 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 234 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 235 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 236 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 237 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 19. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 232, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 233, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 234, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 235, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 236, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 237.

Tabla 19

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFTSYY [SEQ ID NO: 232]	INPSGGST [SEQ ID NO: 233]	ARAGMGMDT [SEQ ID NO: 234]
V _L	SSDVGGYNY [SEQ ID NO: 235]	EVS [SEQ ID NO: 236]	SSYAGSNTLV [SEQ ID NO: 237]

(continuación)

V _H completa	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHWRQAPG QGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARAGMGMDTWGQGLVTVSS [SEQ ID NO:73]
ADN	Cagatgcagctggcagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaagtttctgca aggcatctggatacaccctcaccagctactatgatcactgggtgacagggccctggacaagggcttg agtggatgggaataatcaaccctagtgggtgtagcacaagctacgcacagaagtccagggcagatc accatgaccagggacacgtccacagcagcagctctacatggagctgagcagcctgagatctgaggaca cggccgtgtactgtgctgctgctggatgggtatggatactggggtaaggtactctggtgaccgt ctctca [SEQ ID NO:75]
V _L completa	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGK APKLMIEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYY CSSYAGSNTLVFVGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:74]
ADN	Cagtctgcctgactcagcctccctccgctcgggtctcctggacagtcagtcaccatctctgact ggaaccagcagtgacgttggtgtataactatgtctcctggtaccaacagcaccagggcaagccccc aaactcatgattatgaggtcagtaagcggccctcagggctcctgatcgttctctgctccaagtctgg caacacggcctccctgaccgtctctgggctccaggctgaggatgaggctgattactgagctcatat gcaggcagcaacacctggtgttcggcgaggaccagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:76]
scFv	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGK APKLMIEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYY CSSYAGSNTLVFVGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMA QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHWRQAPG QGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARAGMGMDTWGQGLVTVSS [SEQ ID NO:118]

5 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 119 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-165 (también denominado "scFv ET150-15").

10 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 77 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 78, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 20. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 77, como se muestra en la Tabla 20. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 77, como se muestra en la Tabla 20. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 74, como se muestra en la Tabla 20. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 74, como se muestra en la Tabla 20. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una scFv que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 118, como se muestra en la Tabla 20.

aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 78, como se muestra en la Tabla 20. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 78, como se muestra en la Tabla 20. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 77 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 78, como se muestra en la Tabla 20. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 238 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 239 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 240 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 20. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 241 o modificaciones conservativas de la misma una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 242 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 243 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 20. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 238 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 239 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 240 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 241 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 242 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 243 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 20. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 238, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 239, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 240, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 241, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 242, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 243.

Tabla 20

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFTAYS [SEQ ID NO: 238]	INPSSGGA [SEQ ID NO: 239]	ARNVGGQADD [SEQ ID NO: 240]
V _L	SSDIGGYNY [SEQ ID NO: 241]	EVN [SEQ ID NO: 242]	ASFAGRKTLV [SEQ ID NO: 243]
V _H completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCRASGYTFTAYSLSLHWVRQAPGQ GLEWMGWINPSSGGAVYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSGL RSDDTAVYYCARNVGGQADDWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:77]		
ADN	Caggtgcagctggtgcagtctgggctgaggtgaagaagcctgggacctcagtgaggctcctgca gggcttctggatacactcaccgcctactctttacactgggtgcgacaggccctggacaagggcttg agtggatgggatggatcaaccctagcagtggtggcgcagttatgcacagaaatttcagggtagggtca ccatgaccaggacacgtccatcagcacagcctacatggagctgagtgacctgagatctgacgacac ggccgtgtattactgtgcgcgaacgttggtggcagctgatgactggggtcaaggtactctggtgac cgtctcctca [SEQ ID NO:79]		
V _L completa	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDIGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVNKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYY CASFAGRKTLVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:78]		

(continuación)

ADN	<p>Caatctgcctgactcagcctccctccgcgtccgggtctctggacagtcagtcaccatctctctgactg gaaccagcagtgacattggtggtataactatgtctctggtaccaacagcaccaggcaagccccca aactcatgattatgaggtaataagcggccctcaggggtccctgatcgttctcgggctccaagtctgg caacacggcctcctgaccgtctctgggctccaggctgaggatgaggctgattattactgcgcctcattt gcgggcaggaagacattggtcttcggcggaggaccagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:80]</p>
scFv	<p>QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDIGGYNYSWYQQHPGKA PKLMIYEVNKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYY CASFAGRKTLVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMA QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCRASGYTFTAYSLHWVRQAPGQ GLEWMGWINPSSGGAVYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSGL RSDDTAVYYCARNVGGQADDWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:119]</p>

5 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 120 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-167 (también denominado "scFv ET150-17").

10 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 81 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 82, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 21. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 81, como se muestra en la Tabla 21. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 81, como se muestra en la Tabla 21. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 82, como se muestra en la Tabla 21. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 82, como se muestra en la Tabla 21. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 81 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 82, como se muestra en la Tabla 21. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 244 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 245 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 246 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 21. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 247 o modificaciones conservativas de la misma una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 248 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 249 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 21. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 244 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 245 o modificaciones

conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 246 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 247 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 248 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 249 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 21. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 244, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 245, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 246, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 247, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 248, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 249.

Tabla 21

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFTAYS [SEQ ID NO: 244]	INPSSGGA [SEQ ID NO: 245]	ARNVGGHADD [SEQ ID NO: 246]
V _L	STDIGGYNY [SEQ ID NO: 247]	EVN [SEQ ID NO: 248]	ASFAGRKTLV [SEQ ID NO: 249]
V _H completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCRASGYTFTAYSLHWVRQAPGQ GLEWMGWINPSSGGAVYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSL RSDDTAVYYCARNVGGHADDWGQGLVTVSS [SEQ ID NO:81]		
ADN	Caggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaaaaagcctggggcctcagtgaaagtctcctgca gggcttctggatacaccctcaccgctactctttacactgggtgcgacaggccctggacaagggcttg agtggatgggatggatcaaccctagcagtggtggcgagttatgcacagaaattcagggtagggta ccatgaccagggacacgtccatcagcacagcctacatggagctgagtgccctgagatctgacgacac ggccgtgtattactgtgcgcgaacgttgggtggtcacgctgatgactggggtaagggtactctggtgac cgtctcctca [SEQ ID NO:83]		
V _L completa	QSALTOPPSASGSPGOSVTISCTGTSTDIGGYNYVSWYOHHPKA PKLMIYEVNKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYY CASFAGRKTLVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:82]		
ADN	Caatctgcctgactcagcctcctccgcgtccgggtctcctggacagtcagtcaccatctcctgactg gaaccagcactgacattggtggtataactatgtctcctgtaccaacaccaccaagcaagccccc aactcatgattatgaggtcaataagcggccctcaggggtccctgatcgttctcgggctccaagtctgg caacacggcctcctgaccgtctctgggctccaggctgaggatgaggctgattactgacctcattt gcgggcaggaagacattggtcttcggcggaggaccagaagctgacctcctaggt [SEQ ID NO:84]		
scFv	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSTDIGGYNYVSWYQHHPKA PKLMIYEVNKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYY CASFAGRKTLVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMA QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCRASGYTFTAYSLHWVRQAPGQ GLEWMGWINPSSGGAVYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSL RSDDTAVYYCARNVGGHADDWGQGLVTVSS [SEQ ID NO:120]		

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 121 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-169 (también denominado "scFv ET150-19").

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 85 y una región

variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 86, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 22. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 85, como se muestra en la Tabla 22. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 85, como se muestra en la Tabla 22. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 86, como se muestra en la Tabla 22. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 86, como se muestra en la Tabla 22. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 250 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 251 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 252 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 22. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 253 o modificaciones conservativas de la misma una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 254 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 255 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 22. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 250 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 251 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 252 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 253 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 254 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 255 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 22. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 250, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 251, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 252, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 253, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 254, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 255.

Tabla 22

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GFTFNTYG [SEQ ID NO: 250]	ISANNIGHT [SEQ ID NO: 251]	ARGGYHHQMQRYY KATSVYSYD [SEQ ID NO: 252]
V _L	SSNIGNNY [SEQ ID NO: 253]	DNN [SEQ ID NO: 254]	GTWDSSLSGVV [SEQ ID NO: 255]
V _H completa	QVQLVQSGGEVKKPGASVKVCSCKASGFTFNTYGISWVRQAPGQ GLEWMGWISANNIGHTKSAQRFQDRVAMATDTSTSTAYMELRSL KFDDTAVYYCARGGYHHQMQRYYKATSVYSYDWGQGLTVTS S [SEQ ID NO:85]		

(continuación)

ADN	Caggctccagctgggtcagctctggaggtgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaaggtctctgca aggcttctggttcacctttaacacctatggcatcagttgggtgcgacaggcccctggacaagggcttga gtggatgggatggatcagcgcctaacaatggtcacacaaagtctgcacagaggtccaggacagagtcg ccatggccacagacacatccacgagcagggcctacatggagctgaggagcctgaaatttgacgacac ggccgtgtattactgtgcgcgcggtggttaccatcatcagatgcagcgggtactacaagctacttctgttt actctgattactggggtaaggtactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO:87]
VL completa	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAP KLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLSGVVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:86]
ADN	Cagctctgctgtgacgcagccgcctcagtgctgcggccccaggacagaaggtccatctctctgctc tggagcagctccaacattgggaataatfatgtatcctggtaccagcaactcccaggaacagccccc actcctcatttatgacaataataagcgaccctcagggtattcctgaccgattctctggctccaagtctggca cgtctgccaccctgggcatcaccggactccagactggggacgaggccgattattactcggaacatgg gatagcagcctgagtggtgtggtattcggcggagggaaccaagctgaccgtcttaggt [SEQ ID NO:88]
scFv	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAP KLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLSGVVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQV QLVQSGGEVKKPGASVKVSKASGFTFNTYGISWVRQAPGQGLE WMGWISANNHGTKSAQRFQDRVAMATDTSTSTAYMELRSLKFD DTAVYYCARGGYHHQMQRYYKATSVYSDYWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:121]

5 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-172 (también denominado "scFv ET150-22").

10 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 89 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 90, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 23. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 89, como se muestra en la Tabla 23. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 89, como se muestra en la Tabla 23. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 90, como se muestra en la Tabla 23. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende

aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 90, como se muestra en la Tabla 23. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 89 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 90, como se muestra en la Tabla 23. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 256 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 257 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 258 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 23. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 259 o modificaciones conservativas de la misma una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 260 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 261 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 23. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 256 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 257 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 258 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 259 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 260 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 261 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 23. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 256, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 257, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 258, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 259, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 260, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 261.

Tabla 23

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFTSY [SEQ ID NO: 256]	INPSGGSS [SEQ ID NO: 257]	ARAGMGMDT [SEQ ID NO: 258]
V _L	SSDVGGYNY [SEQ ID NO: 259]	EVS [SEQ ID NO: 260]	SSYAGSNTLV [SEQ ID NO: 261]
V _H completa	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHWRQAPG QGLEWMGIINPSGGSSSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSL RSEDTAVYYCARAGMGMDTWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:89]		
ADN	Cagatgcagctggtgcagctctgggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggttctctgca aggcatctggatacactcaccagctactatagcactgggtgcgacagggccctggacaagggcttg agtggatgggaataatcaacctagtggtgtagctcaagctacgcacagaagtccagggcagagtc accatgaccagggacacgtccacgagcacagctctacatggagctgagcagcctgagatctgaggaca cggcctgtattactgtgcgcgcgctggtatgggtatggatactggggcaaggtactctggtgacctg ctctca [SEQ ID NO:91]		
V _L completa	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGK APKLMIEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYY CSSYAGSNTLVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:90]		
ADN	Cagctgcacctgactcagcctccctccgctcgggtctctctggacagtcagtcaccatctctgcaact ggaaccagcagtgacgttggtggtataactatgctctctgtaccaacagcaccaggcaagcccc aaactcatgattatgaggtcagtaagcggccctcaggggtcctgatcgttctctggtccaagtctgg caacacggcctcctgacctctctgggctccaggtgaggatgaggctgattattactgcagctcatat gcaggcagcaacacctggtgttcggcgaggaccagctgacctgtaggt [SEQ ID NO:92]		

(continuación)

scFv	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGINVSWYQQHPGK APKLMIEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYY CSSYAGSNTLVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMA QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWRQAPG QGLEWMGIINPSGGSSSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSL RSEDTAVYYCARAGMGMDTWGQGLTVVSS [SEQ ID NO:122]
------	--

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 123 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-173 (también denominado "scFv ET150-23").

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 93 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 94, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 24. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 93, como se muestra en la Tabla 24. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 93, como se muestra en la Tabla 24. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 94, como se muestra en la Tabla 24. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 94, como se muestra en la Tabla 24. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 93 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 94, como se muestra en la Tabla 24. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 262 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 263 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 264 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 24. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 265 o modificaciones conservativas de la misma una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 266 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 267 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 24. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 262 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 263 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 264 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 265 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 266 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 267 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 24. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 262, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 263, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 264, una CDR1 de V_L

que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 265 f, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 266, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 267.

5

Tabla 24

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFTSY [SEQ ID NO: 262]	INPSGGST [SEQ ID NO: 263]	ARDVISGFDS [SEQ ID NO: 264]
V _L	SSDVGGYNY [SEQ ID NO: 265]	GVS [SEQ ID NO: 266]	SSYAGVNNLM [SEQ ID NO: 267]
V _H completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHWRQAPGQ GLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARDVISGFDSWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:93]		
ADN	Caggtgcagctggtgcaatctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaagttctctgcaa ggcatctggatacaccctcaccagctactatgactgggtgcgacaggccctggacaagggctgga gtggatgggaataatcaaccctagtggtgtagcacaagctacgcacagaagttccagggcagagtcac catgaccaggacacgtccacgagcagctctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacactg ccgtgtattactgtgcgcgcgacgttatctctggttcgattctggggtaaggtactctggtgaccgtctc ctca [SEQ ID NO:95]		
V _L completa	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQSPGKAP RLMIYGVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCS SYAGVNNLMFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:94]		
ADN	Cagctgcacctgactcagcctgcctcctgctggtctctctggacagtcgacaccatctctgactgg aaccagcagtgacgttggtggtataactatgctcctggtaccaacaatccccaggcaagccccaga ctcatgattatggggcagtaagcggcctctggggcctctgctctctggtccaagtctggcaac acggcctcctgaccgtctctgggctccaggctgaagatgaggctgattactgacagctcatatgcagg cgtaacaatlaatgttcggcgaggaccagaagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:96]		
scFv	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQSPGKAP RLMIYGVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCS SYAGVNNLMFGGGTKLTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQV QLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHWRQAPGQGL EWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS TAVYYCARDVISGFDSWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:123]		

10 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 301 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-024 (también denominado "scFv ET150-174").

15 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 302 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 303, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 25. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una
20 secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o

aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 302, como se muestra en la Tabla 25. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 302, como se muestra en la Tabla 25. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 303, como se muestra en la Tabla 25. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 302 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 303, como se muestra en la Tabla 25. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 304 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 305 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 306 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 25. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 307 o modificaciones conservativas de la misma una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 308 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 309 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 25. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 304 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 305 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 306 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 307 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 308 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 309 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 25. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 304, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 305, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 306, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 307, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 308, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 309.

Tabla 25

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GFTFGDYG [SEQ ID NO: 304]	INWNGGST [SEQ ID NO: 305]	ARSKQGY [SEQ ID NO: 306]
V _L	SRDAGGYNY [SEQ ID NO: 307]	EVT [SEQ ID NO: 308]	SSYGGSNNFRV [SEQ ID NO: 309]
V _H completa	EVQLVESGGGVVVRP ¹ GGSL ² R ³ LSCAASGFTFGDYGMSW ⁴ VRQAPGK GLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARSKQDYWGQGLVTVSS [SEQ ID NO:302]		
ADN	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCT TTGGTGATTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAA GGGGCTGGAGTGGTCTCTGGTATTAATTGGAATGGTGGTAGC ACAGGTTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGA ¹⁰ ACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTC TGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGCGCTCTAA ACAGGATTACTGGGGTCAAGG ¹⁵ ACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [SEQ ID NO:310]		

(continuación)

VL completa	<p>MKKT AIAIA VALAGFATVAQA AELQSALTQPPSASGSPGQSVTIS CTGTSRDAGGYN YFSWYQQHPGKAPKLLIYEVTKRPSGVPDRFS GSKSGKTASLTVSGLQADDEAVYYCSSYGGSNFRVFGGGTKLT VLG [SEQ ID NO:302]</p>
ADN	<p>ATGAAA AAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGT TTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGCCCTGA CTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCAC CATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGGGACGCTGGTGGTTATAAT TATTTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAAC TCCTGATTTATGAGGTC ACTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGA TCGTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAAGACGGCCTCCCTGACC GTCTCTGGGCTCCAGGCTGACGATGAGGCTGTATATTACTGCA GCTCATATGGAGGCAGCAACA ACTTTCGGGTGTTCCGGCGGAG GGACCAAGCTGACCGTCTAGGT [SEQ ID NO:311]</p>
scFv	<p>MKKT AIAIA VALAGFATVAQA AELQSALTQPPSASGSPGQSVTIS CTGTSRDAGGYN YFSWYQQHPGKAPKLLIYEVTKRPSGVPDRFS GSKSGKTASLTVSGLQADDEAVYYCSSYGGSNFRVFGGGTKLT VLGSRRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGVVRRPGSLR LSCAASGFTFGDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYA DSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSKQDYW GQGLTVTVSS [SEQ ID NO:301]</p>
ADN	<p>ATGAAA AAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGT TTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGCCCTGA CTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCAC CATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGGGACGCTGGTGGTTATAAT TATTTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAAC TCCTGATTTATGAGGTC ACTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGA TCGTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAAGACGGCCTCCCTGACC GTCTCTGGGCTCCAGGCTGACGATGAGGCTGTATATTACTGCA GCTCATATGGAGGCAGCAACA ACTTTCGGGTGTTCCGGCGGAG GGACCAAGCTGACCGTCTAGGT TCTAGAGGTGGTGGTGGTA GCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGG CCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGC CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTAC CTTTGGTGATTATGGCATGAGCTGGGTCCGCAAGCTCCAGGG AAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTGGTATTAATTGGAATGGTGGTA GCACAGGTTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAACGCCAAGA ACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAG TCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGCGCTCT AAACAGGATTACTGGGGTCAAGG TACTCTGGTGACCGTCTCCT CA [SEQ ID NO:312]</p>

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 313 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa

como scFv ET150-026 (también denominado "scFv ET150-176").

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 314 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 315, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 26. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 314 como se muestra en la Tabla 26. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 314, como se muestra en la Tabla 26. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 315, como se muestra en la Tabla 26. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 315, como se muestra en la Tabla 26. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 314 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 315 como se muestra en la Tabla 26. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 316 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 317 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 318 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 26. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 319 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 320 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 321 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 26. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 316 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 317 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 318 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 319 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 320 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 321 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 26. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 316, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 317, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 318, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 319, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 320, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 321.

Tabla 26

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GFTFSNYA [SEQ ID NO: 316]	ITNSGRST [SEQ ID NO: 317]	ARVTHRRYGSTFDS [SEQ ID NO: 318]
V _L	SSNIGSNT [SEQ ID NO: 319]	SNN [SEQ ID NO: 320]	AAWDDSVNGYV [SEQ ID NO: 321]

(continuación)

V _H completa	<p>QLQLQESGGGSVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGK GLEWVSAITNSGRSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLSLQMSSLRA EDTAVYYCARVTHRRYGSTFDSRGQGLVTVSS [SEQ ID NO:314]</p>
ADN	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGGGGAGGCTCGGTACAGCCG GGGGGGTCTCTGAGACTGTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TTAGCAACTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATCACTAATAGTGGTTCGTAG TACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCC AGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTCTTTGCAAATGAGCAGC CTGAGAGCCGAAGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCGTTA CTCATCGTCGTTACGGTTCCTACTTTCGATTCTCGGGGTCAAGGT ACTCTGGTGACCGTCTCCTCA ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGC [SEQ ID NO:322]</p>
V _L completa	<p>MKKTAIAlAVALAGFATVAQAELSYELTQPPSASGTPGQRVSIS CSGSSSNIGSNTVNWYQQFPGTAPKLLIHSNNQRPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGPQSEDEADYYCAAWDDSVNGYVFGTGTKVTVL G [SEQ ID NO:315]</p>
ADN	<p>ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGT TTCGCTACCGTGGCCAGGCCGGCCGAGCTCTCCTATGAGCTGA CTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCA GCATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGGAGTAATAC TGTAAACTGGTACCAACAGTTCCTCCGGAACGGCCCCCAAATC CTCATCCATAGTAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACC GATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCAT CAGTGGGCCCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTACTGTGCA GCTTGGGATGACAGTGTGAATGGTTATGTCTTCGGAACTGGGA CCAAGGTCACCGTCCTAGGT [SEQ ID NO:323]</p>
scFv	<p>MKKTAIAlAVALAGFATVAQAELSYELTQPPSASGTPGQRVSIS CSGSSSNIGSNTVNWYQQFPGTAPKLLIHSNNQRPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGPQSEDEADYYCAAWDDSVNGYVFGTGTKVTVL GSRGGGSGGGGSGGGGSLMAQLQLQESGGGSVQPGGSLRLS CAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAITNSGRSTYYADSV KGRFTISRDNKNTLSLQMSSLRAEDTAVYYCARVTHRRYGSTF DSRGQGLVTVSS [SEQ ID NO:313]</p>

(continuación)

ADN	<p>ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGT TTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCTCCTATGAGCTGA CTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCA GCATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGGAGTAATAC TGTAAACTGGTACCAACAGTTCCTCCGGAACGGCCCCAACTC CTCATCCATAGTAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACC GATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCAT CAGTGGGCCCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTACTGTGCA GCTTGGGATGACAGTGTGAATGGTTATGTCTTCGGAAGTGGGA CCAAGGTCACCGTCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGG CGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCA GCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGGGAGGCTCGGTACAGCCGGG GGGGTCTCTGAGACTGTCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTT AGCAACTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATCACTAATAGTGGTCGTAGTA CATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAG AGACAATTCCAAGAACACGCTGTCTTTGCAAATGAGCAGCCTG AGAGCCGAAGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCGTTACTC ATCGTCGTTACGGTCTACTTTTCGATTCTCGGGGTCAAGGTACT CTGGTGACCGTCTCTCA [SEQ ID NO:324]</p>
-----	--

5 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 325 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-028 (también denominado "scFv ET150-178").

10 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 326 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 327, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 27. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 325 como se muestra en la Tabla 27. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 325, como se muestra en la Tabla 27. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 326, como se muestra en la Tabla 27. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 326, como se muestra en la Tabla 27. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 325 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 327 como se muestra en la Tabla 27. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 328 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la

5 secuencia mostrada en SEQ ID NO: 329 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que
 comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 330 o modificaciones conservativas de la
 misma, como se muestra en la Tabla 27. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular
 comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 331 o
 10 modificaciones conservativas de la misma una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia
 mostrada en SEQ ID NO: 332 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende
 aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 333 o modificaciones conservativas de la misma, como
 se muestra en la Tabla 27. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1
 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 328 o modificaciones
 15 conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ
 ID NO: 329 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la
 secuencia mostrada en SEQ ID NO: 330 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende
 aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 331 o modificaciones conservativas de la misma, una
 CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 332 o modificaciones
 20 conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ
 ID NO: 333 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 27. En ciertas realizaciones, el
 dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la
 secuencia mostrada en SEQ ID NO: 328, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia
 mostrada en SEQ ID NO: 329, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en
 SEQ ID NO: 330, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO:
 331, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 332, y una CDR3
 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 333.

Tabla 27

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GGTFRSYA [SEQ ID NO: 328]	IIPMLDIT [SEQ ID NO: 329]	ARTYSRSPFHMED F [SEQ ID NO: 330]
V _L	SSNIGGNT [SEQ ID NO: 331]	RNN [SEQ ID NO: 332]	AAWDASRQGV [SEQ ID NO: 333]
V _H completa	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFRSYAITWVRQAPGQ GLEWMGRIIPMLDITNYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARTYSRSPFHMEDFWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:326]		
ADN	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCT GGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCT TCCGCAGCTATGCTATCACCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACA AGGGCTTGAGTGGATGGGAAGGATCATCCCTATGCTTGATATA ACAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACC GCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGC CTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCACTT ACTCTCGTTCTCCGTTCCATATGGAAGATTTCTGGGGTCAAGG TACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [SEQ ID NO:334]		
V _L completa	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQPVLTPPSASGTPGQRVTIS CSGSSSNIGGNTVSWYQQVPGTAPRLLIFRNNQRPPGVPDFRSGS KSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASRQGVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:327]		

25

(continuación)

ADN	<p>ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGT TTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGCCTGTGCTGA CTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCA CCATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAATATCGGAGGTAACAC TGTCAGCTGGTACCAGCAGGTCCCAGGAACGGCCCCCAGACT CCTCATTTTTAGGAATAATCAACGGCCCCCAGGGGTCCCTGAC CGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCA TCAGTGGGCTCCGGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGC AGCATGGGACGCCAGTCGACAAGGGGTGTTTCGGCGGAGGGAC CAAGCTGACCGTCTTAGGT [SEQ ID NO:335]</p>
scFv	<p>MKKTAIAlAVALAGFATVAQAELQPVLTPPSASGTPGQRVTIS CSGSSSNIGGNTVSWYQQVPGTAPRLLIFRNNQRPPGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASRQGVFGGGTKLTVLG SRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGGTFRSYAITWVRQAPGQGLEWMGRIIPMLDITNYAQKFQG RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTYSRSPFHMEDF WGQGLVTVSS [SEQ ID NO:325]</p>
ADN	<p>ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGT TTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGCCTGTGCTGA CTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCA CCATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAATATCGGAGGTAACAC TGTCAGCTGGTACCAGCAGGTCCCAGGAACGGCCCCCAGACT CCTCATTTTTAGGAATAATCAACGGCCCCCAGGGGTCCCTGAC CGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCA TCAGTGGGCTCCGGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGC AGCATGGGACGCCAGTCGACAAGGGGTGTTTCGGCGGAGGGAC CAAGCTGACCGTCTTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGC GGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCCAG GTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGG TCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCC GCAGCTATGCTATCACCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAG GGCTTGAGTGGATGGGAAGGATCATCCCTATGCTTGATATAAC AAACTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATTACCGC GGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCT GAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCACTTAC TCTCGTTCTCCGTTCCATATGGAAGATTTCTGGGGTCAAGGTA CTCTGGTGACCGTCTCCTCA [SEQ ID NO:336]</p>

5 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 337 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-029 (también denominado "scFv ET150-179").

10 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 338 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 339, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una

5 proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 28. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 338 como se muestra en la Tabla 28. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 338, como se muestra en la Tabla 28. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 339, como se muestra en la Tabla 28. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 338 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 339 como se muestra en la Tabla 28. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 340 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 341 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 342 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 28. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 343 o modificaciones conservativas de la misma una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 344 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 345 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 28. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 340 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 341 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 342 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 343 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 344 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 345 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 28. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 340, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 341, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 342, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 343, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 344, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 345.

Tabla 28

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GFTFSSYA [SEQ ID NO: 340]	ISGSGGST [SEQ ID NO: 341]	ARKYQDV [SEQ ID NO: 342]
V _L	SSNIGSNT [SEQ ID NO: 343]	RNN [SEQ ID NO: 344]	AAWDDSLSGRV [SEQ ID NO: 345]
V _H completa	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKG LEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARKYQDVWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:338]		

(continuación)

ADN	<p>GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCT TTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTA GCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTC CAGAGACAATGCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAG CCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGCGCAA ATACCAGGATGTTTGGGGTCAAGGTAAGTCTGGTGACCGTCTCC TCA [SEQ ID NO:346]</p>
V _L completa	<p>MKKTAIAlAVALAGFATVAQAELQSVLTQPPSASGTPGQRVTIS CSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGRVFGGGTKLTVL G [SEQ ID NO:339]</p>
ADN	<p>ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGT TTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGTGCTGA CGCAGCCGCCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCA CCATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATAC TGAAACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAA CCTCATCTATAGGAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGAC CGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCA TCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGC AGCATGGGATGACAGCCTGAGTGGTAGGGTGTTCGGCGGAGG GACCAAGCTGACCGTCCTAGGT [SEQ ID NO:347]</p>
scFv	<p>MKKTAIAlAVALAGFATVAQAELQSVLTQPPSASGTPGQRVTIS CSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGRVFGGGTKLTVL GSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVK GRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARKYQDVWGQGT LVTVSS [SEQ ID NO:337]</p>

(continuación)

ADN	<p>ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGT TTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGTGCTGA CGCAGCCGCCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCA CCATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATAC TGTAAACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAA CCTCATCTATAGGAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGAC CGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCA TCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTACTGTGC AGCATGGGATGACAGCCTGAGTGGTAGGGTGTTCGGCGGAGG GACCAAGCTGACCGTCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGC GGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCC GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCT TTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTA GCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTC CAGAGACAATGCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAG CCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGCGCAA ATACCAGGATGTTTGGGGTCAAGGTA ACTCTGGTGACCGTCTCC TCA [SEQ ID NO:348]</p>
-----	---

5 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 349 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-030 (también denominado "scFv ET150-180").

10 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 350 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 351, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 29. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 350 como se muestra en la Tabla 29. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 350, como se muestra en la Tabla 29. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 351, como se muestra en la Tabla 29. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 351, como se muestra en la Tabla 29. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 350 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 351 como se muestra en la Tabla 29. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 352 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la

5 secuencia mostrada en SEQ ID NO: 353 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que
 comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 354 o modificaciones conservativas de la
 misma, como se muestra en la Tabla 29. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular
 comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 355 o
 10 modificaciones conservativas de la misma una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia
 mostrada en SEQ ID NO: 356 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende
 aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 357 o modificaciones conservativas de la misma, como
 se muestra en la Tabla 29. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1
 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 352 o modificaciones
 15 conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ
 ID NO: 353 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la
 secuencia mostrada en SEQ ID NO: 354 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende
 aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 355 o modificaciones conservativas de la misma, una
 20 CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 356 o modificaciones
 conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ
 ID NO: 357 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 29. En ciertas realizaciones, el
 dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la
 secuencia mostrada en SEQ ID NO: 352, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia
 mostrada en SEQ ID NO: 353, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en
 SEQ ID NO: 354, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO:
 355, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 356, y una CDR3
 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 357.

Tabla 29

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GFSFSGTA [SEQ ID NO: 352]	ISSTGRST [SEQ ID NO: 353]	ARPVSSMTLSIQSDG [SEQ ID NO: 354]
V _L	SSNIGAGYD [SEQ ID NO: 355]	GNS [SEQ ID NO: 356]	QSYDSSLRGYV [SEQ ID NO: 357]
V _H completa	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFSFSGTAMHWVRQAPG KGLEWVSTISSTGRSTYYRDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RGEDTAVYYCARPVSSMTLSIQSDGWGQGLVTVSS [SEQ ID NO:350]		
ADN	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCT GGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTTCAGC TTTAGTGGCACTGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGG AAGGGGCTGGAATGGGTCTCGACTATTAGTAGTACTGGGCGT AGCACATACTACAGAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAAC AGCCTGAGAGGCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGCGC CCGGTTTCTTCTATGACTCTGTCTATCCAGTCTGATGGTTGGG GTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [SEQ ID NO:358]		
V _L completa	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQSVLTQPPSVSGAPGQRVTI SCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGRAPKLLIYGNSNRPSGVPDRF SGSKSGTSASLAITGLQAEDAADYYCQSYDSSLRGYVFGTGTKV TVLG [SEQ ID NO:351]		

25

(continuación)

ADN	<p>ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGT TTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGTGTTG ACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTC ACCATCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGCAGGT TATGATGTACACTGGTACCAGCAGCTTCCAGGAAGAGCCCC AACTCCTCATCTATGGTAACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTC CCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCC TGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATT ACTGCCAGTCCTATGACAGCAGCCTGAGAGGTTATGTCTTCG GAACTGGGACCAAGGTCACCGTCCTAGGT [SEQ ID NO:359]</p>
scFv	<p>MKKTAIAlAVALAGFATVAQAELQSVLTQPPSVSGAPGQRVTI SCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGRAPKLLIYGNSNRPSGVPDRF SGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLRGYVFGTGTKV TVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGGGVVQPGRS LRLSCAASGFSFSGTAMHWVRQAPGKGLEWVSTISSTGRSTYYR DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRGEDTAVYYCARPVSSMT LSIQSDGWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:349]</p>
ADN	<p>ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGT TTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGTGTTG ACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTC ACCATCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGCAGGT TATGATGTACACTGGTACCAGCAGCTTCCAGGAAGAGCCCC AACTCCTCATCTATGGTAACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTC CCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCC TGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATT ACTGCCAGTCCTATGACAGCAGCCTGAGAGGTTATGTCTTCG GAACTGGGACCAAGGTCACCGTCCTAGGTTCTAGAGGTGGTG GTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCG AGATGGCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTG GTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT GGATTCAGCTTTAGTGGCACTGCCATGCACTGGGTCCGCCAG GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTCTCGACTATTAGTAGT ACTGGGCGTAGCACATACTACAGAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTG CAAATGAACAGCCTGAGAGGCGAGGACACGGCCGTATATTA CTGTGCGCGCCCGGTTTCTTCTATGACTCTGTCTATCCAGTCT GATGGTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [SEQ ID NO:360]</p>

5 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 361 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-031 (también denominado "scFv ET150-181").

10 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 362 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 363, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen

la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 30. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 362 como se muestra en la Tabla 30. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 362, como se muestra en la Tabla 30. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 363, como se muestra en la Tabla 30. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 363, como se muestra en la Tabla 30. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 362 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 363 como se muestra en la Tabla 30. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 364 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 365 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 366 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 30. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 367 o modificaciones conservativas de la misma una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 368 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 369 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 30. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 364 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 365 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 366 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 367 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 368 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 369 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 30. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 364, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 365, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 366, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 367, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 368, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 369.

Tabla 30

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFTSY [SEQ ID NO: 364]	INPSGGST [SEQ ID NO: 365]	ARGQKYHSQYSRG GTGGGMTQDM [SEQ ID NO: 366]
V _L	SSNIGNNY [SEQ ID NO: 367]	DNN [SEQ ID NO: 368]	GTWSSSLRNWV [SEQ ID NO: 369]
V _H completa	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHWRQAPG QGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSL RSEDTAVYYCARGQKYHSQYSRGGTGGGMTQDMWQGTLVTV SS [SEQ ID NO:362]		

50

(continuación)

ADN	<p>CAGATGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCT GGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCT TCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACA AGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAG CACAAGCTACGCACAAAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAG CCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCGGT CAGAAATACCATTCTCAGTACTCTCGTGGTGGTACTGGTGGTG GTATGACTCAGGATATGTGGGGTCAAGGTA CTCTGGTGACCGT CTCCTCA [SEQ ID NO:370]</p>
VL completa	<p>MKKTAI AIAVALAGFATVAQAAELQSVVTQPPSVSAAPGQRTIS CSGGSSNIGNNYVSWFQQLPRTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSK SGTSAALDITVLQTGDEADY YCGTWDS SLRNWVFGGGTKLTVL G [SEQ ID NO:363]</p>
ADN	<p>ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGT TTCGCTACCGTGGCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGTCTGGA CGCAGCCGCCCTCTGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAGGGTCAC CATCTCCTGCTCTGGAGGTAGTTCCAACATTGGGAATAATTAT GTTTCCTGGTTCCAACA ACTCCCACGAACAGCCCCCAA ACTCC TCATTTATGACAATAATAAGCGACCCTCAGGGATTCTGACCG ATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCGCCCTGGACATC ACCGTTCTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAA CTTGGGATAGCAGCCTGAGAAATTGGGTGTTCGGCGGAGGGA CCAAGCTGACCGTCCTAGGT [SEQ ID NO:371]</p>
scFv	<p>MKKTAI AIAVALAGFATVAQAAELQSVVTQPPSVSAAPGQRTIS CSGGSSNIGNNYVSWFQQLPRTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSK SGTSAALDITVLQTGDEADY YCGTWDS SLRNWVFGGGTKLTVL GSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYMHWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKF QGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCARGQKYHSQYS RGGTGGGMTQDMWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:361]</p>

(continuación)

ADN	<p>ATGAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGT TTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGTCGTGA CGCAGCCGCCCTCTGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAGGGTAC CATCTCTGCTCTGGAGGTAGTTCCAACATTGGGAATAATTAT GTTTCCTGGTTCCAACAACCTCCACGAACAGCCCCAAACTCC TCATTTATGACAATAATAAGCGACCCTCAGGGATTCTGACCG ATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCGCCCTGGACATC ACCGTTCTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAA CTTGGGATAGCAGCCTGAGAAATTGGGTGTTTCGGCGGAGGGA CCAAGCTGACCGTCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGG CGGCGGCCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCCA GATGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGG GGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTC ACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGC ACAAGCTACGCACAAAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACC AGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGC CTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCGGTC AGAAATACCATTCTCAGTACTCTCGTGGTGGTACTGGTGGTGG TATGACTCAGGATATGTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTC TCCTCA [SEQ ID NO:372]</p>
-----	---

5 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 373 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-032 (también denominado "scFv ET150-182").

10 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 374 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 375, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 31. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 374 como se muestra en la Tabla 31. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 374, como se muestra en la Tabla 31. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 375, como se muestra en la Tabla 31. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 375, como se muestra en la Tabla 31. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 374 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 375 como se muestra en la Tabla 31. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID

NO: 376 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 377 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 378 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 31. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 379 o modificaciones conservativas de la misma una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 380 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 381 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 31. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 376 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 377 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 378 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 379 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 380 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 381 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 31. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 376, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 377, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 378, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 379, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 380, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 381.

25

Tabla 31

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFSRY Y [SEQ ID NO: 376]	MNPNSGNT [SEQ ID NO: 377]	ARGRYHVIDY [SEQ ID NO: 378]
V _L	SSDVGGYNH [SEQ ID NO: 379]	EVT [SEQ ID NO: 380]	SSYAGSAHWV [SEQ ID NO: 381]
V _H completa	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSRYIHWVRQAPGQ GLEWMGMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSL RSEDTAVYYCARGRYHVIDYWGQGLVTVSS [SEQ ID NO:374]		
ADN	GAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCT GGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCT TCAGCAGGTACTATATACTGGGTGCGACAGGCCCTGGAC AAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATGAACCCTAACAGTGGTA ACACAGGCTATGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACCATGA CCAGGAACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCA GCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCGG TCGTTACCATGTTATCGATTACTGGGGTCAAGGTA CTCTGGTG ACCGTCTCCTCA [SEQ ID NO:382]		
V _L completa	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQSVLTQPPSASGSPGQSLTIS CTGTSSDVGGYNHVSQYQYPGKAPKLMIYEVTKRPSGVPDRFS GSKSGNTASLTVSGLQAEDYCYSSYAGSAHWVFGGGTKLT VLG [SEQ ID NO:375]		

(continuación)

ADN	<p>ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGT TTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGTGTTGA CTCAGCCACCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCACTCAC CATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAAC CATGTCTCCTGGTACCAACAGTACCCAGGCAAAGCCCCAAAC TCATGATTTATGAGGTCACTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGA TCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACC GTCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCA GCTCATATGCAGGCAGCGCCATTGGGTGTTTCGGCGGAGGGA CCAAGCTGACCGTCCTAGGT [SEQ ID NO:383]</p>
scFv	<p>MKKTAIAlAVALAGFATVAQAAELQSVLTQPPSASGSPGQSLTIS CTGTSSDVGGINHVSQYQYPGKAPKLMIEVTKRPSGVPDRFS GSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSAHWVFGGGTKLT VLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLMAEVQLVQSGAEVKKPGASVK VSKASGYTFSRYIHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNNGNTGYA QKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGRYHVID YWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:373]</p>
ADN	<p>ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGT TTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGTGTTGA CTCAGCCACCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCACTCAC CATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAAC CATGTCTCCTGGTACCAACAGTACCCAGGCAAAGCCCCAAAC TCATGATTTATGAGGTCACTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGA TCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACC GTCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCA GCTCATATGCAGGCAGCGCCATTGGGTGTTTCGGCGGAGGGA CCAAGCTGACCGTCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGG CGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCGA GGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGG GGCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTC AGCAGGTAATAATACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGATGGATGAACCCTAACAGTGGTAAC ACAGGCTATGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACCATGACC AGGAACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGC CTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCGGTC GTTACCATGTTATCGATTACTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGAC CGTCTCCTCA [SEQ ID NO:384]</p>

5 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 385 y se une específicamente a un polipéptido de GPRC5D (por ejemplo, un polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 97, o fragmentos de la misma), scFv que se designa como scFv ET150-033 (también denominado "scFv ET150-183").

10 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 386 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 387, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen

la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 32. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 386 como se muestra en la Tabla 32. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 386, como se muestra en la Tabla 32. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 387, como se muestra en la Tabla 32. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 387, como se muestra en la Tabla 32. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 386 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 387 como se muestra en la Tabla 32. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 388 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 389 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 390 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 32. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 391 o modificaciones conservativas de la misma una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 392 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 393 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 32. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 388 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 389 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 390 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 391 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 392 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 393 o modificaciones conservativas de la misma, como se muestra en la Tabla 32. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 388, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 389, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 390, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 391, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 392, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 393.

Tabla 32

Antígeno	Polipéptido de GPRC5D que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFNTYY [SEQ ID NO: 388]	INPNNGGT [SEQ ID NO: 389]	ARSDY [SEQ ID NO: 390]
V _L	SSNIGSNY [SEQ ID NO: 391]	RNN [SEQ ID NO: 392]	AAWDDSLSGRV [SEQ ID NO: 393]
V _H completa	QLQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFNTYYLHWVRQAPGQ GLEWMGRINPNNGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSINTAYMELSRL RSDDTAVYYCARSYDYWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:386]		

50

(continuación)

ADN	<p>CAGCTGCAGCTGGTGCAATCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCT GGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCT TCAACACCTACTATCTGCACTGGGTACGACAGGCCCTGGACA AGGGCTTGAGTGGATGGGACGGATCAACCCTAACAAATGGTGG CACAACTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGAC CAGGGACACGTCCATCAACACAGCCTACATGGAGCTGAGCAG GCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCTCT TACGATTACTGGGGTCAAGGTAAGTCTGGTGACCGTCTCCTCA [SEQ ID NO:394]</p>
V _L completa	<p>MKKTAIAlAVALAGFATVAQAELQAVLTQPPSASGTPGQRVTIS CSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAA WDDSLSGRVFGTGTKVTVL G [SEQ ID NO:387]</p>
ADN	<p>ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGT TTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGGCTGTGCTGA CTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCA CCATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATTA TGTATACTGGTACCAGCAGCTCCAGGAACGGCCCCCAAACCTC CTCATCTATAGGAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACC GATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCAT CAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTACTGTGCA GCATGGGATGACAGCCTGAGTGGTCGGGTCTTCGGAAGTGGG ACCAAGGTCACCGTCCTAGGT [SEQ ID NO:395]</p>
scFv	<p>MKKTAIAlAVALAGFATVAQAELQAVLTQPPSASGTPGQRVTIS CSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAA WDDSLSGRVFGTGTKVTVL GSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQLQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFNTYYLHWVRQAPGQGLEWMGRINPNNGGTNYAQK FQGRVTMTRDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSYDYWGQG TLVTVSS [SEQ ID NO:385]</p>

(continuación)

ADN	<p>ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGT TTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGGCTGTGCTGA CTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCA CCATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATTA TGTATACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAATC CTCATCTATAGGAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACC GATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCAT CAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTACTGTGCA GCATGGGATGACAGCCTGAGTGGTCGGGTCTTCGGAACTGGG ACCAAGGTCACCGTCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCG GCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCC AGCTGCAGCTGGTGCAATCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTG GGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTT CAACACCTACTATCTGCACTGGGTACGACAGGCCCTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGACGGATCAACCCTAACAATGGTGGC ACAACTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACC AGGGACACGTCCATCAACACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGG CTGAGATCTGACGACACGGCCGTGATTACTGTGCGCGCTCTT ACGATTACTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [SEQ ID NO:396]</p>
-----	---

5 Un dominio de unión a antígeno extracelular (por ejemplo, scFv) comprende regiones V_H y/o V_L que tienen alta homología (es decir, 80 % o superior) con respecto a las regiones V_H y V_L de las secuencias mostradas anteriormente, puede obtenerse por mutagénesis (por ejemplo, mutagénesis dirigida al sitio o mediada por PCR), seguida de ensayo del scFv alterado codificado para función retenida (es decir, la afinidad de unión) usando los ensayos de unión descritos en el presente documento. En ciertas realizaciones, una secuencia de V_H que tiene al menos 9 aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % de homología contiene sustituciones (por ejemplo, sustituciones conservativas para generar modificaciones conservativas de una secuencia), inserciones o deleciones con respecto a la secuencia de referencia, pero un dominio de unión a antígeno extracelular (por ejemplo, scFv) que comprende esa secuencia retiene la capacidad de unirse a un polipéptido de GPRC5D. En ciertas realizaciones, una secuencia de V_L que tiene al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % de homología contiene sustituciones (por ejemplo, sustituciones conservativas), inserciones o deleciones con respecto a la secuencia de referencia, pero un dominio de unión a antígeno extracelular (por ejemplo, scFv) que comprende esa secuencia retiene la capacidad de unirse a un polipéptido de GPRC5D. En ciertas realizaciones, un total de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 aminoácidos se han sustituido, insertado y/o sometido a deleción en las secuencias desveladas. Por ejemplo, y no a modo de limitación, una secuencia de V_H o una secuencia de V_L, puede tener hasta aproximadamente uno, hasta aproximadamente dos, hasta aproximadamente tres, hasta aproximadamente cuatro, hasta aproximadamente cinco, hasta aproximadamente séricas, hasta aproximadamente siete, hasta aproximadamente ocho, hasta aproximadamente nueve o hasta aproximadamente diez restos de aminoácido que están modificados y/o sustituidos. A continuación se proporcionan ejemplos no limitantes de modificaciones conservativas, por ejemplo, en la Tabla 33.

35 Como se usa en el presente documento, la expresión "modificaciones de secuencia conservativas" se refiere a modificaciones de aminoácido que no afectan o alteran significativamente las características de unión del CAR desvelado en el presente documento (por ejemplo, el dominio de unión a antígeno extracelular) que comprende la secuencia de aminoácidos. Tales modificaciones conservativas incluyen sustituciones de aminoácido, adiciones y deleciones. En el scFv humano de la materia objeto desvelada en el presente documento pueden introducirse modificaciones mediante técnicas estándar conocidas en la técnica, tales como mutagénesis dirigida al sitio y

mutagénesis mediada por PCR. Los aminoácidos pueden clasificarse en grupos de acuerdo con sus propiedades fisicoquímicas tales como carga y polaridad. Las sustituciones de aminoácido conservativas son aquellas en las que el resto de aminoácido está reemplazado con un aminoácido dentro del mismo grupo. Por ejemplo, los aminoácidos pueden clasificarse por carga: aminoácidos cargados positivamente que incluyen lisina, arginina, histidina, aminoácidos cargados negativamente que incluyen ácido aspártico, ácido glutámico, aminoácidos con carga neutra que incluyen alanina, asparagina, cisteína, glutamina, glicina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina. Además, los aminoácidos pueden clasificarse por polaridad: aminoácidos polares que incluyen arginina (polar básico), asparagina, ácido aspártico (polar ácido), ácido glutámico (polar ácido), glutamina, histidina (polar básico), lisina (polar básico), serina, treonina, y tirosina; aminoácidos no polares que incluyen alanina, cisteína, glicina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, triptófano y valina. Por lo tanto, uno o más restos de aminoácido dentro de una región CDR pueden reemplazarse con otros restos de aminoácido del mismo grupo y el anticuerpo alterado puede someterse a ensayo para determinar la función retenida (es decir, las funciones mostradas en (c) a (1) anteriormente) usando los ensayos funcionales descritos en el presente documento. En ciertas realizaciones, no más de uno, no más de dos, no más de tres, no más de cuatro, no más de cinco restos dentro de una secuencia específica o una región CDR están alterados. En la Tabla 33 se muestran sustituciones de aminoácido conservativas a modo de ejemplo.

Tabla 33

Resto Original	Sustituciones de aminoácido conservativas a modo de ejemplo
Ala (A)	Val; Leu; Ile
Arg (R)	Lys; Gln; Asn
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg
Asp(D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn; Glu
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe
Leu (L)	Ile; Val; Met; Ala; Phe
Lys (K)	Arg; Gln; Asn
Met (M)	Leu; Phe; Ile
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Val; Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala

En ciertas realizaciones no limitantes, un dominio de unión a antígeno extracelular del CAR puede comprender un conector que conecta la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera del dominio de unión a antígeno extracelular. Como se usa en el presente documento, el término "conector" se refiere a un grupo funcional (por ejemplo, químico o polipeptídico) que une covalentemente dos o más polipéptidos o ácidos nucleicos de modo que se conecten entre sí. Como se usa en el presente documento, un "conector peptídico" se refiere a uno o más aminoácidos usados para acoplar dos proteínas juntas (por ejemplo, para acoplar dominios V_H y V_L). En Shen *et al.*, Anal. Chem. 80(6): 1910-1917 (2008) y en el documento WO 2014/087010 se desvelan ejemplos no limitantes de conectores peptídicos.

En un ejemplo no limitante, el conector es un conector G4S que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, la secuencia nucleotídica que codifica la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98 se muestra en SEQ ID NO: 99. En un ejemplo no limitante, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 284. En ciertas realizaciones, la secuencia nucleotídica

que codifica la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 307 se muestra en SEQ ID NO: 285.

En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 286 como se proporciona a continuación.

5 GGGGS [SEQ ID NO:286].

En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 287 como se proporciona a continuación.

10 SGGSGGS [SEQ ID NO:287].

En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 288 como se proporciona a continuación.

GGGSGGGGS [SEQ ID NO:288].

15 En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 289 como se proporciona a continuación.

GGGSGGGGS [SEQ ID NO:289].

En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 290 como se proporciona a continuación.

20 GGGSGGGGS [SEQ ID NO:290].

En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 291 como se proporciona a continuación.

25 GGGSGGGGS [SEQ ID NO:291].

En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 292 como se proporciona a continuación.

30 GGGSGGGGS [SEQ ID NO:292].

En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 293 como se proporciona a continuación.

GGGSGGGGS [SEQ ID NO:293].

35 En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 294 como se proporciona a continuación.

GGGSGGGGS [SEQ ID NO:294].

En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 295 como se proporciona a continuación.

40 EPKSCDKTHTCPPCP [SEQ ID NO:295].

En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 296 como se proporciona a continuación.

45 GGGSGGGSEPKSCDKTHTCPPCP [SEQ ID NO:296].

En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 297 como se proporciona a continuación.

50 ELKTLPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPCPRCPEPKSCDTPPCPRCPEPKSCDTPPCPRCP [SEQ ID NO:297].

En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 298 como se proporciona a continuación.

GSGSGS [SEQ ID NO:298].

55 En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 299 como se proporciona a continuación.

AAA [SEQ ID NO:299].

60 Además, el dominio de unión a antígeno extracelular puede comprender un péptido líder o señal dirigido a la proteína naciente en el retículo endoplasmático. El péptido señal o líder puede ser esencial si el CAR va a glicosilarse y anclarse en la membrana celular. La secuencia señal o líder puede ser una secuencia peptídica (aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, o aproximadamente 30 aminoácidos de longitud) presente en el extremo N-terminal de proteínas recién sintetizadas que dirigen su entrada a la ruta secretora. En ejemplos no limitantes, el péptido señal se une covalentemente al extremo 5' terminal del dominio de unión a antígeno extracelular. En ciertas realizaciones, el péptido señal comprende un polipéptido CD8 que

65

comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 268 como se proporciona a continuación.
MALPVTALLLPLALLLHAAR [SEQ ID NO:268]

5 La secuencia nucleotídica que codifica la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 268 se muestra en SEQ ID NO: 269, que se proporciona a continuación:

ATGGCTCTCCCAGTGACTGCCCTACTGCTTCCCCTAGCGCTTCTCCTGCATGCAGCTCGT [SEQ ID NO:269]

En ciertas realizaciones, el péptido señal comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 282 como se proporciona a continuación.

10 METDTLLLVVLLLVWPGSTG [SEQ ID NO:282]

La secuencia nucleotídica que codifica la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 282 se muestra en SEQ ID NO: 283, que se proporciona a continuación:

15 ATGGAACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGA [SEQ ID NO:283]

En ciertas realizaciones, el scFv humano comprende una región variable de cadena pesada, una región variable de cadena ligera, un péptido conector entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera, y una etiqueta His y una etiqueta HA. En ciertas realizaciones, la secuencia de aminoácidos de la etiqueta His y la etiqueta HA comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 409, que se proporciona a continuación:

20 TSGQAGQHSHHHHGAYPYDVPDYAS [SEQ ID NO: 409]

La secuencia nucleotídica que codifica SEQ ID NO: 409 es SEQ ID NO: 410, que se proporciona a continuación:

ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGACGTTCCG

GACTACGCTTCT [SEQ ID NO: 410]

25 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular se une a un polipéptido de GPRC5D humano que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 97. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular se une a una, dos, tres o cuatro de región N-terminal (aminoácidos 1-27 de SEQ ID NO: 97), región ECL1 (aminoácidos 85-93 de SEQ ID NO: 97), región ECL2 (aminoácidos 145-167 de SEQ ID NO: 97), y región ECL3 (aminoácidos 226-239 de SEQ ID NO: 97). En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular se une a una región epitópica en la región N-terminal, que incluye, pero no se limita a, una región epitópica que comprende los aminoácidos 16-23 de SEQ ID NO: 97, y una región epitópica que comprende los aminoácidos 10-17 de SEQ ID NO: 97. En ciertas realizaciones, la región epitópica en la región N-terminal comprende los aminoácidos 15-23 de SEQ ID NO: 97. En ciertas realizaciones, la región epitópica en la región N-terminal comprende los aminoácidos 16-25 de SEQ ID NO: 97. En ciertas realizaciones, la región epitópica en la región N-terminal comprende los aminoácidos 10-17 de SEQ ID NO: 97. En ciertas realizaciones, la región epitópica en la región N-terminal comprende los aminoácidos 5-17 de SEQ ID NO: 97.

40 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular se une a una región epitópica en la región ECL1, que incluye, pero no se limita a, una región epitópica que comprende los aminoácidos 85-95 de SEQ ID NO: 97.

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular se une a una región epitópica en la región ECL2, que incluye, pero no se limita a, una región epitópica que comprende los aminoácidos 157-164 de SEQ ID NO: 97. En ciertas realizaciones, la región epitópica en la región ECL2 comprende los aminoácidos 157-164 de SEQ ID NO: 97. En ciertas realizaciones, la región epitópica en la región ECL2 comprende los aminoácidos 157-167 de SEQ ID NO: 97.

50 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular se une a una región epitópica en la región ECL3, que incluye, pero no se limita a, una región epitópica que comprende los aminoácidos 230-237 de SEQ ID NO: 97. En ciertas realizaciones, la región epitópica en la región ECL3 comprende los aminoácidos 229-237 de SEQ ID NO: 97. En ciertas realizaciones, la región epitópica en la región ECL3 comprende los aminoácidos 230-243 de SEQ ID NO: 97. En ciertas realizaciones, la región epitópica en la región ECL3 comprende los aminoácidos 227-237 de SEQ ID NO: 97.

55 En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular se une a una, dos, o tres regiones epitópicas seleccionadas entre el grupo que consiste en una región epitópica que comprende los aminoácidos 16-25 de SEQ ID NO: 97, una región epitópica que comprende los aminoácidos 157-164 de SEQ ID NO: 97, y una región epitópica que comprende los aminoácidos 229-237 de SEQ ID NO: 97. Por ejemplo, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 57 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 58, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende

60

aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 15. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 57. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 57. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 58. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 58. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 57 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 58. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 208 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 209 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 210 o modificaciones conservativas de la misma. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 211 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 212 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 213 o modificaciones conservativas de la misma. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 208 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 209 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 210 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 211 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 212 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 213 o modificaciones conservativas de la misma. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 208, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 209, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 210, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 211, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 212, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 213. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es scFv ET150-2 (o scFv ET150-152).

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular se une a una, dos, o tres regiones epitópicas seleccionadas entre el grupo que consiste en una región epitópica que comprende los aminoácidos 5-17 de SEQ ID NO: 97, una región epitópica que comprende los aminoácidos 85-95 de SEQ ID NO: 97, y una región epitópica que comprende los aminoácidos 157-164 de SEQ ID NO: 97. Por ejemplo, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 61 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 62, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 16. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 61. En ciertas

realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 61. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 62. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 62. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 61 y una VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 62. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 214 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 215 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 216 o modificaciones conservativas de la misma. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 217 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 218 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 219 o modificaciones conservativas de la misma. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 214 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 215 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 216 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 217 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 218 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 219 o modificaciones conservativas de la misma. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 214, una CDR2 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 215, una CDR3 de VH que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 216, una CDR1 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 217, una CDR2 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 218 y una CDR3 de VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 219. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es scFv ET150-155 (o scFv ET150-5).

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular se une a una o dos regiones epitópicas seleccionadas entre el grupo que consiste en una región epitópica que comprende los aminoácidos 15-23 de SEQ ID NO: 97, y una región epitópica que comprende los aminoácidos 230-243 de SEQ ID NO: 97. Por ejemplo, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 65 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 66, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 17. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 65. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 65. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 66, como se muestra en la Tabla 17. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una VL que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 66. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular

comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 65 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 66. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 220 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 221 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 222 o modificaciones conservativas de la misma. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 223 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 224 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 225 o modificaciones conservativas de la misma. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 220 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 221 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 222 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 223 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 224 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 225 o modificaciones conservativas de la misma. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 220, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 221, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 222, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 223, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 224, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 225. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es scFv ET150-8 (o scFv ET150-158).

En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular se une a una, dos, o tres regiones epitópicas seleccionadas entre el grupo que consiste en una región epitópica que comprende los aminoácidos 10-17 de SEQ ID NO: 97, una región epitópica que comprende los aminoácidos 157-167 de SEQ ID NO: 97, y una región epitópica que comprende los aminoácidos 227-237 de SEQ ID NO: 97. Por ejemplo, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 69 y una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 70, opcionalmente con (iii) una secuencia conectora, por ejemplo un péptido conector, entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En ciertas realizaciones, el conector comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 98. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es una proteína de fusión scFv-Fc o IgG humana de longitud completa con regiones V_H y V_L o CDR seleccionadas de la Tabla 18. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 69. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 69. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 81 %, aproximadamente un 82 %, aproximadamente un 83 %, aproximadamente un 84 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 86 %, aproximadamente un 87 %, aproximadamente un 88 %, aproximadamente un 89 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 70. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 70. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 69 y una V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 70. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 226 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 227 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 228 o modificaciones conservativas de la misma. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 229 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 230 o modificaciones conservativas de la misma, y

una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 231 o modificaciones conservativas de la misma. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 226 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 227 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 228 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 229 o modificaciones conservativas de la misma, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 230 o modificaciones conservativas de la misma, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 231 o modificaciones conservativas de la misma. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una CDR1 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 226, una CDR2 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 227, una CDR3 de V_H que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 228, una CDR1 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 229, una CDR2 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 230, y una CDR3 de V_L que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 231. En ciertas realizaciones, el dominio de unión a antígeno extracelular es scFv ET150-18 (o scFv ET150-168).

Dominio transmembrana de un CAR

En ciertas realizaciones no limitantes, el dominio transmembrana del CAR comprende una hélice alfa hidrofóbica que se extiende a al menos una parte de la membrana. Los diferentes dominios transmembrana dan como resultado una estabilidad del receptor diferente. Tras el reconocimiento de antígeno, los receptores se agrupan y se transmite una señal a la célula. De acuerdo con la materia objeto desvelada en el presente documento, el dominio transmembrana del CAR puede comprender un polipéptido CD8, un polipéptido CD28, un polipéptido CD3ζ, un polipéptido CD4, un polipéptido 4-1BB, un polipéptido OX40, un polipéptido ICOS, un polipéptido CTLA-4, un polipéptido PD-1, un polipéptido LAG-3, un polipéptido 2B4, un polipéptido BTLA, un péptido sintético (no basado en una proteína asociada a la respuesta inmunitaria), o una combinación de los mismos.

En ciertas realizaciones, el dominio transmembrana de un CAR desvelado en el presente documento comprende un polipéptido CD28. El polipéptido CD28 puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 %, aproximadamente un 99 % o un 100 % homóloga a la secuencia que tiene una referencia de NCBI n.º: P10747 o NP_006130 (SEQ ID NO: 270), o fragmentos de la misma, y/o puede comprender opcionalmente hasta una o hasta dos o hasta tres sustituciones de aminoácido conservativas. En realizaciones no limitantes, el polipéptido CD28 puede tener una secuencia de aminoácidos que es una parte consecutiva de SEQ ID NO: 270 que tiene al menos 20, o al menos 30, o al menos 40, o al menos 50, y hasta 220 aminoácidos de longitud. Alternativamente o además, en diversas realizaciones no limitantes, el polipéptido CD28 tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 1 a 220, 1 a 50, 50 a 100, 100 a 150, 150 a 200, o 200 a 220 de SEQ ID NO: 270. En ciertas realizaciones, el CAR desvelado en el presente documento comprende un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD28, y un dominio intracelular que comprende una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido CD28. En ciertas realizaciones, el polipéptido CD28 comprendido en el dominio transmembrana y el dominio intracelular tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 114 a 220 de SEQ ID NO: 270.

SEQ ID NO: 270 se proporciona a continuación:

```

1  MLRLLLLALNL FPSIQVTGNK ILVKQSPMLV AYDNAVNLSK KYSYNLFSRE FRASLHKGLD
61  SAVEVCVVYV NYSQQLQVYS KTGFCNDGKL GNEVTFYQL NLYVNQTDIY FCKIEVMYPP
121 PYLDNEKSNG TIIHVKGKHL CPSPLFPGPS KPFWLVVVV GVLACYSLLV TVAFIIFWVR
181 SKRSRLLHSD YMNMPRRPG PTRKHYQPYA PPRDFAAYRS [SEQ ID NO:270]

```

De acuerdo con la materia objeto desvelada en el presente documento, una "molécula de ácido nucleico CD28" se refiere a un polinucleótido que codifica un polipéptido CD28. En ciertas realizaciones, la molécula de ácido nucleico CD28 que codifica el polipéptido CD28 comprendido en el dominio transmembrana y el dominio intracelular (por ejemplo, la región de señalización coestimuladora) del desvelado CAR en el presente documento (aminoácidos 114 a 220 de SEQ ID NO: 270) comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 271 como se proporciona a continuación.

ATTGAAGTTATGTATCCTCCTCCTTACCTAGACAATGAGAAGAGCAATGGAACCATTATCCAT
 GTGAAAGGGAAACACCTTTGTCCAAGTCCCCTATTTCCCGGACCTTCTAAGCCCTTTTGGGTGCTGGTG
 GTGGTTGGTGGAGTCCCTGGCTTGCTATAGCTTGCTAGTAACAGTGGCCTTTATTATTTTCTGGGTGAGG
 AGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCGGGCCCCACCCGC
 AAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC [SEQ ID NO:271]

En ciertas realizaciones, el dominio transmembrana de un CAR desvelado en el presente documento comprende un polipéptido CD8. El polipéptido CD8 puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 %, aproximadamente un 99 % o 100 % homóloga a la secuencia que tiene una referencia de NCBI n.º: AAH25715 (SEQ ID No: 404), o fragmentos de la misma, y/o puede comprender opcionalmente hasta una o hasta dos o hasta tres sustituciones de aminoácido conservativas. En realizaciones no limitantes, el polipéptido CD8 puede tener una secuencia de aminoácidos que es una parte consecutiva de SEQ ID NO: 404 que tiene al menos 20, o al menos 30, o al menos 40, o al menos 50, o al menos 70, o al menos 100, o al menos 150, o al menos 200 y hasta 235 aminoácidos de longitud. Alternativamente o además, en diversas realizaciones no limitantes, el polipéptido CD8 tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 1 a 235, 1 a 50, 50 a 100, 100 a 150, 150 a 200, 130 a 210, o 200 a 235 de SEQ ID NO: 404. En ciertas realizaciones, el polipéptido CD8 comprendido en el dominio transmembrana tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 137 a 207 de SEQ ID NO: 404.

SEQ ID NO: 226 se proporciona a continuación:

1 MALPVTALLL PLALLLHAAR PSQFRVSPLD RTWNLGETVE LKCQVLLSNP TSGCSWLFQP
 61 RGAASPTFL LYLSQNKPKA AEGLDTQRF S GKRLGDTFVL TLSDFRENE GCYFCSALSN
 121 SIMYFSHFVP VFLPAKPTT PPRPPTPAP TIASQPLSLR PEACRPAAGG AVHTRGLDFA
 181 CDIYIWAPLA GTCGVLLSL VITLYCNHRN RRRVCKCPRP VVKSGDKPSL SARYV [SEQ ID NO:
 404].

De acuerdo con la materia objeto desvelada en el presente documento, una "molécula de ácido nucleico CD8" se refiere a un polinucleótido que codifica un polipéptido CD8. En ciertas realizaciones, la molécula de ácido nucleico CD8 que codifica el polipéptido CD8 comprendido en el dominio transmembrana del CAR desvelado en el presente documento (aminoácidos 137 a 207 de SEQ ID NO: 404) comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 405 como se proporciona a continuación.

CCCACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACCCCGGCGCCACGATCGCGTCGCAGCCCCTG
 TCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGCGCCAGCGCGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCC
 TGTGATATCTACATCTGGGCGCCCCTGGCCGGGACTTGTGGGGTCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACC
 CTTTACTGCAAC [SEQ ID NO:227]

En ciertas realizaciones no limitantes, un CAR también puede comprender una región espaciadora que une el dominio de unión a antígeno extracelular al dominio transmembrana. La región espaciadora puede ser suficientemente flexible para permitir que el dominio de unión antígeno se oriente en diferentes direcciones para facilitar el reconocimiento del antígeno. La región espaciadora puede ser la región bisagra de IgG1, o la región CH₂CH₃ de inmunoglobulina y partes de CD3.

Dominio intracelular de un CAR

En ciertas realizaciones no limitantes, un dominio intracelular del CAR puede comprender un polipéptido CD3ζ, que puede activar o estimular una célula (por ejemplo, una célula del linaje linfocito por ejemplo, un linfocito T). CD3ζ comprende tres ITAM, y transmite una señal de activación a la célula (por ejemplo, una célula del linaje linfocito por ejemplo, un linfocito T) después de la unión del antígeno. El polipéptido CD3ζ puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 %, aproximadamente un 99 % o aproximadamente un 100 % homóloga a la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 272, o fragmentos de la misma, y/o puede comprender opcionalmente hasta una o hasta dos o hasta tres sustituciones de aminoácido conservativas. En realizaciones no limitantes, el polipéptido CD3ζ puede tener una secuencia de aminoácidos que es una parte consecutiva de SEQ ID NO: 272 que tiene al menos 20, o al menos 30, o al menos 40, o al menos 50, y hasta 163 aminoácidos de longitud. Alternativamente o además, en diversas realizaciones no limitantes, el polipéptido CD3ζ tiene

una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 1 a 163, 1 a 50, 50 a 100, 100 a 150, o 150 a 163 de SEQ ID NO: 272. En ciertas realizaciones, el polipéptido CD3ζ comprendido en el dominio intracelular de un CAR desvelado en el presente documento tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 52 a 163 de SEQ ID NO: 272.

5 SEQ ID NO: 272 se proporciona a continuación:

```
1 MKWKALFTAA ILQAQLPITE AQSFGLLDPK LCYLLDGILF IYGVILTALF LRVKFSRSAD
61 APAYQQGQNO LYNELNLGRR EYDVLDRR GRDPEMGGKP RRKNPQEGLY NELQKDKMAE
121 AYSEIGMKGE RRRGKGDGL YQGLSTATKD TYDALHMQAL PPR [SEQ ID NO: 272]
```

10 De acuerdo con la materia objeto desvelada en el presente documento, una "molécula de ácido nucleico CD3ζ" se refiere a un polinucleótido que codifica un polipéptido CD3ζ. En ciertas realizaciones, la molécula de ácido nucleico CD3ζ que codifica el polipéptido CD3ζ comprendido en el dominio intracelular de un CAR desvelado en el presente documento (aminoácidos 52 a 163 de SEQ ID NO: 272) comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 273 como se proporciona a continuación.

```
AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTAT
AACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAG
ATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATG
GCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTAC
CAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTAA
[SEQ ID NO: 273]
```

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

20 En ciertas realizaciones, la región de señalización es una región de señalización coestimuladora. En ciertas realizaciones, la región coestimuladora comprende al menos una molécula coestimuladora, que puede proporcionar activación linfocítica óptima. Como se usa en el presente documento, "moléculas coestimuladoras" se refiere a moléculas de superficie celular distintas de receptores antigénicos o sus ligandos que se requieren para una respuesta eficaz de linfocitos a antígeno. La al menos una región de señalización coestimuladora puede incluir un polipéptido CD28, un polipéptido 4-1BB, un polipéptido OX40, un polipéptido ICOS, un polipéptido DAP-10, o una combinación de los mismos. La molécula coestimuladora puede unirse a un ligando coestimulador, que es una proteína expresada en la superficie celular que, tras la unión a su receptor, produce una respuesta coestimuladora, es decir, una respuesta intracelular que efectúa la estimulación proporcionada cuando un antígeno se une a su molécula de CAR. Los ligandos coestimuladores, incluyen, pero no se limitan a CD80, CD86, CD70, OX40L, 4-1BBL, CD48, TNFRSF14, y PD-L1. Como ejemplo, un ligando 4-1BB (es decir, 4-1BBL) puede unirse a 4-1BB (también conocido como "CD137") para proporcionar una señal intracelular que, en combinación con una señal de CAR, induce una función celular receptora del linfocito CAR-T. Los CAR que comprenden un dominio intracelular que comprende una región de señalización coestimuladora que comprende 4-1BB, ICOS o DAP-10 se desvelan en el documento de patente de Estados Unidos n.º 7.446.190 (por ejemplo, la secuencia nucleotídica que codifica 4-1BB se muestra en SEQ ID NO: 15, la secuencia nucleotídica que codifica ICOS se muestra en SEQ ID NO: 16, y la secuencia nucleotídica que codifica DAP-10 se muestra en SEQ ID NO: 17 en el documento de patente de Estados Unidos n.º 7.446.190). En ciertas realizaciones, el dominio intracelular del CAR comprende una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido CD28. En ciertas realizaciones, el dominio intracelular del CAR comprende una región de señalización coestimuladora que comprende dos moléculas coestimuladoras: CD28 y 4-1BB o CD28 y OX40.

45 4-1BB puede actuar como ligando de factor de necrosis tumoral (TNF) y tener actividad estimuladora. El polipéptido 4-1BB puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 %, aproximadamente un 99 % o 100 % homóloga a la secuencia que tiene una referencia de NCBI n.º: P41273 o NP_001552 (SEQ ID NO: 274) o fragmentos de la misma, y/o puede comprender opcionalmente hasta una o hasta dos o hasta tres sustituciones de aminoácido conservativas. En ciertas realizaciones, el polipéptido 4-1BB comprendido en el dominio intracelular de un CAR desvelado en el presente documento tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 214 a 255 de SEQ ID NO: 274. SEQ ID NO: 274 se proporciona a continuación:

```

1  MGNSCYNIVA TLLLVLNFER TRSLQDPCSN CPAGTFCDNN RNQICSPCPP NSFSSAGGQR
61  TCDICRQCKG VFRTRKECSS TSNAECDCTP GFHCLGAGCS MCEQDCKQGQ ELTKKGCKDC
121 CFGTFNDQKR GICRPWTNCS LDGKSVLVNG TKERDVVCGP SPADLSPGAS SVTPPAPARE
181 PGHSPQIISF FLALTSTALL FLLFFLTLRF SVVKRGRKKL LYIFKQPFMR PVQTTQEEDG
241 CSCRFPEEEEE GGCEL [SEQ ID NO: 274]

```

De acuerdo con la materia objeto desvelada en el presente documento, una "molécula de ácido nucleico 4-1BB" se refiere a un polinucleótido que codifica un polipéptido 4-1BB. En ciertas realizaciones, la molécula de ácido nucleico 4-1BB que codifica el polipéptido 4-1BB comprendido en el dominio intracelular de un CAR desvelado en el presente documento (aminoácidos 214 a 255 de SEQ ID NO: 274) comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 300 como se proporciona a continuación.

```

aaacggggcagaaagaagctcctgtatatattcaacaaccatttatgagaccagtacaaactactcaagagga agatggctgtagctgccgattccagaagaa-
gaagaaggaggatgtgaactg [SEQ ID NO: 300]

```

Un polipéptido OX40 puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 %, aproximadamente un 99 % o 100 % homóloga a la secuencia que tiene una referencia de NCBI n.º: P43489 o NP_003318 (SEQ ID NO: 275), o fragmentos de la misma, y/o puede comprender opcionalmente hasta una o hasta dos o hasta tres sustituciones de aminoácido conservativas.

SEQ ID NO: 275 se proporciona a continuación:

```

1  MCVGARRLGR GPCAALLLLG LGLSTVTGLH CVGDTYPSND RCHECRPGN GMVSRCSRSQ
61  NTVCRPCGPG FYNDVVSSKP CKPCTWCNLR SGSERKQLCT ATQDTVCRCR AGTQPLDSYK
121 PGVDCAPCPP GHFSPGDNQA CKPWTNCTLA GKHTLQPASN SSDAICEDRD PPATQPQETQ
181 GPPARPITVQ PTEAWPRTSQ GPSTRPVEVP GGRAVAAILG LGLVLGLLGP LAILLALYLL
241 RRDQRLPPDA HKPPGGGSFR TPIQEEQADA HSTLAKI [SEQ ID NO: 275]

```

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

Un polipéptido ICOS puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 %, aproximadamente un 99 % o 100 % homóloga a la secuencia que tiene una referencia de NCBI n.º: NP_036224 (SEQ ID NO: 276) o fragmentos de la misma, y/o puede comprender opcionalmente hasta una o hasta dos o hasta tres sustituciones de aminoácido conservativas.

SEQ ID NO: 276 se proporciona a continuación:

```

1  MKSGLWYFFL FCLRIKVLTG EINGSANYEM FIFHNGGVQI LCKYPDIVQQ FKMQLLKGGQ
61  ILCDLTKTKG SGNVTSIKSL KFCHSQLSNN SVSFFLYNLD HSHANYFYFCN LSIFDPPPFK
121 VTLTGGYLHI YESQLCCQLK FWLPIGCAAF VVVCILGCIL ICWLTKKKYS SSVHDPNGEY
181 MFMRAVNTAK KSRLTDVTL [SEQ ID NO: 276]

```

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

CTLA-4 es un receptor inhibitorio expresado por linfocitos T activados, que cuando se acopla mediante sus ligandos correspondientes (CD80 y CD86; B7-1 y B7-2, respectivamente), media inhibición o anergia de linfocitos T activados. En estudios tanto preclínicos como clínicos, el bloqueo de CTLA-4 por infusión sistémica de anticuerpos mejoró la respuesta antitumoral endógena aunque, en el contexto clínico, con toxicidades imprevistas significativas.

CTLA-4 contiene un dominio V extracelular, un dominio transmembrana y una cola citoplasmática. Se han caracterizado variantes de empalme alternativas, que codifican diferentes isoformas. La isoforma unida a la membrana funciona como homodímero interconectado mediante un enlace disulfuro, mientras que la isoforma soluble funciona

como monómero. El dominio intracelular es similar al de CD28, ya que no tiene actividad catalítica intrínseca y contiene un motivo YVKM capaz de unirse a PI3K, PP2A y SHP-2 y un motivo rico en prolina capaz de unirse a proteínas que contienen SH3. Un papel de CTLA-4 en la inhibición de las respuestas de linfocitos T parece ser directamente mediante desfosforilación de SHP-2 y PP2A de proteínas de señalización proximales a TCR tales como CD3 y LAT. CTLA-4 también puede afectar a la señalización indirectamente mediante competencia con CD28 por la unión de CD80/86. También se ha mostrado que CTLA-4 se une y/o interactúa con PI3K, CD80, AP2M1, y PPP2R5A.

De acuerdo con la materia objeto desvelada en el presente documento, un polipéptido CTLA-4 puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 %, aproximadamente un 99 % o aproximadamente un 100 % homóloga a la ref. de UniProtKB/Swiss-Prot n.º: P16410.3 (SEQ ID NO: 277) (en el presente documento, la homología puede determinarse usando software estándar tal como BLAST o FASTA) o fragmentos de la misma, y/o puede comprender opcionalmente hasta una o hasta dos o hasta tres sustituciones de aminoácido conservativas.

SEQ ID NO: 277 se proporciona a continuación:

```

1  MACLGFQRHK AQLNLATRIW PCTLLFFLLF IPVFCKAMHV AQPAVVLASS RGIASFVCEY
61  ASPGKATEVR VTVLRQADSQ VTEVCAATYM MGNELTFLDD SICTGTSSGN QVNLTIQGLR
121 AMDTGLYICK VELMYPPPYI LGIGNGTQIY VIDPEPCPDS DFLWILAAV SSGLFFYSFL
181 LTAVSLKML KKRSPLTIGV YVKMPPEPE CEKQFQPYFI PIN [SEQ ID NO: 277]

```

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

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

De acuerdo con la materia objeto desvelada en el presente documento, un polipéptido PD-1 puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 %, aproximadamente un 99 % o aproximadamente un 100 % homóloga a la referencia del NCBI n.º: NP_005009.2 (SEQ ID NO: 278) o fragmentos de la misma, y/o puede comprender opcionalmente hasta una o hasta dos o hasta tres sustituciones de aminoácido conservativas.

SEQ ID NO: 278 se proporciona a continuación:

```

1  MQIPQAPWPV VWAFLQLGWR PGWFLDSPDR PWNPTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS
61  ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT
121 YLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS
181 LVLLVWVLAV ICSRAARGTI GARTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPEPPVP

241 CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL [SEQ ID NO:
278]

```

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

La proteína 3 de activación linfocitaria (LAG-3) es un regulador inmunitario negativo de células inmunitarias. LAG-3 pertenece a la superfamilia de inmunoglobulinas (Ig) y contiene 4 dominios extracelulares similares a Ig. El gen LAG3 contiene 8 exones. Todos los datos de secuencia, organización de exón/intron, y localización cromosómica indican

una relación próxima de LAG3 a CD4. LAG3 también se ha designado CD223 (grupo de diferenciación 223).

De acuerdo con la materia objeto desvelada en el presente documento, un polipéptido LAG-3 puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 %, aproximadamente un 99 % o aproximadamente un 100 % homóloga a la ref. de UniProtKB/Swiss-Prot n.º: P18627.5 (SEQ ID NO: 279) o fragmentos de la misma, y/o puede comprender opcionalmente hasta una o hasta dos o hasta tres sustituciones de aminoácido conservativas.

10 SEQ ID NO: 279 se proporciona a continuación:

```

1 MWEAQFLGLL FLQPLWVAPV KPLQPGAIEV VVWAQEGAPA QLPCSPITPL QDLSLLRRAG
61 VTWQHQPDSG PPAAPGHPL APGPHPAAPS SWGPRPRRYT VLSVGPGLR SGRLPLQPRV
121 QLDERGRQRG DFSLWLRPAR RADAGEYRAA VHLRDRALSC RLRLRLGQAS MTASPPGSLR
181 ASDWVILNCS FSRPDRPASV HWFRNRGQGR VPVRESPHHH LAESFLFLPQ VSPMDSGPWG
241 CILTYRDGFN VSIMYNLTVL GLEPPTPLTV YAGAGSRVGL PCRLPAGVGT RSFLTAKWTP
301 PGGGPDLLVT GDNGDFTLRL EDVSAQAGT YTCHIHLEQ QLNATVTLAI ITVTPKSFSG
361 PGS LGKLLCE VTPVSGQERF VWSSLDTPSQ RSFSGPWLEA QEAQLLSQPW QCQLYQGERL
421 LGAAVYFTEL SSPGAQRSGR APGALPAGHL LLFLILGVLS LLLLVTGAFG FHLWRRQWRP
481 RRFSALEQGI HPPQAQSKIE ELEQEPEPEP EPEPEPEPEP EPEQL [SEQ ID NO:
279]

```

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

20 El receptor 2B4 de linfocitos citotóxicos naturales (2B4) media la supresión celular restringida no MHC en linfocitos NK y subconjuntos de linfocitos T. Hasta la fecha, todavía se está investigando la función de 2B4, se cree que la isoforma 2B4-S es un receptor de activación, y se cree que la isoforma 2B4-L es un regulador inmunitario negativo de células inmunitarias. 2B4 se llega a acoplar tras la unión a su ligando de alta afinidad, CD48. 2B4 contiene un motivo interruptor basado en tirosina, un interruptor molecular que permite que la proteína se asocie a diversas fosfatasa. 2B4 también se ha designado como CD244 (grupo de diferenciación 244).

25 De acuerdo con la materia objeto desvelada en el presente documento, un polipéptido 2B4 puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 %, aproximadamente un 99 % o aproximadamente un 100 % homóloga a la ref. de UniProtKB/Swiss-Prot n.º: Q9BZW8.2 (SEQ ID NO: 280) o fragmentos de la misma, y/o puede comprender opcionalmente hasta una o hasta dos o hasta tres sustituciones de aminoácido conservativas.

30 SEQ ID NO: 280 se proporciona a continuación:

```

1 MLGQVVTLLI LLLLKVYQ GKGCQSADHVV SISGVPLQLQ PNSIQTKVDS IAWKKLLPSQ
61 NGFHHILKWE NGSLPSNTSN DRFSFIVKNL SLLIKAAQQQ DSGLYCLEVT SISGKVQTAT
121 FQVVFVESLL PDKVEKPR LQGQKILDRGR CQVALSCLVS RDGNVSYAWY RGSKLIQTAG
181 NLTYLDEEVD INGTHTYTCN VSNPVSWE SH TLNLTQDCQN AHQEFRFWPF LVIIIVLSAL
241 FLGTLACFCV WRRKRKEKQS ETSPKEFLTI YEDVKDLKTR RNHEQEQTFF GGGSTIYSMI
301 QSQSSAPTSQ EPAYTLYSLI QPSRKSGRK RNHSPSFNST IYEVIGKSQP KAQNPARLSR
361 KELENFDVYS [SEQ ID NO: 280]

```

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

40 La expresión del atenuador de linfocitos T y B (BTLA) se induce durante la activación de linfocitos T, y BTLA permanece expresado en células Th1 pero no en células Th2. Al igual que PD1 y CTLA4, BTLA interactúa con un homólogo de B7, B7H4. Sin embargo, a diferencia de PD-1 y CTLA-4, BTLA presenta inhibición de linfocitos T mediante interacción

con receptores de la familia de necrosis tumoral (TNF-R), no solo la familia B7 de receptores de superficie celular. BTLA es un ligando para la superfamilia del factor de necrosis tumoral (receptor), miembro 14 (TNFRSF14), también conocido como mediador de entrada del virus del herpes (HVEM). Los complejos BTLA-HVEM regulan negativamente la respuesta inmunitaria de linfocitos T. Se ha mostrado que la activación de BTLA inhibe la función de los linfocitos T específicos de cáncer CD8⁺ humanos. BTLA también se ha designado como CD272 (grupo de diferenciación 272).

De acuerdo con la materia objeto desvelada en el presente documento, un polipéptido BTLA puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 %, aproximadamente un 99 % o aproximadamente un 100 % homóloga a la ref. de UniProtKB/Swiss-Prot n.º: Q7Z6A9.3 (SEQ ID NO: 281) o fragmentos de la misma, y/o puede comprender opcionalmente hasta una o hasta dos o hasta tres sustituciones de aminoácido conservativas.

SEQ ID NO: 281 se proporciona a continuación:

```

1 MKTLPAMLGT GKLEWVFFLI PYLDIWNHIG KESCDVQLYI KRQSEHSILA GDPFELECPV
61 KYCANRPHVT WCKLNGTTCV KLEDRQTSWK EEKNISFFIL HFEPVLPNDN GSYRCSANFQ
121 SNLIESHSTT LYVTDVKSAS ERPSKDEMAS RPWLLYRLLP LGGLPLLITT CFCLFCCLRR
181 HQGKQNELSD TAGREINLVD AHLKSEQTEA STRQNSQVLL SETGIYDNDP DLCFRMQEGS
241 EVYSNPCLEE NKPGIVYASL NHSVIGPNSR LARNVKEAPT EYASICVRS [SEQ ID NO:
281]

```

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

En ciertas realizaciones, el CAR comprende una región de unión a antígeno extracelular que se une específicamente a un receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D), un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD28, y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3ζ y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido CD28, como se muestra en la Figura 1. Como se muestra en la Figura 1, el CAR también comprende un péptido señal o director unido covalentemente al extremo 5' terminal del dominio de unión a antígeno extracelular. En ciertas realizaciones, el péptido señal comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 282.

En ciertas realizaciones, el CAR comprende una región de unión a antígeno extracelular que se une específicamente a un receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D), un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD8, y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3ζ y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido 4-1BB, como se muestra en la Figura 6. Como se muestra en la Figura 6, el CAR también comprende un péptido señal o director unido covalentemente al extremo 5' terminal del dominio de unión a antígeno extracelular. En ciertas realizaciones, el péptido señal comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 282.

En algunas realizaciones, el CAR de la materia objeto desvelada en el presente documento puede comprender además un promotor inducible, para expresar secuencias de ácidos nucleicos en células humanas. Los promotores para uso en la expresión de genes de CAR pueden ser un promotor constitutivo, tal como el promotor de ubiquitina C (*UbiC*).

La materia objeto desvelada en el presente documento también proporciona una molécula de ácido nucleico aislada que codifica el CAR dirigida a un receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D) descrita en el presente documento o una parte funcional de la misma. En ciertas realizaciones, la molécula de ácido nucleico aislada codifica un CAR desvelado en el presente documento dirigido a un receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D) que comprende un scFv que se une específicamente a GPRC5D humano, un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD28, y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3ξ y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido CD28. En ciertas realizaciones, el scFv es un scFv humano. En ciertas realizaciones, el scFv es un scFv murino. En un ejemplo no limitante específico, la molécula de ácido nucleico aislada comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 397 proporcionada a continuación:

gtactctggtgaccgtctcctcageggccgcaattgaagttatgtatcctcctctacctagacaatgagaagagcaatgga
accattatccatgtgaaagggaaacaccttctccaagfccctatttcccggaccttctaagcccttttgggtgctggtggtg
gttgggtggagtctggcttgcctatagcttgcctagtaacagtggccttattatttctgggtgaggagtaagaggagcaggctc
ctgcacagtgaactacatgaacatgactccccgccccccgggcccaccgcaagcattaccagccctatgccccaccac
gagacttcgcagcctatcgtccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcagggccagaacc
agctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgtttggacaagagacgtggccgggacctgagatg
gggggaaagccgagaaggaagaacctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaagataagatggcggaggccta
cagtgagattgggatgaaagggcagcgcgggaggggcaagggggcacgatggccttaccagggctcagtacagccac
caaggacacctacgacgccttcacatgcaggccctgccccctgc [SEQ ID NO:398]

En un ejemplo no limitante específico, la molécula de ácido nucleico aislada comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 399 proporcionada a continuación:

5

Tcttctgagctgactcaggacctgctgtgtctgtggccttgggacagacagtcaggatcacatgccaaggaga
cagcctcagaagctattatgcaagctggtaccagcagaagccaggacaggccctgtacttgcctatggtaaaaaaa
ccggccctcaggatcccagaccgattctctggctccagctcaggaaacacagcttccctgaccatcactggggctcagge
ggaagatgaggctgacttactgtaactccccgggacagcagtggttaacccccctgtggtattcggcggagggaaccaagc
tgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggccCa
ggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtccacctggggggctcctgagactctctgtgcagcctctggattca
ccttcagaagccatagcatgaactgggtccgccaggctccagggaaagggctggagtgggtctcatccattagtagtgata
gtacttacacatactacgcagactcagtgaaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgca
aatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcctctggtggtcagtggaatactacgattactg
gggtcaaggtactctggtgaccgtctcctcageggccgcaattgaagttatgtatcctcctctacctagacaatgagaaga
gcaatggaaccattatccatgtgaaagggaaacaccttctccaagfccctatttcccggaccttctaagcccttttgggtgc
tgggtggtggtgggtggagtctggcttgcctatagcttgcctagtaacagtggccttattatttctgggtgaggagtaagagga
gcaggctcctgcacagtgaactacatgaacatgactccccgccccccgggcccaccgcaagcattaccagccctatgc
cccaccacgcgacttcgcagcctatcgtccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcaggg
ccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgtttggacaagagacgtggccgggac
cctgagatggggggaaagccgagaaggaagaacctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaagataagatggc
ggaggcctacagtgagattgggatgaaagggcagcgcgggaggggcaagggggcacgatggccttaccagggctcaca
gtacagccaccaaggacacctacgacgccttcacatgcaggccctgccccctgc [SEQ ID NO:399]

En un ejemplo no limitante específico, la molécula de ácido nucleico aislada comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 400 proporcionada a continuación:

10

cagtctgtcgtgacgcagccgccctcaatgtctgcgccccaggacagcaagtcaccatctcctgctctggag
 gcaactccaacattgagagaaattatgtatcctggtacctccagctccctggaacagccccaaactcgcattttgacaatg
 ataggcgacctcagggattcctgaccgattctctggctccaagtctggcacgtcagccacctgggcatcaccggactcc
 agactggggacgagggccgattactgcggaacatgggatagcagcctgagaggttgggtgtcggcggaggaccacaa
 gctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcgggcggcggctctggtggtggtgatccctcgagatggccg
 aggtgcagctggtggagtccgggggaggctgatacagcctggggggcctgagactctcctgtgcagcctctggattc
 accttagcaactatgcatgaactgggtccgccaggctccaggggaaggggctggagtgggtctcaactatfaatggtcgt
 ggtagtagtaaatctacgcagactccgtgaagggccggtccaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctg
 caaatgaacagcctgagagccgaggacacagccacgtattactgtgcgcgtacatctcctggtctgggtgattctggg
 gtcaaggtactctggtgacctctcctcagcggccgaattgaagttatgtatcctcctctacctagacaatgagaagagc
 aatggaaccattatccatgtgaaaggaaacacctttgtccaagtccccatftcccgaccttcaagccctttgggtgctg
 gtggtggtggtggagtctgctttagcttagtaacagtggcctttattatftctgggtgaggagtaagaggagc
 aggtcctgcacagtgactacatgaacatgactccccgccgccccggccccaccgcaagcattaccagccctatcccc
 accacgcgacttcgacgctatcctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcagggcca
 gaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgtttggacaagagacgtggccgggacctg
 agatggggggaaagccgagaaggaagaacctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggag
 gcctacagtgagattgggatgaaagggcagcggcgaggggcaggggcacgatggcctttaccaggggtctcagtaca
 gccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgccccctgc [SEQ ID NO:400]

En un ejemplo no limitante específico, la molécula de ácido nucleico aislada comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 401 proporcionada a continuación:

5

CCGGTGCCGCCACCATGGAACCCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGACAGTCT
 GTCGTGACGCAGCCTGCCTCCGTGCTGTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGT
 TGGTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCAGTAAGC
 GGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCT
 GAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCATATAACAAGCAGCAGCACTTGGTATTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGT
 CCTAGGTTCTAGAGTGGTGGTGGTAGCGGCGGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCGAGGTGCAGC
 TGGTGGAGTCTGGGGAGCCTTTGTACAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGC
 AGCTATGCCATGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAATGGGTCTCGACTATTAGTGGTCTGGTCTGTAG
 CACATTCTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGTTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTATATCTGCAAATGA
 ACAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGGCTACTACCATGCTGGTCTTTTCGATCTGTGGGTCAA
 GGTACTCTGGTACCGTCTCCTCAGAACAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGGCggccgcacccaccaacgacgccagc
 gccgcgaccaccaacccccggcggccacgatcgcgtcgcagccccctgtccctgcgcccagaggcgtgccggccagcggcgg
 gggcgcagtgacacagaggggctggacttcgcctgtgatatacatctggcgcccctggccgggacttgggggtc
 cttctcctgtcactggttatcaccctttactgcaacaaacggggcagaagaagctcctgtatataatcaaacacatt
 tatgagaccagtaaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttcagaagaagaagaaggaggatgtgaac
 tgagagtgaagttcagcaggagcgcagagcccccgctaccagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatcta
 ggacgaagagaggatcagatgttttggacaagagagctggcgggacctgagatgggggaaagccgagaaggaagaa
 cctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaagggcagc
 gccggaggggcaagggcacgatggcctttaccagggctcagtagcagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatg

caggccctgccccctcgetaaacagccactcgaggatccggattagtagtccaatttggtaaagacaggatcagtggtccag
gctctagttttgactcaacaatatcaccagctgaagcctatagagtagcagagccatagataaaaataaaagattttatattag
tctccagaaaaaggggggaatgaaagaccccactgtaggtttggcaagctagcttaagtaacgccatatttgaagggcat
ggaaaaatacataaactgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaacagatggaacagctgaatattggccaaacagg
atatctgtggttaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggtccccagatgcggtccagccctcagcagtttctag
tgtggttaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggtccccagatgcggtccagccctcagcagtttctag
agaaccatcagatgtttccaggtgcccccaaggacctgaaatgacctgtgccttatttgaactaaccaatcagttcgct
tctcgcttctgttcgcgcttctgtctccccgagctcaataaaagagcccacaaccctcactcggggcccagtcctcc
gattgactgagtcgccccgggtaccogtgcataaaccctcttgcaagtgcatccgactgtggtctcgctgttct
tgggagggctcctctgagtgattgactaccogtgcaggggggtctttcacacatgcagcatgtatcaaaatattttgg
tttttttcttaagattttacattaaatggccatagtagttaaagttacattggcttcttgaataaacatggagatt
cagaatgtgtcataaataatttcaattttaagatagtagtccattggcttctacttttcttttattttttttgtcc
tctgtcttccatttgtt
ctatagttcaagctagactattagctactctgaaccagggtgacctgaagtcagggtagcctgctgttttagcctt
cccacatctaaagattacaggtatgagctatcatttttggatattgattgattgattgattgattgattgattgattgatt
gtgttgtgtgtgtgactgtgaaatgtgtgtatgggtgtgtgtgaatgtgtgtatgtatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt
gtgtgtgtgtgcatgtgtgtgtgtgtgactgtgtctatgtgtatgactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt
gtgtgtgtgtgtgtgtgtgaaaaaatattctatggtagtgcagagccacgctccggctcaggtgtcaggttggttttgag
acagagcttttcaettagcttggAATTCAGTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCCTGGCGTTACCCAA
CTTAATCGCCTTGACGACATCCCCCTTTCCGCCAGTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACA
GTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATAT
GGTGACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCC
TGACGGCTTGTCTGCTCCCGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGAGTGCATGTGCAGAGGTTTTTC
ACCGTCATCACCAGAACCGCGATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATG
GTTTCTTAGACGTGAGTGGCACTTTTCCGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAA
TATGATCCGCTCATGAGACAATAACCCGTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATT
TCCGTGTCGCCCTTATCCCTTTTTTGGCGCATTTTGCCTTCTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGCTGGTGAAGTAAAA
GATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAAGTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCC
CCCCGAAGAAGCTTTTCAATGATGAGCACTTTTAAAGTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCGGGC
AAGAGCAACTCGGTGCGCCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACG
GATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAAGTGTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAAC
GATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGTTTTTGCACAACATGGGGATCATGTAAGTGCCTTGTGCTGGGAACCGG
AGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCAGTGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTA
ACTGGCAACTACTTACTCTAGCTTCCCGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGAGGAGCACTTCT
CGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTTATTGCTGATAAATCTGAGCGCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAG
CACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAAT
AGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAAGTGTGACACCAAGTTTTACTCATATATACTTTAGAT
TGATTTAAACTTCATTTTTAATTTAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTAAC
GTGAGTTTTCGTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTA
ATCTGCTGCTTGAACAACAAAAAACCCGCTACCAGCGGTGGTTTTGTTGCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCC
GAAGGTAAGTGGCTTCCAGCAGAGCGAGATACCAAACTGCTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCCTTCAAGA
ACTCTGTAGCACCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCTGTCTT
ACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTGGGGTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCAG
CTTGAGCGCAACGACCTACACCGAAGTGAATACCTACAGCGTGAAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAA
AGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGAAACGCTGGTAT
CTTTATAGTCTGTCGGGTTTCCGCCACTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGCGGAGCCTATG
GAAAAACCGCAGCAACCGGCCCTTTTTACGGTTCCCTGGCCTTTTGTGCTGCTTCTTCTGCTGCTTCTTCTGCTGCTT
CCCTGATTTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAAGTGTATACCGCTCGCCGACCGCAACGACCGAGCGCAGC
GAGTCAGTGAAGAGGAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAAACCGCCTCTCCCCGCGGTTGGCCGATTCTTAATGCGAG
CTGGCAGCAGAGTTTCCCGACTGGAAGCGGGCAGTGAAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGTCACTCATTAGGCAC
CCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGAATGTGAGCGGATAACAATTTACACAGGAAACAGC

TATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCCTAATACATCCCAAACCTCAAATATATAAAGCATTGACTT
 GTTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTAAACATTTAAAATGTTAATCCATTTTAAATGCACA
 GATGTTTTTATTTCATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCCTGTTACCAAAGCTAGTATAAATAAAAAATA
 GATAAACGTGGAATTACTTAGAGTTTCTGTCATTAACGTTTCCTTCCTCAGTTGACAACATAAATGCGCTGCTGAGCAA
 GCCAGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCATTATGCCAGTCATATTAATTACTAGTCAATTAGTTGATTTTTATTTTT
 GACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAA
 AAATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATAT
 CTGTGGTAAGCAGTTCCCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTG
 GTAAGCAGTTCCCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTCTAGAGAA
 CCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTC
 GCTTCTGTTGCGCGCTTATGTCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCAACCCCTCACTCGGGGCGCCAGTCCCTCCGATT
 GACTGAGTCGCCCGGTTACCCGTGTATCCAATAAACCTCTTGCAAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCCITGGG
 AGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTGAGCGGGGCTTTTCATTTGGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAGACCCTGC
 CCAGGGACCACCCACCCACCCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTATGA
 CTGATTTTATGCGCCTGCGTCGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTTGGTGAAC TGACGAGTTC
 GGAACACCCGGCCGCAACCCTGGGAGACGTCCAGGGACTTCGGGGGCCGTTTTTTGTGGCCCGACCTGAGTCCATAAATC
 CCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCTTAGAGGAGGATATGTGGTTCTGGTAGGAGACGAGAACCTAAAACAG
 TTCCCGCCTCCGTCTGAATTTTGGCTTTCCGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCTCTTGTCTGCTGCAGCATCGTTCT
 GTGTTGTCTCTGCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGGCTAGACTGTTACCACTCCCTTAAGTT
 TGACCTTAGGTCAGTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAAACAGTCCGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTTACC
 TTCTGCTCTGCAGAATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTCATCACCCAGGT
 TAAGATCAAGGCTTTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGTCCCTACATCGTGACCTGGGAAGCCTTGCTT
 TTGACCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCCTCCTCTTCCCTCCATCCGCCCCGTCTCTCCCC
 CTGAACTCCTCGTTGACACCCGCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACTCCTTCTCTAGGCGCCCCATATGGCC
 ATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCGCCCTTGTAACCTTCCCTGACCCTGACATGACAAGAGTTACTAACAGCCCT
 CTCTCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGACCTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAA
 CTGGACCGA [SEQ ID NO: 401]

En un ejemplo no limitante específico, la molécula de ácido nucleico aislada comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 402 proporcionada a continuación:

CCGGTGCCGCCACCATGGAAACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGCTGCTGCGGTGCCAGGATCCACAGGACAGTCT
GTGTTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCGGACAGAGGGTCACCATCTCTTGTCTGGAAGCAGGTCCAACGT
AGGAGGTAATTATGTATTTTGGTACCAGCAAGTCCCCGGAGCGACCCCAAACCTCCTCATCTATAGGAGTAATCAGCGGC
CCTCGGGGGTCCCTGACCGATTGCTGGCTCCAAGTCTGGCTCCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGACTCCGGTCCGAG
GATGAGGCTGATTATTACTGTGCAACATGGGATGACAGCCTGAGTGGTTTTGTCTTCGGAACGGGACCAAGGTACCGT
CCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCGAGGTGCAGC
TGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGT
GACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTGGTAGTAC
CATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCCAGGGACAACGCCAAGAAGTCACTGTATCTGCAAATG
AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGCGGGGTTACGGTAAAGCTTACGATCAGTGGGGTCAAG
GTACTCTGGTGACCGTCTCCTCAGAACAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGGCggcgcaccaccacgacgcccagcg
ccgcgaccaccaacccccggcgccacgatcgcgctcgagcccctgtccctgcgcccagaggcgtgccggccagcggcggg
ggcgcgagtgccacagagggggctggacttcgcctgtgatctacatctggcgcccctggccgggacttgtggggtcc
ttctcctgtcactggttatcaccctttactgcaaaaaacggggcagaaagaagctcctgtatataattcaacaaccattt
atgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaact
gagagtgaagttcagcaggagcgcagagcccccgctaccagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctag
gacgaagagaggagtacgatgttttgacaagagacgtggccgggaccctgagatggggggaaagccgagaaggaagaac
cctcaggaagcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcgaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagcg
ccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggctcagtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgc
aggccctgccccctcgctaacagccactcgaggatccggattagtccaatttgttaagacaggatatcagtgggtccagg

ctctagttttgactcaacaatatcaccagctgaagcctatagagtacgagccatagataaaataaaagattttatttagt
ctccagaaaaaggggggaatgaaagaccccacctgtaggtttggcaagctagcttaagtaacgccattttgcaaggcatg
gaaaaatacataaactgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaacagatggaacagctgaatggggccaaacagga
tatctgtggttaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggaacagctgaatggggccaaacaggatct
gtggttaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggtccccagatgctggtccagccctcagcagtttctaga
gaaccatcagatgtttccaggtgccccaggacctgaaatgaccctgtgcttatttgaactaaccaatcagttcgctt
ctcgcttctgttcgctgcttctgtccccagctcaataaaagagcccaaccctcactcggggcgccagctcctccg
attgactgagtcgccccgggtacccgtgtatccaataaacctccttgcagttgcatccgacttgggtctcgctgttctt
gggagggtcctctctgagtgattgactaccctcagcgggggtctttcacacatgcagcatgtatcaaaataaatttgg
ttttttcttaagtatttacattaaatggccatagtacttaagttacattggcttctttaaataaacatggagattc
agaatgtgtcataaatatttctaattttaagatagtatctccattggcttctacttttcttttatttttttggctt
ctgtcttccattgttgttgttgttgttgttgttgttgttgggtgggtggttaatttttttaagatcctacac
tatagttcaagctagactattagctactctgtaaccagggtgacctgaagtcaggttagcctgctgttttagcctc
ccacatctaagattacaggtatgagctatcatttttggatattgattgattgattgattgattgattgattgattgattg
tgtttgtgtgtgtgactgtgaaatgtgtgtatgggtgtgtgtgaatgtgtgtatgtatgtgtgtgtgtgagtgtgtgtg
tgtgtgtgtgcatgtgtgtgtgtgtgactgtgtctatgtgtatgactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtg
tgtgtgtgtgtgtgtgaaaaaatattctatggtagtgagagccaacgctccggctcaggtgtcaggttggtttttgaga
cagagtctttcacttagcttggAATCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCTGGCGTTACCCAAC
TTAATCGCCTTGACAGCAGATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAG
TTGCCGAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGATATG
GTGACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCT
GACGGGCTTGCTGCTCCCGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCCTCCTCCGGAGCTGCATGTGTGAGAGTTTCA
CCGTCATACCCGAAACGCGCATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCATTTTTATAGGTTAATGTATGATAAATAATGG
TTTTCTAGACGTGAGGTGGCACTTTTCGGGAAATGTGCGCGAACCCTATTTGTTTATTTTCTAAATACATTCAAAT
ATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTT
CCGTGTCGCCCTTATTCCTTTTTTGGCGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAG
ATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAAGTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGC
CCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTCTGCTATGTGGCGCGGTATATCCCGTATTGACGCGGGCA
AGAGCAACTCGGTCCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGG
ATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAAGTGTGCCATAACCATGAGTGATAAAGTGCAGTGCAGGCAACTTACTTCTGACACG
ATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAAGTGCCTTGATCGTTGGGAACCGGA
GCTGAATGAAGCCATACCAACGACGAGCGTGACACCAGCATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAA
CTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGGGATAAAAGTTGCAGGACCACTTCTG
CGCTCGGCCCTTCCGGTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGC
ACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACAGCAGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATA
GACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAAGTGTGAGACCAAGTTACTCATATATACTTTAGATT
GATTTAAAACCTTCAATTTTAAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAAATCCCTTAAAG
TGAGTTTTCGTTCCTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAA
TCTGCTGCTTGCAAAACAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTTGTTTGGCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCG
AAGGTAACCTGGCTTACGAGAGCGCAGATAACCAACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCCTTCAAGAA
CTCTGTAGCACCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGCTTA
CCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCGAGC
TTGGAGCGAACGACTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGTGAGCATTGAGAAAAGCGCCAGCTTCCCGAAGGGAGAAA
GGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCCGAACAGGAGAGCGCACAGGGGAGCTTCCAGGGGAAACGCCTGGTATC
TTTTATAGTCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTGTCAGGGGGCGGAGCCTATGG
AAAAACGCCAGCAACCGCGCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGTGCGCTTTTGTCTCACATGTTCTTCTCGCTTATC
CCCTGATTTCTGTGGATAACCGTATTACCGCTTTGAGTGTGCTGATACCGCTCGCCGAGCCGAACGACCGAGCGCAGCG
AGTCAGTGTGAGGAGGAAAGCGGAAAGAGCGCCCAATACGCAAAACCGCTTCCCCGCGGTTGGCCGATTCAATTAATGCAGC
TGGCAGCAGAGTTTCCCGACTGGAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACC
CCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGTCTGATGTTGTGTGGAATGTGAGCGGATAACAATTTACACAGGAAACAGCT
ATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCTAATACATCCCAACTCAAATATATAAAGCATTGACTTG

TTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTTAACATTTAAAATGTTAATTCCATTTTAAATGCACAG
 ATGTTTTTATTTTATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCCTGTTACCAAAGCTAGTATAAATAAAAAATAG
 AATAACGTGGAAATTACTTAGAGTTTCTGTCTAATACGTTTCCTTCCTCAGTTGACAACATAAATGCGCTGCTGAGCAAG
 CCAGTTTGCATCTGTGTCAGGATCAATTTCCATTATGCCAGTCAATTAATTACTAGTCAATTAGTTGATTTTTATTTTTG
 ACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAAA
 AATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAAACAGGATATC
 TGTGGTAAGCAGTTCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAAACAGGATATCTGTGG
 TAAGCAGTTCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCGAGATGCCGTCCAGCCCTCAGCAGTTCTAGAGAAC
 CATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTTCGCTTCTCG
 CTTCTGTTCCGCGCCTTATGCTCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCAACCCTCACTCGGGGCGCCAGTCTCCGATTG
 ACTGAGTCGCCCCGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCCTCTTGCAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCTTGGGA
 GGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGCTTTTCATTTGGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAGACCCCTGCC
 CAGGGACCACCGACCCACCACGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTATGAC
 TGATTTTATGCGCCTGCGTCCGTAAGTACTAGTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTTGGTGAAGTACAGGTTCTG
 GAACACCCGGCCGCAACCCTGGGAGACGTCACAGGACTTCGGGGCCGTTTTTGTGGCCCGACCTGAGTCTAAAATCC
 CGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCTTAGAGGAGGATATGTGGTCTGGTAGGAGACGAGAACCCTAAAACAGT
 TCCCGCTCCGTCTGAATTTTGTCTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCTTGTCTGCTGCAGCATCGTTCTG
 TGTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGGCTAGACTGTTACCACTCCCTTAAGTTT
 GACCTTAGGTCACTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAAACAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTACCT
 TCTGCTCTGCAGAATGGCCAACTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTCATACCCAGGTT
 AAGATCAAGGTCTTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCTTACATCGTGACCTGGGAAGCCTTGGCTTT
 TGACCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCTAAGCCTCCGCTCCTTCTCCATCCGCCCGTCTCTCCCC
 TTGAACCTCCTCGTTCCGACCCCGCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACTCCTTCTTAGGCGCCCCATATGGCCA
 TATGAGATCTTATATGGGGCACCCCGCCCTTGTAACCTCCCTGACCCTGACATGACAAGAGTTACTAACAGCCCTC
 TCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTACTTAGTCCAGCAGAAAGTCTGGAGACCTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAAC
 TGGACCGA [SEQ ID NO: 402]

En un ejemplo no limitante específico, la molécula de ácido nucleico aislada comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 403 proporcionada a continuación:

CCGGTGCCGCCACCATGGAAACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGACAGTCT
GTCGTGACGCAGCCGCCCTCAATGTCTGCGGCCCCAGGACAGCAAGTCACCATCTCCTGCTCTGGAGGCAACTCCAACAT
TGAGAGAAATTATGTATCCTGGTACCTCCAGCTCCCTGGAACAGCCCCAAACTCGTCATTTTTGACAATGATAGGCGAC
CCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAGGTCAGCCACCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGG
GACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGCAGCCTGAGAGGTTGGGTGTTCCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGT
CCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCGAGGTGCAGC
TGGTGGAGTCCGGGGAGGCTTGATACAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGC
AACTATGCCATGAACGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACTATTAATGGTCGTGGTAGTAG
TACAATCTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGA
ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACAGCCACGTATTACTGTGCGCGCTACATCTCTCGTGGTCTGGGTGATTCTTGGGGTCAA
GGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCAGAACAAAACTCATCTCAGAGGAGGATCTGGCggccgcaccaccaagcgccagc
gcccgcaccaccaaccccgccgcccacgatcgcgtcgcagccctgtccctgcccagagccgtgccggccagcggcgg
ggggcgcagtgcacacgagggggctggacttcgcctgtgatctacatctggcgcccctggccgggacttgtggggtc
cttctcctgtcactggtatcacctttactgcaacaaacggggcagaaagaagctcctgtatattcaacaaccatt
tatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttcagaagaagaagaggagatgtgaac
tgagagtgaagttcagcaggagcgcagagccccccgcgtaccagcaggccagaaccagctctataacgagctcaatcta
ggacgaagagaggagtacgatgttttgacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaa
ccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgcgac
gccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatg
caggccctgccccctcgctaacagccactcgaggatccggattagtccaatttgtaaagacaggatcagtggtccag
gctctagttttgactcaacaatatcaccagctgaagcctatagagtacgagccatagataaaaataaaagatttttatttag

tctccagaaaaagggggaatgaaagacccccacctgtaggttggcaagctagcttaagtaacgccatthttgcaaggcat
ggaaaaatacataactgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaacagatggaacagctgaatattgggccaacagcag
atctctgtggaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggaacagctgaatattgggccaacagcagatc
tgtggaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggtccccagatgcggtccagccctcagcagttctag
agaaccatcagatgttccaggggtcccccaaggacctgaaatgacctgtgcctatttgaactaaccaatcagttcgct
tctcgcttctgttcgctgcttctgctccccgagctcaataaaaagagcccacaacccctcaectcggggcccagtcctcc
gattgactgagtcgccccgggtaccctgtatccaataaaccctcttgagttgcatccgacttgggtctcgctgttctct
tgggagggctcctctgagtgattgactaccctcagcgggggtctttcacacatgcagcatgtatcaaaattaatttgg
tttttttcttaagtatttacattaaatggccatagtaacttaaaagttacattggcttcttgaataaacatggagtatt
cagaatgtgtcataaatatttctaattttaagatagatctccattggcttctactttttctttttttttttttttgtcc
tctgtcttccatttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttggttggttggttaatttttttaagatcctaca
ctatagttcaagctagactattagctactctgtaaccagggtgacctgaagtcagggtagcctgctgttttagcctt
cccacatctaagattacaggtatgagctatcatttttggatattgattgattgattgattgattgattgattgattgatt
gtgttgtgtgtgtgactgtgaaaatgtgtgtatgggtgtgtgtgaatgtgtgtatgtatgtgtgtgtgtgagtggtgt
gtgtgtgtgtgcatgtgtgtgtgtgactgtgtctatgtgtatgactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt
gtgtgtgtgtgtgttgtgaaaaaatattctatggtagtgtgagagccaacgctccggctcaggtgtcaggttggttttgag
acagagctcttctcaactagcttggAATTCACCTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCTGGCGTTACCCAA
CTTAATCGCCTTCAGCACATCCCCCTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCAACA
GTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATAT
GGTGCACCTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCCGCTGACGCGCC
TGACGGGCTTGTCTGCCCGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTGACAGGTTTTTC
ACCGTCATCACGAAACGCGCGATGACGAAAGGGCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTGATGATAATAATG
GTTTCTTAGAGCTCAGGTGGCACTTTTCGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTATTTTTCTAAATACATTCAAA
TATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATT
TCCGTGTGCCCTTATCCCTTTTTTGGCGCATTTCCTTCTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGCTGGTGAAGTAAAA
GATGCTGAAGATCAGTTGGTGCACGAGTGGTTACATCGAAGTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCG
CCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTCTGTATGTGGCGCGTATTATCCCGTATTGACGCGGGC
AAGAGCAACTCGGTCGCCCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACAGTACAGAAAAGCATCTTACG
GATGGCATGACAGTAAGAGAAATTATGAGTGTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAA
GATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGACAACATGGGGGATCATGTAACCTGCCTTGATCGTTGGGAACCGG
AGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCAGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTA
ACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGGGATAAAGTTGCAGGACCCTTCT
GCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAG
CACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAAGCAACTATGGATGAACGAAAT
AGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTGACACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGAT
TGATTTAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAAC
GTGAGTTTTCGTTCCTGAGCGTCAGACCCGTAGAAAAGATCAAAGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTA
ATCTGCTGCTTGAACAACAAAAACACCGCTACCAGCGGTGGTTTTGTTTGGCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCC
GAAGGTAACCTGCTCAGCAGAGCGCAGATACCAAACTAGTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCCTTCAAGA
ACTCTGTAGCACCGCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTT
ACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGCGCGACGGTCCGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCAG
CTTGGAGCGAACGACCTACACCGAAGTACCTACAGCGTGAAGTGAAGAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAA
AGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGAAACCGCTGGTAT
CTTTATAGTCTGTGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAAGCGTGAATTTTTGTGATGCTCGTCAAGGGGGCGGAGCCTATG
GAAAAACGCCAGCAACCGCGCCTTTTTACGGTCTTGGCCTTTTTGCTGGCCTTTTGTCTCACATGTTCTTCTGCGTTAT
CCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAAGTGAATACCGCTCGCCGACCGAAGCAGCCAGCGCAGC
GAGTCAGTGAAGGAGGAGCGGAAGAGCGCCAAATACGCAAAACCGCCTTCCCCGCGGTTGGCCGATTCAATTAATGCAG
CTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCAC
CCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTTGTGAGCGGATAACAATTTACACAGGAAACAGC
TATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCTAATACATCCCAAACTCAAATATATAAAGCAATTTGACTT
GTTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTAACATTTAAATGTTAATCCATTTTAAATGCACA

GATGTTTTTATTTTCATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCTGTTACCAAAGCTAGTATAAAATAAAAATA
 GATAAACGTGGAAATTACTTAGAGTTTTCTGTCAATTAACGTTTTCTTCTCAGTTGACAACATAAATGCGCTGCTGAGCAA
 GCCAGTTTGCATCTGTGAGGATCAATTTCCATTATGCCAGTCAATTAATTAAGTCAATTTAGTTGATTTTTATTTTT
 GACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGAAGGCATGGAA
 AAATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATAT
 CTGTGTAAGCAGTTCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTG
 GTAAGCAGTTCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAA
 CCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTC
 GCTTCTGTTTCGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCACAAACCCCTCACTCGGGGGCCAGTCCCTCGATT
 GACTGAGTCGCCCCGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCCTCTTGCAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCTTGGG
 AGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTCATTTGGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAGACCCCTGC
 CCAGGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTATGA
 CTGATTTTATGCGCCTGCGTCCGTAAGTACTAGCTAAGTACTAGCTCTGTATCTGGCGACCCGTGGTGAAGTACGAGTTT
 GGAACACCCGGCCCAACCCCTGGGAGACGTCCCAGGGACTTCGGGGGCCGTTTTTGTGGCCCGACCTGAGTCCATAAATC
 CCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTCTGGTAGGAGACGAGAACCTAAAACAG
 TTCCCGCCTCCGTCTGAATTTTTGCTTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCTTGTCTGCTGCAGCATCGTTCT
 GTGTTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGGCTAGACTGTTACCCTCCCTAAGTT
 TGACCTTAGGTCAGTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTTACC
 TTCTGCTCTGCAGAAATGGCCAACTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTCATCACCCAGGT
 TAAGATCAAGGTCTTTTACCTGGCCGCGATGGACACCCAGACCAGTCCCTACATCGTGACCTGGGAAGCCTTGGCTT
 TTGACCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCCTCCTTCTCCTCCATCCGCCCCGTCTCTCCCC
 CTTGAACTCCTCGTTTCGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACTCCTTCTCTAGCGCCCCCATATGGCC
 ATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCGCCCTTGTAAACTTCCCTGACCCTGACATGACAAGAGTTACTAACAGCCCT
 CTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGACCTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAA
 CTGGACCGA [SEQ ID NO: 403]

En un ejemplo no limitante específico, la molécula de ácido nucleico aislada comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 406 proporcionada a continuación:

ES 2 899 779 T3

atggaaccgacaccctgctgctgtgggtgctgctgctgctggtgccaggatccacaggacag
tctgtcgtgacgcagcctgcctccgtgtctgggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgc
actggaaccagcagtgacgttgggtgggtataactatgtctcctggtaccaacagcaccaggc
aaagccccaaactcatgatttatgatgtcagtaagcggccctcaggggtttctaatcgcttc
tctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggctccaggetgaggacgag
gctgattattactgcagctcatatacaagcagcagcactttggtattcggcggagggaaccaag
ctgaccgtcctaggttctagaggtgggtgggtgtagcggcggcggcggctctggtgggtgga
tccctcgagatggccgaggtgcagctggtggagtctgggggagcctttgtacagcctgggggg
tccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctttagcagctatgccatgacctgggtc
cgccaggctccagggaagggcctggaatgggtctcgactattagtggctggtcgtagcaca
ttctacgcagactccgtgaagggccggtttaccatctccagagacaattccaagaacacgcta
tatctgcaaatgaacagctctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgctactac
catgctggtgctttcgatctgtgggtcaaggtactctggtgaccgtctcctcagaacaaaa
ctcatctcagaagaggatctggcggccgcaattgaagttatgtatcctcctccttagac
aatgagaagagcaatggaaccattatccatgtgaaagggaacacctttgtccaagtccccta
tttcccggaccttctaagcccttttgggtgctggtgggtgggtgggtggagtctggcttgctat
agcttgctagtaacagtggcctttattatctgggtgaggagtaagaggagcaggctcctg
cacagtgactacatgaacatgactccccgcccggggcccaccgcaagcattaccagccc
tatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagac
gccccgcgtaccagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagag
gagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatggggggaaagccgagaagg
aagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagt
gagattgggatgaaaggcgagcgcggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggctctc
agtacagccaccaaggacacctacgacgccttcacatgcaggcctgccccctcgctaa
[SEQ ID NO: 406]

5 En un ejemplo no limitante específico, la molécula de ácido nucleico aislada comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 407 proporcionada a continuación:

acttagcttggaattactgGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCCTGGCGTTACCCAACCTAATCGCCTT
 GCAGCACATCCCCCTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCT
 GAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATATGGTGCCTCTCA
 GTACAATCTGCTCTGATGCCGATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGT
 CTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTGAGAGTTTTACCGTCAACACC
 GAAACGCGCGATGACGAAAAGGGCTCGTGATACGCCATTTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACG
 TCAGGTGGCACTTTTCGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTGTTTATTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCT
 CATGAGACAATAACCCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAGGAAGAGTATGAGTATCAACATTTCCGTGTCGCC
 TTATTCCTTTTTTGGGCATTTTGCCTTCTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGAT
 CAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAAGTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCCGCCGGAAGAACG
 TTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCGGGGCAAGAGCAACTCG
 GTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACAGTCAACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACA
 GTAAGAGAATTATGCGAGTGTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACC
 GAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGATCATGTAACCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAG
 CCATACCAAACGACGAGCGTGACACCAGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAACGGCGAACTA
 CTTACTCTAGCTTCCCGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGGGATAAAGTTGCAGGACCCTTCTGCGCTCGGCCCT
 TCCGGCTGGCTGGTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGCTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAG
 ATGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCT
 GAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAAGTGTGACACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAACT
 TCATTTTAAATTTAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAAACGTGAGTTTCGT
 TCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTG
 CAAACAAAAAACACCACCGCTACCAGCGGTGGTTGTTGCGCGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACCTGG
 CTTACGACGAGCGCAGATACCAAACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCCTTCAAGAACTCTGTAGCAC
 CGCTACATACTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCTGTCTTACCAGGTTGGAC
 TCAAGACGATAGTTACCGGATAAAGCGCAGCGGTGCGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAAC
 GACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGTGAGCATTGAGAAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGCGGCAGAGT
 ATCCGGTAAGCGCAGGGTTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCTTGGTATCTTTATAGTCTT
 GTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGTAGCGTGTGATTTTTGTGATGCTGCTCAGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAG
 CAACGCGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGTGGCCTTTTGTCTCACATGTTCTTCTGCGTTATCCCTGATTCTG
 TGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGTGCTGATACCGCTCGCCGACCGGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCACTGAGC
 GAGGAAGCGGAAGAGCGCCAAATACGCAAAACCGCCTTCCCCGCGGTTGGCCGATTCAATTAATGCAGCTGGCACGACAG
 GTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGTCACTCATTAGGCACCCAGGCTTTAC
 ACTTTATGCTTCGGCTCGTATGTTGTGTGAATTGTGAGCGGATAACAATTTACACAGGAAACAGCTATGACCATGAT
 TACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCCATAACATCCCAAACCTCAAATATATAAAGCATTGACTTGTCTATGCCCT
 AGGGGGCGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTAAACATTTAAATGTAAATCCATTTTAAATGCACAGATGTTTTTATT
 TCATAAGGGTTTCAATGTGATGAATGCTGCAATATTCTGTTACCAAAGCTAGTATAAATAAATAAGATAAACGTTGA
 AATTACTTAGAGTTTCTGTCTAACGTTTCTTCTCAGTTGACAACATAAAATGCGCTGCTGAGCAAGCCAGTTTGCAT
 CTGTCAGGATCAATTTCCATTATGCCAGTCAATTAATTAAGTCAATTAAGTTGATTTTTATTTTGCATATACATG
 TGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAAGTAAAGCCATTTTGAAGGATGGAAAAATACATAACT
 GAGAATAGAAAAGTTGAGATCAAGGTGAGGAAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCA
 GTTCTTCCCGGCTCAGGGCCAAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCC
 TGCCCCGGCTCAGGGCCAAAGAACAGATGGTCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTT
 TCCAGGGTGCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTGAACTAACCAATCAGTTGCTTCTCGCTTCTGTTCCG
 GCGCTTATGCTCCCGAGCTCAATAAAAAGAGCCACAAACCCCTCACTCGGGGGCCAGTCTCCGATTGACTGAGTCCGC
 CGGGTACCCGCTGATCCAAATAAACCCCTTGTGAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCTTGGGAGGGTCTCTCT
 GAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGCTTTTCAATTTGGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAGACCCCTGCCAGGGACCACC
 GACCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGCTGTGCCATTGTCTAGTGTCTATGACTGATTTATGC
 GCCTGCGTGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTTGGTGAACCTGACGAGTTCCGAACACCCGGC
 CGCAACCCCTGGGAGACCTCCAGGGACTTCCGGGGCCGTTTTTGTGGCCGACCTGAGTCTAAAATCCCGATCGTTTAG
 GACTCTTTGGTGACACCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTTCTGGTAGGAGACGAGAACCTAAAACAGTTCCCGCCTCCG
 TCTGAATTTTGTCTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCTTGTCTGCTGCAGCATCGTTCTGTGTTGTCTCTG

ES 2 899 779 T3

TCTGACTGIGTTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGGCTAGACTGTTACCACTCCCTTAAGTTTGACCTTAGGTC
ACTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTTACCTTCTGCTCTGCA
GAATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTCATCACCCAGGTTAAGATCAAGGT
CTTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCCTACATCGTGACCTGGGAAGCCTTGGCTTTTGACCCCCCTC
CCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCCTCCTCTTCTCCATCCGCCCCGTCTCTCCCCTTGAACCTCCT
CGTTCGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACTCCTTCTCTAGGGCCCCCATATGGCCATATGAGATCTT
ATATGGGGCACCCCGCCCTTGTAACCTTCCCTGACCCTGACATGACAAGAGTTACTAACAGCCCTCTCTCCAAGCTC
ACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGGAGACCTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAACCTGGACCGA [SEQ
ID NO: 407]

En un ejemplo no limitante específico, la molécula de ácido nucleico aislada comprende ácidos nucleicos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 408 proporcionada a continuación:

5

CCGGTGCCGCCACcatggaaacccgacaccctgctgctgtgggtgctgctgctgctgggtgccaggatccacaggatcttct
gagctgactcaggaccctgctgtgtctgtggccttgggacagacagt caggatcacatgccaaaggagacagcctcagaag
ctattatgcaagctggtagcagcagaagccaggacaggccctgtacttgcctctatggtaaaaaacaaccggccctcag
ggatcccagaccgattctctggctccagctcaggaaacacagcttccctgaccatcactggggctcaggcggagatgag
gctgactattactgtaactcccgggacagcagtggaacccccctgtggatattcgggggagggaccaagctgaccgctcct
aggttctagaggtgggtggtagcggcgggcggtctgggtgggtggatccctcgagatggcccagggtgcagctgg
tggagtctgggggaggcctgggtccaccctggggggctccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttcagaagc
catagcatgaactgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcatccattagtagtgatgacttacac
atactacgcagactcagtgaaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatagaaca
gcctgagagccgaggacagcggcctatattactgtgcgcctctgggtgggtcagtggaatactacgattactggggctcaa
ggtagctctggtagaccgtctcctcagaacaaaaactcatctcagaagaggatctggcggccgcaccaccacgcagcggcagc
gcccgcaccaccaacccccggcgccacgatcgctgcagccctgtccctgcgccagaggcgtgccggccagcggcgg
ggggcgagtgacacagagggggctggacttgcctgtgatctacatctgggcgccctggccgggacttgggggtc
cttctcctgtcactgggtatcacccttactgcaacaaacggggcagaagaagctcctgtatataatcaacaaccatt
tatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaa
tgagagtgaagttcagcaggagcgcagaCGcccccgctaccagcaggggccagaaccagctctataacgagctcaatcta
ggacgaagagaggagtacgatgtttggacaagagacgtggcgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaa
ccctcaggaagcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaagcgagc
gcccggggggcaaggggacgatggcctttaccaggggtctcagtagcaccaccaaggacacctacgacgccttccatg
caggccctgccccctcgtaacagccactcgaggatccggatagctccaatttgttaagacaggatatacagtggtccag
gctctagttttgactcaacaatacaccagctgaagcctatagagtacgagccatagataaaaataaaagattttatagg
tctccagaaaaaggggggaatgaaagaccccactgtaggtttggcaagctagcttaagtaacgccattttgcaaggcat
ggaaaaatacataaactgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaaacagatggaacagctgaatatgggccaacagg
atatactgtgtaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggaacagctgaatagggccaacaggatatac
tgtgtaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatgggtcccagatgcggtccagccctcagcagtttctag
agaacctcagatgtttccaggggtgccccaaaggacctgaaatgacctgtgccttatttgaactaaccaatcagttcgct
tctcgcttctgttcgctcctctgctccccgagctcaataaaagagcccacaacccctcactcggggcgccagtcctcc
gattgactgagtcgcccgggtaccctgtatccaataaacctcttgcagttgcatccgacttgggtctcgctgttct
tgggaggggtctcctctgagtgattgactaccctcagcgggggtctttcacacatgcagcatgtataaaaataatttgg
tttttttcttaagtatattacattaaatggccatagtagttaaagttacattggcttcttgaataaacatggagtatt
cagaatgtgtcataaataatttctaattttaaagatagatctccattggcttctacttttcttttattttttttgtcc
tctgtcttccatttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgggtgggttaattttttttaaagatcctaca
ctatagttcaagctagactattagctactctgtaaccaggggtgacctgaagtcagggtagcctgctgttttagcctt
cccacatctaagattacaggatgagctatcatttttggatattgattgattgattgattgattgattgattgattgatt
gtgtttgtgtgtgtgactgtgaaaatgtgtgtatgggtgtgtgtgaaatgtgtgtatgtatgtgtgtgtgtgagtggtgt
gtgtgtgtgtgcagtggtgtgtgtgtgactgtgtctatgtgtatgactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt
gt

acagagtctttcaetttagcttggAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCCTGGCGTTACCCAA
 CTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACA
 GTTGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATAT
 GGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACCCCGCTGACGCGCCC
 TGACGGCTTGTCTGCTCCCGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTGACAGGTTTTTC
 ACCGTCATCACGAAACGCGCGATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATG
 GTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTATTTTTCTAAATACATTCAAA
 TATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCGTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATT
 TCCGTTGTCGCCCTTATTCCTTTTTTTCGGGCATTTTGCCTTCTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGCTGGTGAAGTAAAA
 GATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCG
 CCCCAGAAACGTTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCGGGC
 AAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACG
 GATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCACTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAAC
 GATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGG
 AGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCAGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTA
 ACTGGCAACTACTTACTCTAGCTTCCCGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGCGGGATAAAGTTGACAGGACCCTTCT
 GCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTTATTGCTGATAAATCTGAGCGCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAG
 CACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAAT
 AGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGAT
 TGATTTAAACTTCATTTTTAATTTAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAAC
 GTGAGTTTTCGTTCCTACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTA
 ATCTGCTGCTTGCAAAACAAAAAACCCCGCTACCAGCGGTGGTTTTGTTTGGCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCC
 GAAGGTAACCTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCCTTCAAGA
 ACTCTGTAGCACCCCTACATACTCGCTCTGCTAATCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTT
 ACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAAGCGCAGCGGTGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCAG
 CTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAA
 AGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGAAACGCTGGTAT
 CTTTATAGTCTGTGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGCGGAGCCTATG
 GAAAAACCGCAGCAACCGGCCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGTGCTGCTTCTTCTGCGTTAT
 CCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGC
 GAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGAAACCGCCTCTCCCGCGCGTGGCCGATTCTAATATGCAG
 CTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCAC
 CCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTACACAGGAAACAGC
 TATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCTAATACATCCCAAACCTCAAATATATAAAGCATTGACTT
 GTTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTAAACATTTAAATGTTAATCCATTTTAAATGCACA
 GATGTTTTTATTTATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCTGTTACCAAAGCTAGTATAAATAAAAAATA
 GATAAACGTTGAAATTACTTAGAGTTTCTGTCAATTAACGTTTCTCCTCAGTTGACAACATAAATGCGCTGCTGAGCAA
 GCCAGTTTGCATCTGTGAGGATCAATTTCCATTATGCCAGTCATATTAATTACTAGTCAATTAGTTGATTTTTATTTTT
 GACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGAAGGCATGGAA
 AAATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTTCAAGTCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATAT
 CTGTGGTAAGCAGTTCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTG
 GTAAGCAGTTCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAA
 CCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCTCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTTCGCTTCTC
 GCTTCTGTTGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCACAACCCCTCACTCGGGGGCGCAGTCTCCGATT
 GACTGAGTCGCCCCGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCCTCTTGCAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCTTGGG
 AGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGTCTTTTCAATTTGGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAGACCCCTGC
 CCAGGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTATGA
 CTGATTTTATGCGCCTGCGTCCGTAAGTTAGCTAAGTACTGCTGTATCTGGCGGACCCGTTGGTGAACAGCAGGTTTC
 GGAACACCCCGCCGAACCCCTGGGAGACGTCACAGGACTTCGGGGGCGGTTTTTGTGGCCCGACCTGAGTCTAAAATC
 CCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTCTGGTAGGAGACGAGAACCTAAAACAG
 TTCCCGCCTCCGCTCGAATTTTTGCTTTTCGGTTTTGGGACCGAAGCCGCGCGCGCTTGTCTGCTGCAGCATCGTTCT

GTGTTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGGCTAGACTGTTACCACTCCCTTAAGTT
 TGACCTTAGGTCAGTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTTACC
 TTCTGCTCTGCAGAATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCCGGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTCATCACCCAGGT
 TAAGATCAAGGTCTTTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCCTACATCGTGACCTGGGAAGCCTTGGCTT
 TTGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCCTCCTCTTCCATCCGCCCGTCTCTCCCC
 CTGAACTCCTCGTTTCGACCCCGCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACTCCTTCTCTAGGCGCCCCATATGGCC
 ATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCGCCCTTGTAAACTTCCCTGACCCTGACATGACAAGAGTTACTAACAGCCCT
 CTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGACCTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAA
 CTGGACCGA [SEQ ID NO: 408]

5 La molécula de ácido nucleico aislada que tiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 406 codifica un CAR dirigido a GPRC5D (designado como CAR1 28z GRPC5D) que comprende un scFv humano que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 53, una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 54, y un conector que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98 situado entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera, un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD28, y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3ξ que comprende los aminoácidos 52 a 163 de SEQ ID NO: 272, y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido CD28, en donde la región de CD28 que comprende el dominio transmembrana y la región de señalización coestimuladora comprende los aminoácidos 114 a 220 de SEQ ID NO: 270.

15 La molécula de ácido nucleico aislada que tiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 397 codifica un CAR dirigido a GPRC5D (designado como CAR2 28z GRPC5D) que comprende un scFv humano que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 57, una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 58, y un conector que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98 situado entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera, un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD28, y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3ξ que comprende los aminoácidos 52 a 163 de SEQ ID NO: 272, y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido CD28, en donde la región de CD28 que comprende el dominio transmembrana y la región de señalización coestimuladora comprende los aminoácidos 114 a 220 de SEQ ID NO: 270.

25 La molécula de ácido nucleico aislada que tiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 398 codifica un CAR dirigido a GPRC5D (designado como CAR5 28z GRPC5D) que comprende un scFv humano que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 61, una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 62, y un conector que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98 situado entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera, un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD28, y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3ξ que comprende los aminoácidos 52 a 163 de SEQ ID NO: 272, y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido CD28, en donde la región de CD28 que comprende el dominio transmembrana y la región de señalización coestimuladora comprende los aminoácidos 114 a 220 de SEQ ID NO: 270.

35 La molécula de ácido nucleico aislada que tiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 399 codifica un CAR dirigido a GPRC5D (designado como CAR8 28z GRPC5D) que comprende un scFv humano que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 65, una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 66, y un conector que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98 situado entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera, un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD28, y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3ξ que comprende los aminoácidos 52 a 163 de SEQ ID NO: 272 y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido CD28, en donde la región de CD28 que comprende el dominio transmembrana y la región de señalización coestimuladora comprende los aminoácidos 114 a 220 de SEQ ID NO: 270.

40 La molécula de ácido nucleico aislada que tiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 400 codifica un CAR dirigido a GPRC5D (designado como CAR18 28z GRPC5D) que comprende un scFv humano que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 69, una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 70, y un conector que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98 situado entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera, un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD28, y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3ξ que comprende los aminoácidos 52 a 163 de SEQ ID NO: 272, y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido CD28, en donde la región de CD28 que comprende el dominio transmembrana y la región de señalización coestimuladora comprende los aminoácidos 114 a 220 de SEQ ID NO: 270.

272, y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido CD28, en donde la región de CD28 que comprende el dominio transmembrana y la región de señalización coestimuladora comprende los aminoácidos 114 a 220 de SEQ ID NO: 270.

5 La molécula de ácido nucleico aislada que tiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 401 codifica un CAR dirigido a GPRC5D (designado como CAR1 BBz GRPC5D) que comprende un scFv humano que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 53, una
 10 región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 54, y un conector que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98 situado entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera, un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD8 que tiene de 137 a 207 de SEQ ID NO: 404, y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3ξ que comprende los aminoácidos 52 a 163 de SEQ ID NO: 272, y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido 4-1BB que tiene los aminoácidos 214-255 de SEQ ID NO: 274. La secuencia nucleotídica 6-856 de SEQ ID NO: 401
 15 codifica el scFv humano. La secuencia nucleotídica 864-1076 de SEQ ID NO: 401 codifica el polipéptido CD8 comprendido en el dominio transmembrana. La secuencia nucleotídica 1077-1202 de SEQ ID NO: 401 codifica el polipéptido 4-1BB comprendido en el dominio intracelular. La secuencia nucleotídica 1203-1541 de SEQ ID NO: 401 codifica el polipéptido CD3ξ comprendido en el dominio intracelular. Otras partes de SEQ ID NO: 401 se muestran en la Tabla 34.

20

Tabla 34

Partes	Posiciones de la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 401	Número de nucleótidos
LTR	1821..2290	470
M13 dir.	2989..3005	17
Promotor de AmpR	3480..3584	105
AmpR	3585..4445	861
ori	4616..5204	589
Sitio de unión a CAP	5492..5513	22
Promotor lac	5528..55S8	31
Operador lac	5566..5582	17
M13 inv.	5590..5606	17
LTR	6015..6608	594
MMLVpsi	6671..7028	358
gag (truncado)	7093..7509	417

La molécula de ácido nucleico aislada que tiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 407 codifica un CAR dirigido a GPRC5D (designado como CAR2 BBz GRPC5D) que comprende un scFv humano que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 57, una
 25 región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 58, y un conector que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98 situado entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera, un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD8 que tiene de 137 a 207 de SEQ ID NO: 404, y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3ξ que comprende los aminoácidos 52 a 163 de SEQ ID NO: 272, y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido 4-1BB que tiene los aminoácidos 214-255 de SEQ ID NO: 274. La secuencia nucleotídica 5-855 de SEQ ID NO: 402
 30 codifica el scFv humano. La secuencia nucleotídica 15-812 de SEQ ID NO: 407 codifica el scFv humano. La secuencia nucleotídica 852-1064 de SEQ ID NO: 407 codifica el polipéptido CD8 comprendido en el dominio transmembrana. La secuencia nucleotídica 1065-1190 de SEQ ID NO: 407 codifica el polipéptido 4-1BB comprendido en el dominio intracelular. La secuencia nucleotídica 1191-1529 de SEQ ID NO: 407 codifica el polipéptido CD3ξ comprendido en el
 35 dominio intracelular. Otras partes de SEQ ID NO: 407 se muestran en la Tabla 41.

Tabla 41

Partes	Posiciones de la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 407	Número de nucleótidos
Myc	813..842	30
LTR	1809..2278	470
M13 dir.	2977..2993	17
Promotor de AmpR	3468..3572	105

(continuación)

Partes	Posiciones de la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 407	Número de nucleótidos
AmpR	3573..4433	861
ori	4604..5192	589
Sitio de unión a CAP	5480..5501	22
Promotor lac	5516..5546	31
Operador lac	5554..5570	17
M13 inv.	5578..5594	17
LTR	6003..6596	594
MMLVPsi	6659..7016	358
gag (truncado)	7081..7497	417

5 La molécula de ácido nucleico aislada que tiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 402 codifica un CAR dirigido a GPRC5D (designado como CAR5 BBz GRPC5D) que comprende un scFv humano que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 61, una
10 región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 62, y un conector que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98 situado entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera, un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD8 que tiene de 137 a 207 de SEQ ID NO: 404, y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3ξ que comprende los aminoácidos 52 a 163 de SEQ ID NO: 272, y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido
15 4-1BB que tiene los aminoácidos 214-255 de SEQ ID NO: 274. La secuencia nucleotídica 5-855 de SEQ ID NO: 402 codifica el scFv humano. La secuencia nucleotídica 863-1075 de SEQ ID NO: 402 codifica el polipéptido CD8 comprendido en el dominio transmembrana. La secuencia nucleotídica 1076-1201 de SEQ ID NO: 402 codifica el polipéptido 4-1BB comprendido en el dominio intracelular. La secuencia nucleotídica 1202-1540 de SEQ ID NO: 402 codifica el polipéptido CD3ξ comprendido en el dominio intracelular. Otras partes de SEQ ID NO: 402 se muestran en la Tabla 35.

Tabla 35

Partes	Posiciones de la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 402	Número de nucleótidos
LTR	1820..2289	470
M13 dir.	2988..3004	17
Promotor de AmpR	3479..3583	105
AmpR	3584..4444	861
ori	4615..5203	589
Sitio de unión a CAP	5491..5512	22
Promotor lac	5527.. 5557	31
Operador lac	5565..5581	17
M13 inv.	5589..5605	17
LTR	6014..6607	594
MMLV Psi	6670..7027	358
gag (truncado)	7092..7508	417

20 La molécula de ácido nucleico aislada que tiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 408 codifica un CAR dirigido a GPRC5D (designado como CAR8 BBz GRPC5D) que comprende un scFv humano que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 65, una
25 región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 66, y un conector que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98 situado entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera, un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD8 que tiene de 137 a 207 de SEQ ID NO: 404, y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3ξ que comprende los aminoácidos 52 a 163 de SEQ ID NO: 272, y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido 4-1BB que tiene los aminoácidos 214-255 de SEQ ID NO: 274. La secuencia nucleotídica 15-824 de SEQ ID NO: 408 codifica el scFv humano. La secuencia nucleotídica 864-1076 de SEQ ID NO: 408 codifica el polipéptido CD8 comprendido en el dominio transmembrana. La secuencia nucleotídica 1077-1202 de SEQ ID NO: 408 codifica el

polipéptido 4-1BB comprendido en el dominio intracelular. La secuencia nucleotídica 1203-1541 de SEQ ID NO: 408 codifica el polipéptido CD3ξ comprendido en el dominio intracelular. Otras partes de SEQ ID NO: 408 se muestran en la Tabla 42.

5

Tabla 42

Partes	Posiciones de la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 408	Número de nucleótidos
Myc	825..854	30
LTR	1821..2290	470
M13 dir.	2989..3005	17
Promotor de AmpR	3480..3584	105
AmpR	3585..4445	861
ori	4616..5204	589
Sitio de unión a CAP	5492..5513	22
Promotor lac	5528..5558	31
Operador lac	5566..5582	17
M13 inv.	5590..5606	17
LTR	6015..6608	594
MMLV Psi	6671..7028	358
gag (truncado)	7093..7509	417

10

15

20

La molécula de ácido nucleico aislada que tiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 403 codifica un CAR dirigido a GPRC5D (designado como CAR18 BBz GRPC5D) que comprende un scFv humano que comprende una región variable de cadena pesada que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 69, una región variable de cadena ligera que comprende aminoácidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 70, y un conector que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98 situado entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera, un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD8 que tiene de 137 a 207 de SEQ ID NO: 404, y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3ξ que comprende los aminoácidos 52 a 163 de SEQ ID NO: 272, y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido 4-1BB que tiene los aminoácidos 214-255 de SEQ ID NO: 274. La secuencia nucleotídica 6-856 de SEQ ID NO: 403 codifica el scFv humano. La secuencia nucleotídica 864-1076 de SEQ ID NO: 403 codifica el polipéptido CD8 comprendido en el dominio transmembrana. La secuencia nucleotídica 1077-1202 de SEQ ID NO: 403 codifica el polipéptido 4-1BB comprendido en el dominio intracelular. La secuencia nucleotídica 1203-1541 de SEQ ID NO: 403 codifica el polipéptido CD3ξ comprendido en el dominio intracelular. Otras partes de SEQ ID NO: 403 se muestran en la Tabla 36.

Tabla 36

Partes	Posiciones de la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 403	Número de nucleótidos
LTR	1821..2290	470
M13 dir.	2989..3005	17
Promotor de AmpR	3480..3584	105
AmpR	3585..4445	861
ori	4616..5204	589
Sitio de unión a CAP	5492..5513	22
Promotor lac	5528..5558	31
Operador lac	5566..5582	17
M13 inv.	5590..5606	17
LTR	6015..6608	594
MMLV Psi	6671..7028	358
gag (truncado)	7093..7509	417

En ciertas realizaciones, la molécula de ácido nucleico aislada codifica una parte funcional de un CAR desvelado en el presente documento dirigido a un receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D). Como se usa en el presente documento, la expresión "parte funcional" se refiere a cualquier parte, trozo o fragmento de un CAR desvelado en el presente documento dirigido a un receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D), parte, trozo o fragmento que retiene la actividad biológica del CAR dirigido a un receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D) (el CAR precursor). Por ejemplo, las partes funcionales incluyen las partes, trozos o fragmentos de un CAR desvelado en el presente documento dirigido a un receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D) que retiene la capacidad de reconocer una célula diana, tratar una enfermedad, por ejemplo, mieloma múltiple, hasta un punto similar, igual, o superior a la del CAR precursor. En ciertas realizaciones, una molécula de ácido nucleico aislada que codifica una parte funcional de un CAR desvelado en el presente documento dirigido a un receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D) puede codificar una proteína que comprende, por ejemplo, aproximadamente un 10 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, y un 95 %, o más del CAR precursor.

/// *Células inmunosensibles*

La materia objeto desvelada en el presente documento proporciona células inmunosensibles que expresan un CAR que comprende un dominio de unión a antígeno extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular, donde el dominio de unión a antígeno extracelular se une específicamente a un receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D), como se describió anteriormente. Las células inmunosensibles pueden transducirse con un CAR desvelado en el presente documento de modo que las células expresen el CAR. La materia objeto desvelada en el presente documento también proporciona métodos de uso de tales células para el tratamiento de un tumor, por ejemplo, mieloma múltiple (MM). Las células inmunosensibles de la materia objeto desvelada en el presente documento pueden ser células del linaje linfoide. El linaje linfoide, que comprende linfocitos B, T y citolíticos naturales (NK), proporciona producción de anticuerpos, regulación del sistema inmunitario celular, detección de agentes extraños en la sangre, detección de células extrañas para el hospedador, y similares. Los ejemplos no limitantes de células inmunosensibles del linaje linfoide incluyen linfocitos T, linfocitos citolíticos naturales (NK), linfocitos T citotóxicos (CTL), linfocitos T reguladores, células madre embrionarias, y células madre pluripotentes (por ejemplo, aquéllas de las que pueden diferenciarse células linfoides). Los linfocitos T pueden ser linfocitos que maduran en el timo y son principalmente responsables de la inmunidad mediada por células. Los linfocitos T están implicados en el sistema inmunitario adaptativo. Los linfocitos T de la materia objeto desvelada en el presente documento pueden ser cualquier tipo de linfocitos T, incluyendo, pero sin limitarse a, linfocitos T auxiliares, linfocitos T citotóxicos, linfocitos T de memoria (incluyendo linfocitos T de memoria central, linfocitos T de memoria similares a células madre (o linfocitos T de memoria similares a células germinales), y dos tipos de linfocitos T de memoria efectores: por ejemplo, linfocitos T_{EM} y linfocitos T_{EMRA}), linfocitos T reguladores (también conocidos como linfocitos T supresores), linfocitos T citolíticos naturales, linfocitos T invariantes asociados a mucosa, y linfocitos $\gamma\delta$. En ciertas realizaciones, los linfocitos T que expresan CAR expresan Foxp3 para lograr y mantener fenotipo regulador T. Los linfocitos citolíticos naturales (NK) pueden ser linfocitos que forman parte de la inmunidad mediada por células y actúan durante la respuesta inmunitaria innata. Los linfocitos NK no requieren activación previa para realizar su efecto citotóxico en las células diana. Los células linfocitos T citotóxicos (CTL o linfocitos T citolíticos) son un subconjunto de linfocitos T capaces de inducir la muerte de las células somáticas o tumorales infectadas.

Las células inmunosensibles de la materia objeto desvelada en el presente documento pueden expresar un dominio de unión a antígeno extracelular (por ejemplo, un scFV, un Fab que está opcionalmente reticulado, o un F(ab)₂) que se une específicamente a un receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D), para el tratamiento del mieloma múltiple. Tales células inmunosensibles pueden administrarse a un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) que necesita el tratamiento del mieloma múltiple. En ciertas realizaciones, la célula inmunosensible es un linfocito T. El linfocito T puede ser un linfocito T CD4⁺ o un linfocito T CD8⁺. En ciertas realizaciones, el linfocito T es un linfocito T CD4⁺. En ciertas realizaciones, el linfocito T es un linfocito T CD8⁺.

Una célula inmunosensible desvelada en el presente documento puede transducirse además con al menos un ligando coestimulador, de modo que la célula inmunosensible se coexpresa o se induzca para coexpresar el CAR dirigido a un receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D) y el al menos un ligando coestimulador. La interacción entre el CAR dirigido a un receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D) y al menos un ligando coestimulador proporciona una señal no específica de antígeno importante para la activación completa de una célula inmunosensible (por ejemplo, linfocito T). Los ligandos coestimuladores incluyen, pero no se limitan a, miembros de la superfamilia de factores de necrosis tumoral (TNF), y ligandos de la superfamilia de inmunoglobulinas (Ig). TNF es una citoquina implicada en inflamación sistémica y estimula la reacción de fase aguda. Su papel principal es la regulación de células inmunitarias. Algunos miembros de la superfamilia de TNF comparten una serie de características comunes. La mayoría de los miembros de la superfamilia de TNF se sintetizan como proteínas transmembrana de tipo II (C-terminal extracelular) que contienen un segmento citoplasmático corto y una región extracelular relativamente larga. Algunos miembros de la superfamilia de TNF incluyen, pero no se limitan a, factor de crecimiento nervioso (NGF), CD40L (CD40L)/CD154, CD137L/4-1BBL, TNF- α , CD134L/OX40L/CD252, CD27L/CD70, ligando Fas (FasL), CD30L/CD153, factor beta de necrosis tumoral (TNF β)/linfotóxina-alfa (LT α), linfotóxina-beta (LT β), factor de activación celular CD257/B (BAFF)/Blys/THANK/Tall-1, ligando de receptores de TNF inducido por glucocorticoides (GITRL), y ligando

inductor de apoptosis relacionado con TNF (TRAIL), LIGHT (TNFSF14). La superfamilia de inmunoglobulinas (Ig) es un gran grupo de proteínas de superficie celular y solubles que participan en los procesos de reconocimiento, unión o adhesión de células. Estas proteínas comparten características estructurales con las inmunoglobulinas -- poseen un dominio de inmunoglobulina (plegamiento). Los ligandos de la superfamilia de inmunoglobulinas incluyen, pero no se limitan a, CD80 y CD86, ambos ligandos para CD28, PD-L1/(B7-H1) y ligandos para PD-1. En algunas realizaciones, el al menos un ligando coestimulador se selecciona entre el grupo que consiste en 4-1BBL, CD80, CD86, CD70, OX40L, CD48, TNFRSF14, PD-L1, y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, la célula inmunosensible está transducida con un ligando coestimulador que es 4-1BBL. En ciertas realizaciones, la célula inmunosensible está transducida con dos ligandos coestimuladores que son 4-1BBL y CD80. En el documento de Patente de Estados Unidos n.º 8.389.282 se describen CAR transducidos con al menos un ligando coestimulador.

Además, una célula inmunosensible desvelada en el presente documento puede transducirse además con al menos una citoquina, de modo que la célula inmunosensible secrete la al menos una citoquina así como que exprese el CAR dirigido a un receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D). En ciertas realizaciones, la al menos una citoquina se selecciona entre el grupo que consiste en e IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17, y IL-21. En ciertas realizaciones, la citoquina es IL-12.

Los linfocitos humanos dirigidos o específicos de receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D) que pueden usarse en linfocitos dadores periféricos, por ejemplo, los desvelados en Sadelain, M., *et al.* 2003 Nat Rev Cancer 3: 35-45 (que desvela linfocitos dadores periféricos modificados genéticamente para expresar CAR), en Morgan, R.A., *et al.* 2006 Science 314: 126-129 (que desvela linfocitos dadores periféricos modificados genéticamente para expresar un complejo receptor de linfocitos T que reconoce antígenos tumorales de longitud completa que comprende los heterodímeros α y β), en Panelli, M.C., *et al.* 2000 J Immunol 164: 495-504; Panelli, M.C., *et al.* 2000 J Immunol 164: 4382-4392 (que desvela cultivos linfocitarios derivados de linfocitos infiltrantes tumorales (TIL) en biopsias tumorales), y en Dupont, J., *et al.* 2005 Cancer Res 65: 5417-5427; Papanicolaou, G.A., *et al.* 2003 Blood 102: 2498-2505 (que desvela leucocitos de sangre periférica específicos de antígeno expandidos *in vitro* empleando células de presentación de antígeno artificiales (AAPC) o células dendríticas pulsadas). Las células inmunosensibles (por ejemplo, linfocitos T) pueden ser autólogas, no autólogas (por ejemplo, alogénicas), o derivadas *in vitro* de células progenitoras o madre genomanipuladas.

En ciertas realizaciones, una célula inmunosensible desvelada en el presente documento por ejemplo, (linfocito T) expresa de aproximadamente 1 a aproximadamente 4, de aproximadamente 2 a aproximadamente 4, de aproximadamente 3 a aproximadamente 4, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2, de aproximadamente 1 a aproximadamente 3, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 números de copias vectoriales/célula de un CAR desvelado en el presente documento dirigido a un receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D).

La fuente de CTL no purificada puede ser cualquiera conocida en la técnica, tal como médula ósea, fetal, neonato o adulto u otra fuente de células hematopoyéticas, por ejemplo, hígado fetal, sangre periférica o sangre de cordón umbilical. Para separar las células pueden emplearse diversas técnicas. Por ejemplo, los métodos de selección negativa pueden retirar inicialmente lo que no sea CTL. Los anticuerpos monoclonales son particularmente útiles para identificar marcadores asociados a linajes celulares y/o etapas de diferenciación particulares para selecciones tanto positivas como negativas.

Una gran proporción de células diferenciadas terminalmente puede retirarse inicialmente mediante una separación relativamente ordinaria. Por ejemplo, las separaciones de perlas magnéticas pueden usarse inicialmente para retirar un gran número de células irrelevantes. Preferentemente, se retirará al menos aproximadamente un 80 %, normalmente al menos 70 % del total de células hematopoyéticas antes del aislamiento celular.

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

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

Las células pueden seleccionarse frente a células muertas, empleando colorantes asociados a células muertas tales como yoduro de propidio (PI). Preferentemente, las células se recogen en un medio que comprende suero de ternera fetal al 2 % (FCS) o albúmina de suero bovino al 0,2 % (BSA) o cualquier otro medio isotónico adecuado, preferentemente estéril.

IV. Vectores

La modificación genética de células inmunosensibles (por ejemplo, linfocitos T, linfocitos CTL, linfocitos NK) puede

lograrse mediante transducción de una composición celular básicamente homogénea con un constructo de ADN o ARN recombinante. El vector puede ser un vector retroviral (por ejemplo, gamma retroviral), que se emplea para introducir el constructo de ADN o ARN en el genoma de la célula hospedadora. Por ejemplo, un polinucleótido que codifica el receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, CAR específico de GPRC5D puede clonarse en un vector retroviral y la expresión puede ser dirigida desde su promotor endógeno, desde la repetición terminal larga retroviral, o desde un promotor interno alternativo.

También pueden usarse vectores o ARN no virales. Puede usarse integración cromosómica aleatoria, o integración dirigida (por ejemplo, usando una nucleasa, nucleasas efectoras de tipo activador de transcripción (TALEN), nucleasas de dedos de cinc (ZFN), y/o repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente interespaciadas (CRISPR), o expresión transgénica (por ejemplo, usando un ARN natural o modificado químicamente).

Para la modificación genética inicial de las células para proporcionar un receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, células que expresan CAR específicos de GPRC5D, para la transducción se emplea generalmente un vector retroviral, sin embargo, puede usarse cualquier otro vector viral o sistema de suministro no viral adecuado. Para la modificación genética posterior de las células para proporcionar células que comprendan un complejo de presentación de antígeno que comprende al menos dos ligandos coestimuladores, la transferencia génica retroviral (transducción) también resulta eficaz. También son adecuadas las combinaciones de vector retroviral y una línea de empaquetamiento apropiada, donde las proteínas de la cápside serán funcionales para infectar células humanas. Se conocen diversas líneas celulares productoras de virus anfotrópicos, que incluyen, pero no se limitan a, PA12 (Miller, *et al.* (1985) Mol. Cell. Biol. 5: 431-437); PA317 (Miller, *et al.* (1986) Mol. Cell. Biol. 6: 2895-2902); y CRIP (Danos, *et al.* (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 6460-6464). Las partículas no anfotrópicas también son adecuadas, por ejemplo, partículas pseudotipadas con envoltura de VSVG, RD114 o GALV y cualquier otra conocida en la técnica.

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

Pueden usarse vectores virales de transducción para expresar un ligando coestimulador (por ejemplo, 4-1BBL e IL-12) en una célula inmunosensible. Preferentemente, el vector elegido exhibe alta eficacia de infección e integración y expresión estables (véanse, por ejemplo, Cayouette *et al.*, Human Gene Therapy 8: 423-430, 1997; Kido *et al.*, Current Eye Research 15: 833-844, 1996; Bloomer *et al.*, Journal of Virology 71: 6641-6649, 1997; Naldini *et al.*, Science 272: 263 267, 1996; y Miyoshi *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 94: 10319,1997). Otros vectores virales que pueden usarse incluyen, por ejemplo, vectores adenovirales, lentivirales, y virales adenoasociados, virus vaccinia, y papilomavirus bovino, o un virus del herpes, tal como Epstein-Barr Virus (véanse también, por ejemplo, los vectores de Miller, Human Gene Therapy 15-14, 1990; Friedman, Science 244: 1275-1281,1989; Eglitis *et al.*, BioTechniques 6: 608-614,1988; Tolstoshev *et al.*, Current Opinion in Biotechnology 1: 55-61, 1990; Sharp, The Lancet 337: 1277-1278, 1991; Cornetta *et al.*, Nucleic Acid Research and Molecular Biology 36: 311-322, 1987; Anderson, Science 226: 401-409, 1984; Moen, Blood Cells 17: 407-416, 1991; Miller *et al.*, Biotechnology 7: 980-990, 1989; Le Gal La Salle *et al.*, Science 259: 988-990, 1993; y Johnson, Chest 107:77S-83S, 1995). Algunos vectores retrovirales están particularmente bien desarrollados y se han usado en entornos clínicos (Rosenberg *et al.*, N. Engl. J. Med 323: 370, 1990; Anderson *et al.*, documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.399.346).

En ciertas realizaciones no limitantes, el vector que expresa un CAR dirigido a receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D) desvelado en el presente documento es un vector retroviral, por ejemplo, un vector retroviral 293galv9.

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

La expresión de ADNc para uso en métodos de terapia con polinucleótidos puede dirigirse desde cualquier promotor adecuado (por ejemplo, los promotores de citomegalovirus humano (CMV), virus simio 40 (SV40), o metalotioneína), y regularse mediante cualquier elemento regulador apropiado de mamífero o intrón (por ejemplo, la estructura

potenciador/promotor/intrón de factor de elongación 1 α). Por ejemplo, si se desea, pueden usarse potenciadores que se sabe que dirigen preferentemente la expresión génica en tipos celulares específicos para dirigir la expresión de un ácido nucleico. Los potenciadores usados pueden incluir, sin limitación, aquellos que se caracterizan como potenciadores específicos de tejido o célula. Alternativamente, si se usa un clon genómico como constructo terapéutico, la regulación puede estar mediada por las secuencias reguladoras afines o, si se desea, por secuencias reguladoras derivadas de una fuente heteróloga, incluyendo cualquiera de los promotores o elementos reguladores descritos anteriormente.

Las células resultantes pueden cultivarse en condiciones similares a las de las células no modificadas, por lo cual las células modificadas pueden expandirse y usarse para una diversidad de fines.

V. Polipéptidos y análogos y polinucleótidos

En la materia desvelada en el presente documento también están incluidos dominios de unión a antígeno extracelulares que se unen específicamente a un receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D) (por ejemplo, un scFv, un Fab, o un (Fab)₂), CD3ζ, CD8, CD28, etc., polipéptidos o fragmentos de los mismos, y polinucleótidos codificantes de los mismos que están modificados de forma que potencien su actividad antitumoral cuando se expresan en una célula inmunosensible. La materia objeto desvelada en el presente documento proporciona métodos para optimizar una secuencia de aminoácidos o una secuencia de ácido nucleico produciendo una alteración en la secuencia. Tales alteraciones pueden comprender ciertas mutaciones, deleciones, inserciones o modificaciones postraduccionales. La materia objeto desvelada en el presente documento comprende además análogos de cualquier polipéptido de origen natural de la materia objeto desvelada en el presente documento. Los análogos pueden diferenciarse de un polipéptido de origen natural de la materia objeto desvelada en el presente documento mediante diferencias en la secuencia de aminoácidos, modificaciones postraduccionales, o ambas. Los análogos de la materia objeto desvelada en el presente documento pueden exhibir generalmente al menos aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 91 %, aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 93 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 %, aproximadamente un 99 % o más identidad con toda o parte de una secuencia de aminoácidos de origen natural de la materia objeto desvelada en el presente documento. La longitud de la comparación de secuencia es al menos 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 o más restos de aminoácido. De nuevo, en un enfoque a modo de ejemplo para determinar el grado de identidad, puede usarse un programa BLAST, con una puntuación de probabilidad entre e^{-3} y e^{-100} indicando una secuencia estrechamente relacionada. Las modificaciones comprenden derivatización química *in vivo* e *in vitro* de polipéptidos, por ejemplo, acetilación, carboxilación, fosforilación, o glicosilato; tales modificaciones pueden ocurrir durante síntesis polipeptídica o procesamiento o después de tratamiento con enzimas modificadoras aisladas. Los análogos también pueden diferir de los polipéptidos de origen natural de la materia objeto desvelada en el presente documento en alteraciones en la secuencia primaria. Estas incluyen variantes genéticas, tanto naturales como inducidas (por ejemplo, resultantes de mutagénesis aleatoria por irradiación o exposición a etanometilsulfato o por mutagénesis específica de sitio como se describe en Sambrook, Fritsch y Maniatis, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2ª ed.), CSH Press, 1989, o Ausubel *et al.*, mencionado anteriormente). También están incluidos péptidos ciclados, moléculas y análogos que contienen restos distintos a L-aminoácidos, por ejemplo, D-aminoácidos o aminoácidos de origen natural o sintéticos, por ejemplo, beta (β) o gamma (γ) aminoácidos.

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

Los análogos no proteicos tienen una estructura química diseñada para imitar la actividad funcional de una proteína desvelada en el presente documento. Tales análogos se administran de acuerdo con métodos de la materia objeto desvelada en el presente documento. Tales análogos pueden exceder la actividad fisiológica del polipéptido original. Los métodos de diseño de análogos se conocen bien en la técnica, y la síntesis de análogos puede realizarse de acuerdo con tales métodos modificando las estructuras químicas de modo que los análogos resultantes aumenten la actividad antineoplásica del polipéptido original cuando se expresan en una célula inmunosensible. Estas modificaciones químicas incluyen, pero no se limitan a, sustitución de grupos R alternativos y variación del grado de saturación en átomos de carbono específicos de un polipéptido de referencia. Los análogos proteicos pueden ser relativamente resistentes a la degradación *in vivo*, dando como resultado un efecto terapéutico más prolongado tras la administración. Los ensayos para medir la actividad funcional incluyen, pero no se limitan a, los descritos en los Ejemplos que siguen a continuación.

De acuerdo con la materia objeto desvelada en el presente documento, los polinucleótidos que codifican un dominio

de unión a antígeno extracelular que se une específicamente a un receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D) (por ejemplo, un scFV, un Fab, o un (Fab)₂), CD3ζ, CD8, CD28) pueden modificarse mediante optimización de codón. La optimización de codón puede alterar las secuencias génicas tanto de origen natural como recombinantes para lograr los niveles más altos posibles de productividad en cualquier sistema de expresión dado. Los factores que están involucrados en diferentes etapas de expresión proteica incluyen adaptabilidad de codón, estructura del ARNm y diversos elementos *cis* en transcripción y traducción. Para modificar los polinucleótidos de la materia objeto desvelada en el presente documento puede usarse cualquier método o tecnología de optimización de codón adecuados que sean conocidos por los expertos en la materia, incluyendo, entre otros, OPTIMUMGENE™, optimización Encor y Blue Heron.

VI. Administración

Los CAR específicos de receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D) y células inmunosensibles que los expresan de la materia objeto desvelada en el presente documento pueden proporcionarse sistémicamente o directamente a un sujeto para tratar o prevenir una neoplasia. En ciertas realizaciones, los CAR específicos de receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D) y células inmunosensibles que los expresan se inyectan directamente en un órgano de interés (por ejemplo, un órgano afectado por una neoplasia). Alternativamente o además, los CAR específicos de receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D) y células inmunosensibles que los expresan se proporcionan indirectamente al órgano de interés, por ejemplo, mediante administración en el sistema circulatorio (por ejemplo, la vasculatura tumoral). Los agentes de expansión y diferenciación pueden proporcionarse antes, durante o después de la administración de células y composiciones para aumentar la producción de linfocitos T *in vitro* o *in vivo*.

Los CAR específicos de receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D) y células inmunosensibles que los expresan de la materia objeto desvelada en el presente documento pueden administrarse en cualquier vehículo fisiológicamente aceptable, normalmente por vía intravascular, aunque también pueden introducirse en hueso u otro sitio conveniente donde las células puedan encontrar un sitio apropiado para regeneración y diferenciación (por ejemplo, timo). Habitualmente, pueden administrarse al menos 1×10^5 células, alcanzando finalmente 1×10^{10} o más. Una población celular que comprende células inmunosensibles que expresan un CAR específico de receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D) puede comprender una población purificada de células. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente el porcentaje de células inmunosensibles en una población celular usando diversos métodos bien conocidos, tales como clasificación celular activada por fluorescencia (FACS). Los intervalos de pureza en poblaciones celulares que comprenden células inmunosensibles modificadas genéticamente que expresan un CAR específico de receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D) pueden ser de aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 55 %, de aproximadamente un 55 % a aproximadamente un 60 %, de aproximadamente un 65 % a aproximadamente un 70 %, de aproximadamente un 70 % a aproximadamente un 75 %, de aproximadamente un 75 % a aproximadamente un 80 %, de aproximadamente un 80 % a aproximadamente un 85 %; de aproximadamente un 85 % a aproximadamente un 90 %, de aproximadamente un 90 % a aproximadamente un 95 %, o de aproximadamente un 95 a aproximadamente un 100 %. Los expertos en la materia pueden ajustar fácilmente las dosificaciones (por ejemplo, una disminución de la pureza puede requerir un aumento de la dosificación). Las células inmunosensibles pueden introducirse mediante inyección, catéter, o similares. Si se desea, también pueden incluirse factores, que incluyen, pero no se limitan a, interleuquinas, por ejemplo, IL-2, IL-3, IL6, IL-11, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, así como otras interleuquinas, factores estimulantes de colonias, tales como G-, M- y GM-CSF, interferones, por ejemplo, interferón-γ.

Las composiciones de la materia objeto desvelada en el presente documento comprenden composiciones farmacéuticas que comprenden células inmunosensibles que expresan un CAR específico de receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La administración puede ser autóloga o no autóloga. Por ejemplo, las células inmunosensibles que expresan un CAR específico de receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D) y composiciones que comprenden lo comprenden pueden obtenerse de un sujeto, y administrarse al mismo sujeto o un sujeto compatible diferente. Los linfocitos T derivados de sangre periférica de la materia objeto desvelada en el presente documento o su progenie (por ejemplo, derivados *in vivo*, *ex vivo* o *in vitro*) pueden administrarse mediante inyección localizada, incluyendo administración por catéter, inyección sistémica, inyección localizada, inyección intravenosa, o administración parenteral. Cuando se administra una composición farmacéutica de la materia objeto desvelada en el presente documento (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende células inmunosensibles que expresan un CAR específico de receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D)), puede formularse en una forma inyectable de dosificación unitaria (solución, suspensión, emulsión).

VII. Formulaciones

Las células inmunosensibles que expresan generalmente un receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, CAR específico de GPRC5D) y composiciones que lo comprenden de la materia objeto desvelada en el presente documento pueden proporcionarse convenientemente como preparaciones líquidas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas isotónicas, suspensiones, emulsiones, dispersiones, o composiciones viscosas, que pueden tamponarse a un pH seleccionado. Las preparaciones líquidas son normalmente más fáciles de preparar que los geles, otras composiciones

viscosas y composiciones sólidas. Además, las composiciones líquidas son algo más cómodas de administrar, especialmente por inyección. Las composiciones viscosas, por otra parte, pueden formularse dentro del intervalo de viscosidad apropiado para proporcionar periodos de contacto más largos con tejidos específicos. Las composiciones líquidas o viscosas pueden comprender vehículos, que pueden ser un medio disolvente o dispersante que contenga, por ejemplo, agua, solución salina, solución salina tamponada con fosfato, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y similares) y mezclas adecuadas de los mismos.

Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse incorporando las composiciones que comprenden células inmunosensibles que expresan generalmente un receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, CAR específico de GPRC5D) de la materia objeto desvelada en el presente documento en la cantidad necesaria del disolvente apropiado con diversas cantidades de los otros ingredientes, si se desea. Tales composiciones pueden estar mezcladas con un vehículo, diluyente o excipiente adecuado, tal como agua estéril, solución salina fisiológica, glucosa, dextrosa o similares. Las composiciones también pueden liofilizarse. Las composiciones pueden contener sustancias auxiliares tales como humectantes, dispersantes, agentes emulsionantes (por ejemplo, metilcelulosa), agentes tamponadores de pH, aditivos gelificantes o potenciadores de la viscosidad, conservantes, agentes aromatizantes, colorantes, y similares, dependiendo de la vía de administración y la preparación deseadas. Para preparar preparaciones adecuadas, sin experimentación indebida pueden consultarse textos estándar, tal como "REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE", 17ª edición, 1985.

Pueden añadirse diversos aditivos que mejoren la estabilidad y esterilidad de las composiciones, incluyendo conservantes antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes y tampones. La prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede producirse mediante el uso de agentes que retrasen la absorción, por ejemplo, alumbre en monoestearato y gelatina. Cualquier vehículo, diluyente o aditivo usado tendría que ser compatible con las células inmunosensibles que expresan generalmente un receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, CAR específico de GPRC5D) de la materia objeto desvelada en el presente documento.

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

La viscosidad de las composiciones, si se desea, puede mantenerse al nivel seleccionado usando un agente espesante farmacéuticamente aceptable. Puede usarse metilcelulosa porque presenta disponibilidad fácil y económica y es fácil trabajar con ella. Otros agentes espesantes adecuados incluyen, por ejemplo, goma de xantano, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómero y similares. La concentración del espesante puede depender del agente seleccionado. Lo importante es usar una cantidad que logre la viscosidad seleccionada. Obviamente, la elección de vehículos y otros aditivos adecuados dependerá de la vía de administración exacta y la naturaleza de la forma de dosificación particular, por ejemplo, forma de dosificación líquida (por ejemplo, si la composición va a formularse en una solución, una suspensión, gel u otra forma líquida, tal como una forma de liberación prolongada o una forma llena de líquido).

Los expertos en la materia reconocerán que los componentes de las composiciones deberían seleccionarse para ser químicamente inertes y no afectarán a la viabilidad o eficacia de las células inmunosensibles como se describe en la materia objeto desvelada en el presente documento. Esto no presentará ningún problema para los expertos en principios químicos y farmacéuticos, o los problemas pueden evitarse fácilmente por referencia a textos estándar o mediante experimentos simples (que no impliquen experimentación indebida), a partir de la presente divulgación y los documentos citados en el presente documento.

Una consideración con respecto al uso terapéutico de las células inmunosensibles de la materia objeto desvelada en el presente documento es la cantidad de células necesaria para lograr un efecto óptimo. La cantidad de células a administrar variará para el sujeto que está tratándose. En ciertas realizaciones, se administran de aproximadamente 10^4 a aproximadamente 10^{10} , de aproximadamente 10^5 a aproximadamente 10^9 , o de aproximadamente 10^6 a aproximadamente 10^8 células inmunosensibles de la materia objeto desvelada en el presente documento a un sujeto. Pueden administrarse células más eficaces en cantidades incluso menores. En algunas realizaciones, se administran al menos aproximadamente 1×10^8 , aproximadamente 2×10^8 , aproximadamente 3×10^8 , aproximadamente 4×10^8 y aproximadamente 5×10^8 células inmunosensibles de la materia objeto desvelada en el presente documento a un sujeto humano. La determinación precisa de lo que podría considerarse una dosis eficaz puede basarse en factores individuales de cada sujeto, incluyendo su tamaño, edad, sexo, peso y condición del sujeto en particular. A partir de esta divulgación y el conocimiento en el técnica, los expertos en la materia pueden determinar fácilmente algunas dosificaciones.

El experto en la materia puede determinar fácilmente la cantidad de células y aditivos opcionales, vehículos y/o excipientes en las composiciones y se administrarán en métodos de la materia objeto desvelada en el presente

documento. Generalmente, cualquier aditivo (además de la célula o células y/o agente o agentes activos) está presente en una cantidad de solución de aproximadamente un 0,001 % a aproximadamente un 50 % en peso en solución salina tamponada con fosfato, y el principio activo está presente en el orden de microgramos a miligramos, tal como de aproximadamente un 0,0001 % en peso a aproximadamente un 5 % en peso, de aproximadamente un 0,0001 % en peso a aproximadamente un 1 % en peso, de aproximadamente un 0,0001 % en peso a aproximadamente un 0,05 % en peso, de aproximadamente un 0,001 % en peso a aproximadamente un 20 % en peso, de aproximadamente un 0,01 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso, o de aproximadamente un 0,05 % en peso a aproximadamente un 5 % en peso. Para cualquier composición que se administre a un animal o ser humano, y para cualquier método de administración particular, la toxicidad debería determinarse, tal como determinando la dosis letal (LD) y LD50 en un modelo animal adecuado, por ejemplo, de roedor tal como ratón; y, la dosificación de la composición o composiciones, concentración de componentes en la misma y momento de administración de la composición o composiciones, que provocan una respuesta adecuada. Tales determinaciones no requieren experimentación indebida a partir del conocimiento del experto en la materia, la presente divulgación y los documentos citados en el presente documento. Y, el tiempo para las administraciones secuenciales puede determinarse sin experimentación indebida.

VIII. Métodos de tratamiento

Microambiente tumoral. Los tumores tienen un microambiente que es hostil a la respuesta inmunitaria del hospedador que implica una serie de mecanismos mediante células malignas para protegerse del reconocimiento y eliminación inmunitarios. Este "microambiente tumoral hostil" comprende una diversidad de factores inmunosupresores que incluyen linfocitos T CD4⁺ reguladores infiltrantes (Treg), células supresoras derivadas de mieloides (MDSC), macrófagos asociados a tumores (TAM), citoquinas inmunosupresoras incluyendo IL-10 y TGF- β , y expresión de ligandos dirigidos a receptores inmunosupresores expresados por linfocitos T activados (CTLA-4 y PD-1). Estos mecanismos de inmunosupresión desempeñan un papel en el mantenimiento de la tolerancia y la supresión de respuestas inmunitarias inadecuadas, sin embargo, dentro del microambiente tumoral, estos mecanismos previenen una respuesta inmunitaria antitumoral eficaz. Colectivamente, estos factores inmunosupresores pueden inducir una notable anergia o apoptosis de linfocitos T modificados con CAR transferidos adoptivamente tras encontrarse con células tumorales diana.

Desafíos en inmunología tumoral. La inmunidad tumoral eficaz requiere el reconocimiento de antígenos tumorales y eliminación tumoral sin oposición por células efectoras inmunitarias. Los antígenos tumorales deben contener epítopos peptídicos presentados por el tumor y pueden reconocerse por linfocitos T citotóxicos (CTL) específicos. Los CTL cebados deben expandirse a un número suficiente y migrar a sitios tumorales, en donde maduran en efectores para realizar sus funciones, que son mejoradas por los linfocitos T auxiliares y amortiguadas por los Treg y macrófagos inhibitorios.

Terapia de linfocitos T dirigida con linfocitos T genomanipulados. La genomanipulación de linfocitos T es una estrategia innovadora para resolver potencialmente muchas deficiencias observadas previamente de enfoques inmunoterapéuticos anteriores. En el último año, los investigadores informaron remisiones completas espectaculares en leucemia quimiorrefractaria, con recidiva^{17,18} y melanoma metastásico¹⁹⁻²¹, obtenidas con linfocitos T autólogos de sangre periférica dirigidos a un antígeno definido (CD19 y NY-ESO-1, respectivamente).

Fundamento para un enfoque genético: la genomanipulación celular puede usarse para redirigir los linfocitos T hacia antígenos tumorales y para mejorar la función de los linfocitos T. Un impulso para la genomanipulación de linfocitos T es el potencial para mejorar la supervivencia y expansión de linfocitos T y para compensar la muerte, anergia e inmunosupresión de linfocitos T. El direccionamiento genético de linfocitos T también puede perfeccionarse para prevenir la destrucción indeseada de tejidos normales.

Receptores antigénicos quiméricos (CAR): los linfocitos T específicos de tumores pueden generarse mediante transferencia de genes que codifican CAR²²⁻²⁷. Los CAR de segunda generación comprenden un dominio de unión a antígeno tumoral fusionado a un dominio de señalización intracelular capaz de activar linfocitos T y un dominio coestimulador diseñado para aumentar la potencia y la persistencia de los linfocitos T²⁸. Por lo tanto, el diseño de CAR puede conciliar el reconocimiento de antígenos con la transducción de señales, dos funciones fisiológicamente soportadas por dos complejos separados, el heterodímero de TCR y el complejo CD3. El dominio de unión a antígeno extracelular del CAR suele derivarse de un anticuerpo monoclonal murino (mAb) o de receptores o sus ligandos. Por lo tanto, el reconocimiento antigénico no está limitado por MHC^{29,30} y, por lo tanto, es aplicable a cualquier paciente que exprese el antígeno diana, usando el mismo CAR. La unión a antígenos por CAR desencadena la fosforilación de motivos de activación de inmunorreceptores basados en tirosina (ITAM) en el dominio intracelular, iniciando una cascada de señalización necesaria para inducción de citólisis, secreción de citoquinas y proliferación. Dado que se evita la restricción de MHC de reconocimiento antigénico, la función de los linfocitos T dirigidos por CAR no se ve afectada por el descenso regulado de HLA o defectos en la maquinaria de procesamiento antigénico.

Requisitos de los linfocitos T para expansión y supervivencia: la proliferación de linfocitos T específicos de tumor es necesaria *ex vivo* y podría desearse *in vivo*. La proliferación de linfocitos T debe ir acompañada por la supervivencia de linfocitos T para permitir la expansión y persistencia absoluta de los linfocitos T. Para proliferar como respuesta a antígenos, los linfocitos T deben recibir dos señales. Una es proporcionada por el reconocimiento de TCR de los

complejos péptido antigénico/MHC presentados en la superficie de células presentadoras de antígeno (APC)²⁶. La otra es proporcionada por un receptor coestimulador de linfocitos T, tal como los receptores CD28 o 4-1BB. Aunque la actividad citolítica de los linfocitos T no requiere coestimulación simultánea, existe una necesidad crítica de proporcionar señales coestimuladoras para mantener las funciones antitumorales de linfocitos T transferidos adoptivamente, como se demostró previamente^{24, 28, 31-33}.

Monitorización inmunológica: los linfocitos son "fármacos" multifuncionales que exhiben efectos que evolucionan dinámicamente después de infusión. Tras encontrarse con el antígeno, los linfocitos T específicos de tumor se activan y/o liberan una diversidad de proteínas que pueden desencadenar supresión tumoral, proliferación de linfocitos T y reclutamiento o inmunomodulación de otras células inmunitarias. Por lo tanto, medir qué proteínas se secretan a partir de qué células, en qué cantidad y en qué momento proporciona conocimientos profundos sobre por qué un paciente en particular responde o no responde y proporciona una retroalimentación crítica para diseñar ensayos más eficaces. Estos sistemas de ensayo permitirán comparaciones directas y significativas de enfoques clínicos y, por lo tanto, ayudarán a diseñar estrategias terapéuticas correctas de última generación.

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

Una "cantidad eficaz" (o "cantidad terapéuticamente eficaz") es una cantidad suficiente para influir en un resultado clínico beneficioso o deseado tras el tratamiento. Una cantidad eficaz puede administrarse a un sujeto en una o más dosis. En términos de tratamiento, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para paliar, mejorar, estabilizar, revertir o ralentizar la progresión de la enfermedad, o, de otro modo, reducir las consecuencias patológicas de la enfermedad. La cantidad eficaz la determina generalmente el médico caso a caso y está dentro del conocimiento del experto en la materia. Habitualmente, cuando se determina una dosificación adecuada para lograr una cantidad eficaz se tienen en cuenta varios factores. Estos factores incluyen edad, sexo y peso del sujeto, la afección que se está tratando, la gravedad de la afección y la forma y concentración eficaz de las células inmunosensibles administradas.

Para inmunoterapia adoptiva usando linfocitos T específicos de antígeno, se infunden habitualmente dosis celulares en el intervalo de aproximadamente 10^6 a aproximadamente 10^{10} (por ejemplo, aproximadamente 10^9). Tras la administración de las células inmunosensibles en el sujeto y posterior diferenciación, se inducen las células inmunosensibles que se dirigen específicamente contra un antígeno específico (por ejemplo, un receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D)). La "inducción" de linfocitos T puede incluir la inactivación de linfocitos T específicos de antígeno tal como por deleción o anergia. La inactivación es particularmente útil para establecer o restablecer la tolerancia, tal como en trastornos autoinmunitarios. Las células inmunosensibles de la materia objeto desvelada en el presente documento pueden administrarse mediante cualquier método conocido en la técnica, que incluye, pero no se limita a, administración pleural, administración intravenosa, administración subcutánea, administración intranodal, administración intratumoral, administración intratecal, administración intrapleural, administración intraperitoneal, y administración directa al timo. En ciertas realizaciones, las células inmunosensibles y composiciones que las comprenden se administran por vía intravenosa al sujeto que lo necesite.

La materia objeto desvelada en el presente documento proporciona diversos métodos de uso de las células inmunosensibles (por ejemplo, linfocitos T) que expresan un CAR específico de receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D). Por ejemplo, la materia objeto desvelada en el presente documento proporciona métodos para reducir la carga tumoral en un sujeto. En un ejemplo no limitante, el método para reducir la carga tumoral comprende administrar una cantidad eficaz de la célula inmunosensible desvelada en el presente documento al sujeto, induciendo así la muerte de células tumorales en el sujeto. La célula inmunosensible desvelada en el presente documento puede reducir el número de células tumorales, reducir el tamaño tumoral y/o erradicar el tumor en el sujeto. Algunos ejemplos no limitantes de tumor adecuado incluyen mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom. En ciertas realizaciones, el tumor es mieloma múltiple.

La materia objeto desvelada en el presente documento también proporciona métodos para aumentar o prolongar la supervivencia de un sujeto que tiene una neoplasia. En un ejemplo no limitante, el método para aumentar o prolongar la supervivencia de un sujeto que tiene neoplasia comprende administrar una cantidad eficaz de la célula inmunosensible desvelada en el presente documento al sujeto, aumentando o prolongando así la supervivencia del sujeto. El método puede reducir o erradicar la carga tumoral en el sujeto. La materia objeto desvelada en el presente documento proporciona además métodos para tratar o prevenir una neoplasia en un sujeto, que comprenden administrar la célula inmunosensible desvelada en el presente documento al sujeto.

Como se usa en el presente documento, el término "neoplasia" se refiere a una enfermedad caracterizada por la proliferación patológica de una célula o tejido y su posterior migración o invasión de otros tejidos u órganos. El crecimiento neoplásico es habitualmente descontrolado y progresivo, y se produce en condiciones que podrían no provocar, o provocar, el cese de la multiplicación de células normales. Las neoplasias pueden influir en una diversidad de tipos de células, tejidos u órganos, que incluyen, pero no se limitan a, un órgano seleccionado entre el grupo que consiste en vejiga, colon, hueso, cerebro, mama, cartilago, glía, esófago, trompas de Falopio, vesícula biliar, corazón, intestinos, riñón, hígado, pulmón, ganglios linfáticos, tejido nervioso, ovarios, pleura, páncreas, próstata, músculo

esquelético, piel, médula espinal, bazo, estómago, testículos, timo, tiroides, tráquea, tracto urogenital, uréter, uretra, útero, y vagina, o tejido o tipo celular del mismo. Algunas neoplasias incluyen cánceres, tales como sarcomas, carcinomas o plasmocitomas (tumor maligno de las células plasmáticas).

5 Los cánceres cuyo crecimiento puede inhibirse usando las células inmunosensibles de la materia objeto desvelada en el presente documento comprenden cánceres que habitualmente responden a la inmunoterapia. Algunos ejemplos no limitantes de cánceres para tratamiento incluyen mieloma múltiple y macroglobulinemia de Waldenstrom. En ciertas realizaciones, el cáncer es mieloma múltiple.

10 Además, la materia objeto desvelada en el presente documento proporciona métodos para aumentar la producción de citoquinas inmunoactivadoras como respuesta a una célula cancerosa en un sujeto. En un ejemplo no limitante, el método comprende administrar la célula inmunosensible desvelada en el presente documento al sujeto. La citoquina inmunoactivadora puede ser factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF), IFN- α , IFN- β , IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-3, IL-6, IL-11, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, factor 7 regulador de interferón (IRF7) y combinaciones
15 es de los mismos. En ciertas realizaciones, las células inmunosensibles que incluyen un CAR específico de receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D) de la materia objeto desvelada en el presente documento aumentan la producción de GM-CSF, IFN- γ , y/o TNF- α .

20 Los sujetos humanos adecuados para terapia comprenden habitualmente dos grupos de tratamiento que pueden distinguirse según criterios clínicos. Los sujetos con "enfermedad avanzada" o "alta carga tumoral" son aquellos portadores de un tumor clínicamente mensurable (por ejemplo, mieloma múltiple). Un tumor clínicamente mensurable es aquel que puede detectarse basándose en la masa tumoral (por ejemplo, por palpación, TAC, ecografía, mamografía o rayos X; los marcadores bioquímicos o histopatológicos positivos por sí solos son insuficientes para identificar esta población). Una composición farmacéutica incorporada en la materia objeto desvelada en el presente
25 documento se administra a estos sujetos para provocar una respuesta antitumoral, con el objetivo de paliar su afección. Idealmente, como resultado se produce una reducción de la masa tumoral, pero cualquier mejoría clínica constituye un beneficio. La mejoría clínica comprende la disminución del riesgo o tasa de progresión o reducción de las consecuencias patológicas del tumor (por ejemplo, mieloma múltiple).

30 Un segundo grupo de sujetos adecuados se conoce en la técnica como "grupo adyuvante". Se trata de individuos que han tenido antecedentes de neoplasia (por ejemplo, mieloma múltiple), pero que han respondido a otro modo de terapia. La terapia previa puede haber incluido, pero no se limita a, resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia tradicional. Como resultado, estos individuos no tienen un tumor clínicamente mensurable. Sin embargo, se sospecha que están en riesgo de progresión de la enfermedad, ya sea cerca del sitio original del tumor o por metástasis. Este
35 grupo puede subdividirse en personas de alto riesgo y de bajo riesgo. La subdivisión se realiza basándose en características observadas antes o después del tratamiento inicial. Estas características se conocen en la técnica clínica y se definen adecuadamente para cada neoplasia diferente. Las características habituales de los subgrupos de alto riesgo son aquellas en las que el tumor (por ejemplo, mieloma múltiple) ha invadido tejidos vecinos, o que muestran afectación de ganglios linfáticos. Otro grupo tiene predisposición genética a la neoplasia (por ejemplo, mieloma múltiple) pero aún no se han evidenciado signos clínicos de neoplasia (por ejemplo, mieloma múltiple). Por ejemplo, puede que las mujeres que den positivo para una mutación genética asociada a cáncer de mama, pero aún en edad fértil, deseen recibir uno o más de los fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento en el
40 tratamiento profiláctico para prevenir la aparición de neoplasia hasta que sea adecuado para realizar cirugía preventiva.

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

50 En las células inmunosensibles (por ejemplo, linfocitos T) que expresan CAR específico de receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D) pueden introducirse modificaciones adicionales para evitar o minimizar los riesgos de complicaciones inmunológicas (conocidas como "transformación maligna de linfocitos T"), por ejemplo, enfermedad de injerto contra huésped (GvHD), o cuando los tejidos sanos expresan los mismos antígenos diana que las células tumorales, conduciendo a resultados similares a GvHD. Una posible solución a este problema es la genomaniplación de un gen suicida en los linfocitos T que expresan CAR. Los genes suicidas adecuados incluyen, pero no se limitan a, timidina quinasa del virus del herpes simple (hsv-tk), gen suicida inducible de Caspasa 9 (iCasp-9), y un polipéptido del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano truncado (EGFRt). En ciertas realizaciones, el gen suicida es un polipéptido EGFRt. El polipéptido EGFRt puede permitir la eliminación de linfocitos T por administración de un anticuerpo monoclonal anti-EGFR (por ejemplo, cetuximab). EGFRt puede unirse covalentemente al extremo 3'
55 terminal del dominio intracelular del CAR específico de receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D). El gen suicida puede incluirse dentro del vector que comprende ácidos nucleicos que codifican los CAR específicos de receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D) desvelados en el presente documento. De esta forma, la administración de un profármaco diseñado para activar el gen suicida (por ejemplo, un profármaco (por ejemplo, AP1903 que puede activar iCasp-9) durante la transformación maligna de linfocitos T (por ejemplo, GVHD) desencadena la apoptosis en linfocitos T que expresan CAR activado por genes suicidas.

IX. Kits

La materia objeto desvelada en el presente documento proporciona kits para el tratamiento o prevención de una neoplasia (por ejemplo, mieloma múltiple). En cierta realización, el kit comprende una composición terapéutica o profiláctica que contiene una cantidad eficaz de una célula inmunosensible que comprende un CAR específico de receptor acoplado a proteína G (por ejemplo, GPRC5D) en forma de dosificación unitaria. En realizaciones particulares, las células expresan además al menos un ligando coestimulador. En ciertas realizaciones, el kit comprende un recipiente estéril que contiene una vacuna terapéutica o profiláctica; tales recipientes pueden ser cajas, ampollas, botellas, viales, tubos, bolsas, bolsillos, blísteres u otras formas de recipiente adecuadas conocidas en la técnica. Tales recipientes pueden estar hechos de plástico, vidrio, papel laminado, lámina metálica u otros materiales adecuados para contener medicamentos.

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

EJEMPLOS

La práctica de la presente invención emplea, a menos que se indique de otro modo, técnicas convencionales de biología molecular (incluyendo técnicas recombinantes), microbiología, biología celular, bioquímica e inmunología, que están dentro del alcance del experto en la materia. Tales técnicas se explican completamente en bibliografías, tales como, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", segunda edición (Sambrook, 1989); "Oligonucleotide Synthesis" (Gait, 1984); "Animal Cell Culture" (Freshney, 1987); "Methods in Enzymology" "Handbook of Experimental Immunology" (Weir, 1996); "Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells" (Miller y Calos, 1987); "Current Protocols in Molecular Biology" (Ausubel, 1987); "PCR: The Polymerase Chain Reaction", (Mullis, 1994); "Current Protocols in Immunology" (Coligan, 1991). Estas técnicas pueden aplicarse a la producción de los polinucleótidos y polipéptidos de la divulgación, y, como tales, pueden considerarse al hacer y poner en práctica la invención. En las secciones que siguen se discutirán técnicas particularmente útiles para realizaciones particulares.

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la materia una divulgación y descripción completas de cómo hacer y usar los métodos de ensayo, cribado y terapéuticos desvelados en el presente documento, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención.

Ejemplo 1 - Expresión de GPRC5D en diversos tejidos

La expresión de GPRC5D humano se evaluó en diversos tejidos malignos y normales investigando perfiles de expresión génica en bases de datos tales como la enciclopedia de líneas celulares cancerosas y BioGPS. Como se muestra en la Figura 2, GPRC5D humano estaba expresado altamente en mieloma múltiple, pero no en otros tejidos malignos. Parecía que la expresión normal estaba limitada a células plasmáticas. La erradicación potencial de linfocitos CAR T dirigidos a GPRC5D de este tipo de célula normal puede no tener efectos adversos significativos basándose en la experiencia del paciente de los inventores con linfocitos CAR T dirigidos a CD19. Cualquier falta de producción de anticuerpos fisiológicos puede abordarse con tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.

Ejemplo 2 - Constructo de CAR 28z específicos de GPRC5D

Se generaron múltiples scFv completamente humanos únicos para GPRC5D, y se generaron CAR basándose en estos scFv. Se identificaron múltiples scFv mediante cribado de una colección de fagos de scFv completamente humanos ($> 6 \times 10^{10}$ scFv) con células 3T3 que expresan GPRC5D. Se realizaron cuatro selecciones independientes con 12 colecciones de fagos diferentes contra GPRC5D que sobreexpresan células 3T3 identificando 80 clones positivos. De 80 clones cribados con FACS se identificaron 72 clones positivos; la tasa de clones positivos fue un 90 %. Tras secuenciación, se encontraron 32 clones de unión únicos y GPRC5D-3T3 positivos de 72 clones positivos secuenciados; la tasa de clones únicos fue un 45 %.

Se usaron scFv ET150-151 (o "scFv ET150-1"), scFv ET150-152 (o "scFv ET150-2"), scFv ET150-155 (o "scFv ET150-5"), scFv ET150-158 (o "scFv ET150-8"), y scFv ET150-168 (o "scFv ET150-18") para generar los CAR 28z, 2, 5, 8, y 18, respectivamente, dirigidos a GPRC5D. Estos CAR 28z dirigidos a GPRC5D tienen una estructura similar, por ejemplo, cada uno tiene un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD28, y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3 ξ y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido

CD28, como se muestra en la Figura 1. Cada uno de estos CAR dirigidos a GPRC5D se clonaron en un vector retroviral. Estos vectores virales se transdujeron a continuación en células de empaquetamiento viral HEK 293galv9 para generar una línea de empaquetamiento estable para generar linfocitos CAR-T.

5 Se transdujeron linfocitos T humanos (linfocitos T humanos (CD4 y CD8) no seleccionados de un donante sano) con cada uno de estos CAR 28z dirigidos a GPRC5D de modo que los linfocitos T expresaran estos CAR dirigidos a GPRC5D.

10 Se evaluó la expresión de la superficie celular de CAR18 28z dirigido a GPRC5D en linfocitos T humanos mediante la unión de GPRC5D humano, y la detección de la superficie celular se validó mediante citometría de flujo, como se muestra en la Figura 3.

Ejemplo 3 - Actividad de CAR 28z específicos de GPRC5D

15 Se evaluó la actividad antitumoral de los CAR 28z específicos de GPRC5D desvelados en el presente documento. Los datos *in vitro* mostraron que los CAR específicos de GPRC5D suprimían específicamente las células presentadoras de GPRC5D, incluyendo líneas celulares de MM. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 4, los linfocitos T que expresan CAR18 28z específico de GPRC5D suprimieron las células 3T3 que sobreexpresaban GPRC5D (pero no controlaban las 3T3 que sobreexpresaban otro antígeno). Como se muestra en la Figura 5, los linfocitos T que expresan los CAR 28z, 2, 5, 8, y 18, específicos de GPRC5D suprimieron las líneas celulares de MM humano.

Ejemplo 4 - Datos de cribado de anticuerpos anti-GPRC5D

25 *Cribado con FACS*: la Figura 24 muestra el análisis FACS de clones de anticuerpos de fago específicos de GPRC5D (ET150-1, ET150-2, ET150-5, ET150-8, ET150-18). Los clones de fago se incubaron con la línea celular 3T3-GPRC5D, a continuación con anticuerpo de ratón anti-M13. Finalmente, se añadió a la reacción el segundo anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con APC después de lavar de nuevo. La unión se midió mediante FACS y se expresó como intensidad de fluorescencia media (MFI). Las células incubadas con fago auxiliar M13 K07 y células solo se usaron como controles negativos.

Ejemplo 5 - Constructo de CAR BBz específicos de GPRC5D

35 Se generaron múltiples scFv completamente humanos únicos para GPRC5D, y los CAR basados en estos scFv se generaron como se describe en el Ejemplo 2. scFv ET150-151 (o "scFv ET150-1"), scFv ET150-152 (o "scFv ET150-2"), scFv ET150-155 (o "scFv ET150-5"), scFv ET150-158 (o "scFv ET150-8"), y scFv ET150-168 (o "scFv ET150-18") se usaron para generar los CAR BBz, 1, 2, 5, 8, y 18, respectivamente, dirigidos a GPRC5D. Estos CAR BBz dirigidos a GPRC5D tienen una estructura similar, por ejemplo, cada uno tiene un dominio transmembrana que comprende un polipéptido CD8a, y un dominio intracelular que comprende un polipéptido CD3ξ y una región de señalización coestimuladora que comprende un polipéptido 4-1BB, como se muestra en la Figura 6. Cada uno de estos CAR BBz dirigidos a GPRC5D se clonaron en un vector retroviral SFG, como se muestra en las Figuras 7-9, 26 y 27.

Ejemplo 6: Actividad de linfocitos CAR T dirigidos a GPRC5D

45 Como se muestra en la Figura 10, CAR8 28z GPRC5D lisó las líneas celulares de MM humano, L363, NCL-H929, y U266, en comparación con linfocitos CAR T dirigidos irrelevantemente a linfocitos CAR T dirigidos a 4h11-28z MUC16. La citotoxicidad exhibida por CAR8 28z dirigido a GPRC5D observada fue específica de GPRC5D, ya que no lisó la línea celular de linfoma Raji Burkett CD19 positivo GPRC5D negativo, como se muestra en la Figura 10.

Ejemplo 7 - Inducción de secreción de citoquinas por linfocitos CAR T dirigidos a GPRC5D

50 El cocultivo de linfocitos CAR8 T 28z GPRC5D específicamente con la línea celular de MM indujo un perfil de secreción de citoquinas coherente con la activación de linfocitos T. La Figura 11 muestra la secreción de IL-2 después de 24 h de cocultivo de linfocitos CAR T con líneas de células tumorales humanas (proporción E:T de 1:1). Solo el linfoma linfoplasmocítico (CD19⁺ GPRC5D⁻) con linfocitos CAR T dirigidos a CD19 (control positivo) y la línea celular de MM con linfocitos CAR8 T 28z dirigidos a GPRC5D mostraron una mayor producción de citoquinas. IFNγ, IL-6, TNFα, sCD40L, GM-CSF tenían perfiles de secreción similares (datos no mostrados).

Ejemplo 8 - Actividad antitumoral de linfocitos CAR T dirigidos a GPRC5D

60 Los linfocitos CAR18 T 28z dirigidos a GPRC5D mediaron una respuesta inmunitaria anti-mieloma. 1 x 10⁷ células de la línea celular U266 de mieloma humano se inyectaron IV en ratones NSG el día 0. El día 4 se inyectaron IV 1 x 10⁶ linfocitos CAR T dirigidos a GPRC5D o de segunda generación dirigidos a CD19. La obtención de imágenes el día 11 (día 7 s/p inyección de linfocitos CAR T) muestra que, a diferencia de los linfocitos CAR T dirigidos (CD19) irrelevantes; los linfocitos CAR18 T 28z dirigidos a GPRC5D pueden mediar una respuesta antitumoral. Véase la Figura 12.

Ejemplo 9 - Actividad de linfocitos CAR T dirigidos a GPRC5D

5 Se sometió a ensayo la capacidad de linfocitos CAR T dirigidos a GPRC5D para lisar específicamente la línea celular de mieloma humano (HMCL). Los linfocitos CAR T dirigidos a CD19 o linfocitos CAR8 T 28z dirigidos a GPRC5D se incubaron con líneas celulares tumorales que expresan GFP, SET2 (leucemia mieloide aguda (AML), CD19-GPRC5D-); BCWM1 (linfoma linfoplasmocítico (LPL), CD19-GPRC5D-); L363 (mieloma múltiple (MM), CD19-GPRC5D+). En el tiempo 0, el porcentaje de línea tumoral GFP⁺ se muestra en la Figura 13A. A las 36 h, los
10 linfocitos CAR T dirigidos a CD19 de control positivo han suprimido específicamente la línea LPL GFP⁺, y de manera similar, los linfocitos CAR8 T 28z dirigidos a GPRC5D han suprimido específicamente la línea de MM GFP⁺. Véase la Figura 13B.

Ejemplo 10 - Mapeo de epítomos de anticuerpos anti-GPRC5D

15 Cuatro anticuerpos anti-GPRC5D: mIgG1 ET150-2, ET150-5, ET150-8, y ET150-18. "mIgG1" usado en todos los ejemplos representa que la región variable es completamente humana y la parte Fc es IgG1 de ratón. Véase la Tabla 37.

Tabla 37

Nombre	Origen	Concentración	Ubicación	Estado
mIgG1 ET150-18	Fc de ratón	1,1 mg/ml	+4 °C/22	correcto
mIgG1 ET150-2	Fc de ratón	0,66 mg/ml	+4 °C/22	correcto
mIgG1 ET150-5	Fc de ratón	1,9 mg/ml	+4 °C/22	correcto
mIgG1 ET150-8	Fc de ratón	2,9 mg/ml	+4 °C/22	correcto

20 La proteína diana es GPRC5D humano que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 97. La región N-terminal de GPRC5D humano tiene los aminoácidos 1-27 de SEQ ID NO: 97. La región del bucle extracelular 1 (ECL1) de GPRC5D humano tiene los aminoácidos 85-93 de SEQ ID NO: 97. La región del bucle extracelular 2 (ECL2) de GPRC5D humano tiene los aminoácidos 145-167 de SEQ ID NO: 97. La región del bucle extracelular 3 (ECL3) de
25 GPRC5D humano tiene los aminoácidos 226-239 de SEQ ID NO: 97.

Métodos

30 Principios de la tecnología clips -- la tecnología CLIPS fija péptidos estructuralmente en estructuras tridimensionales definidas. Esto da como resultado imitaciones funcionales incluso de los sitios de unión más complejos. La tecnología CLIPS se usa ahora rutinariamente para conformar las colecciones peptídicas en estructuras de bucle simple, doble o triple, así como en plegamientos en forma de lamina y hélice (Figura 14).

35 Cribado de colección de clips combinatoria en detalle -- el cribado de la colección de CLIPS comienza con la conversión de la proteína diana en una colección de hasta 10.000 constructos peptídicos superpuestos, usando un diseño de matriz combinatoria. Sobre un soporte sólido, se sintetiza una matriz de péptidos lineales, que posteriormente se conforman en constructos de CLIPS espacialmente definidos (Figura 15). Los constructos que representan ambas partes del epítopo discontinuo en la conformación correcta se unen al anticuerpo con alta afinidad, que se detecta y cuantifica. Los constructos que presentan el epítopo incompleto se unen al anticuerpo con menor afinidad, mientras
40 que los constructos que no contienen el epítopo no se unen en absoluto. La información de afinidad se usa en cribados iterativos para definir la secuencia y la conformación de epítomos en detalle.

45 Análisis de gráfico cromático -- un gráfico cromático es una representación gráfica de datos donde los valores tomados por una variable en un mapa bidimensional se representan como colores. Para péptidos CLIPS de doble bucle, tal mapa bidimensional puede derivarse de las secuencias independientes del primer y el segundo bucles. Por ejemplo, las secuencias de los 16 péptidos CLIPS representados en la Figura 17 son de hecho permutaciones de 4 subsecuencias únicas en el bucle 1 (coloreadas en azul en la Figura 16) y 4 subsecuencias únicas en el bucle 2 (coloreadas en verde en la Figura 16). Así, los datos de ELISA observados (coloreados en rojo en la Figura 17A) pueden representarse en una matriz 4x4, donde cada coordenada X corresponde a la secuencia del primer bucle, y cada coordenada Y corresponde a la secuencia del segundo bucle. Por ejemplo, el valor de ELISA observado para el péptido CLIPS, CLSSERERVEDLFEYECCELLTSEPIFHCQRQEDC (indicado con una flecha en la Figura 4A) puede encontrarse en la tercera fila, tercera columna de la Figura 17B (indicado con una flecha y un cuadrado rojo). Además, para facilitar la visualización, los valores de ELISA pueden reemplazarse con colores de un gradiente continuo. En este caso, los valores extremadamente bajos están coloreados en verde, los valores extremadamente altos están coloreados en rojo, y los valores promedio están coloreados en negro (véase la Figura 17C). Para el ejemplo mencionado anteriormente, el valor medio es 0,71. Cuando se aplica este mapa de color a la matriz de datos representada en la Figura 17B, se obtiene un gráfico cromático coloreado (véase la Figura 17D, los datos originales aún se indican para mayor claridad).

Síntesis peptídica -- Para reconstruir epítomos de la molécula diana se sintetizó una colección de péptidos. Un soporte de polipropileno funcionalizado con amino se obtuvo mediante injerto con una formulación de polímero hidrófilo patentado, seguido de reacción con t-butiloxicarbonil-hexametilendiamina (BocHMDA) usando diciclohexilcarbodiimida (DCC) con Nhidroxibenzotriazol (HOBt) y posterior escisión de grupos Boc usando ácido trifluoroacético (TFA). La síntesis estándar de péptidos Fmoc se usó para sintetizar péptidos sobre el soporte sólido funcionalizado con amino mediante estaciones de manipulación de líquidos JANUS modificadas a medida (Perkin Elmer). La síntesis de miméticos estructurales se realizó usando la tecnología de péptidos químicamente unidos en armazones (CLIPS) patentada por Pepscan. La tecnología CLIPS permite estructurar péptidos en bucles simples, bucles dobles, bucles triples, plegamientos en forma de lámina, plegamientos en forma de hélice y combinaciones de los mismos. Los moldes de CLIPS se acoplan a restos de cisteína. Las cadenas laterales de múltiples cisteínas en los péptidos se acoplaron a uno o dos moldes de CLIPS. Por ejemplo, una solución 0,5 mM del P2 CLIPS (2,6-bis(bromometil)piridina) se disolvió en bicarbonato de amonio (20 mM, pH 7,8)/acetonitrilo (1:3 (v/v)). Esta solución se añadió a las matrices peptídicas. El molde de CLIPS se unió a las cadenas laterales de dos cisteínas presentes en los péptidos unidos en fase sólida de las matrices peptídicas (placa de 455 pocillos con pocillos de 3 ml). Las matrices peptídicas se agitaron suavemente en la solución de 30 a 60 minutos mientras estaban completamente cubiertas de solución. Finalmente, las matrices peptídicas se lavaron extensamente con exceso de H₂O y se sonicaron en tampón de interrupción que contenía SDS al 1 %/betamercaptoetanol al 0,1 % en PBS (pH 7,2) a 70 °C durante 30 minutos, seguido de sonicación en H₂O durante otros 45 minutos. Los péptidos portadores de CLIPS T3 se prepararon de una manera similar pero ahora con tres cisteínas.

Cribado de ELISA -- La unión del anticuerpo a cada uno de los péptidos sintetizados se sometió a ensayo en un ELISA basado en PEPSCAN. Las matrices peptídicas se incubaron con solución de anticuerpo primario (durante la noche a 4 °C). Después del lavado, las matrices peptídicas se incubaron con una dilución 1/1000 de un conjugado de peroxidasa anticuerpo (SBA) apropiado durante una hora a 25 °C. Después del lavado, se añadió el sustrato de peroxidasa, sulfonato de 2,2'-azino-di-3-etilbenzotiazolona (ABTS), y 2 ml/ml de H₂O₂ al 3 por ciento. Después de una hora, se midió el desarrollo de color. El desarrollo del color se cuantificó con un dispositivo de carga acoplada (CCD) - cámara y un sistema de procesamiento de imágenes.

Procesamiento de datos -- los valores obtenidos de la cámara CCD oscilaron entre 0 y 3000 mAU, similar a un lector ELISA de placa de 96 pocillos estándar. Los resultados se cuantificaron y almacenaron en la base de datos Peplab. Ocasionalmente, un pocillo contenía una burbuja de aire que daba como resultado un valor falso positivo, las tarjetas se inspeccionaron manualmente y cualquier valor causado por una burbuja de aire se puntuó como 0.

Control de calidad de la síntesis -- Para verificar la calidad de los péptidos sintetizados, se sintetizó un conjunto separado de péptidos de control positivo y negativo en paralelo. Estos se cribaron con el anticuerpo 57.9 (ref. Posthumus *et al.*, J. Virology, 1990, 64:3304-3309).

Resultados

Cribado

La unión del anticuerpo depende de una combinación de factores, incluyendo la concentración del anticuerpo y las cantidades y naturaleza de las proteínas que compiten en el tampón ELISA. Además, las condiciones de pre-revestimiento (el tratamiento específico de las matrices peptídicas antes de la incubación con la muestra experimental) influyeron en la unión. Estos detalles se resumen en la Tabla 38. Para tampón y preacondicionamiento Pepscan (SQ), los números indican la cantidad relativa de proteína competidora (una combinación de suero de caballo y ovoalbúmina).

Tabla 38 -- condición de cribado

Marca	Dilución	Tampón de muestra	Preacondicionamiento
mlgG1 ET150-18	1 mg/ml	SQ al 1 %	SQ al 1 %
mlgG1 ET150-2	1 mg/ml	SQ al 10 %	SQ al 10 %
mlgG1 ET150-5	1 mg/ml	SQ al 10 %	SQ al 10 %
mlgG1 ET150-8	3 mg/ml	SQ al 10 %	SQ al 10 %

Anticuerpo ET150-2

Cuando se sometió a ensayo en condiciones de rigurosidad moderada, el anticuerpo ET150-2 se unió ávidamente a péptidos de todos los conjuntos (Figura 18). El análisis de datos acumulativos muestra que el anticuerpo reconoce un epítomo discontinuo compuesto por los tramos peptídicos ¹⁶CDAEGPWGII₂₅ (N-term), ¹⁵⁷MFVNMTPC₁₆₄ (ECL2) y ²²⁹PQFQRQPQW₂₃₇ (ECL3), donde los tramos peptídicos ¹⁶CDAEGPWGII₂₅ y ²²⁹PQFQRQPQW₂₃₇ solos son suficientes para unión.

Anticuerpo ET150-5

5 Cuando se sometió a ensayo en condiciones de rigurosidad elevada, el anticuerpo ET 150-5 se unió ávidamente a péptidos de todos los conjuntos (Figura 19). El análisis de datos acumulativos muestra que el anticuerpo reconoce un epítipo discontinuo compuesto por los tramos peptídicos ₅CIESTGDYFLLCD₁₇ (N-term), ₈₅NQQTAPVRYFL₉₅ (ECL1) y ₁₅₇MFVNMTPC₁₆₄ (ECL2), donde el tramo peptídico ₅CIESTGDYFLLCD₁₇ solo es suficiente para unión.

Anticuerpo ET150-18

10 Cuando se sometió a ensayo en condiciones de rigurosidad elevada, el anticuerpo ET150-18 se unió a péptidos del conjunto 4 y el conjunto 7, que contenían péptidos estructuralmente limitados. No se registró unión significativa en los conjuntos que contenían péptidos lineales (Figura 20). El análisis de datos acumulativos muestra que el anticuerpo reconoce un epítipo discontinuo compuesto por los tramos ₁₀GDYFLLCD₁₇ (N-term), ₁₅₇MFVNMTPCQLN₁₆₇ (ECL2) y ₂₂₇GNPQFQRQPQW₂₃₇ (ECL3). Los tramos peptídicos ₁₀GDYFLLCD₁₇ y ₂₂₇GNPQFQRQPQW₂₃₇ representan el núcleo epitópico, ya que ambos tramos peptídicos separadamente son suficientes para unión.

Anticuerpo ET150-8

20 Cuando se sometió a ensayo en condiciones de rigurosidad elevada, el anticuerpo ET150-8 se unió a péptidos De todos los conjuntos, excepto el conjunto 2 (Figura 21). El análisis de datos acumulativos muestra que el anticuerpo reconoce un epítipo discontinuo compuesto por los tramos peptídicos ₁₅LCDAEGPWG₂₃ (N-term) y ₂₃₀QFQRQPQWDDPVVC₂₄₃ (ECL3) donde el tramo peptídico ₁₅LCDAEGPWG₂₃ es la parte dominante del epítipo, ya que solo es suficiente para unión. Además, la comparación de los resultados obtenidos en el conjunto 1 (lineal) y el conjunto 4 (bucle) muestra que la introducción de limitaciones estructurales en miméticos epitópicos aumenta la unión de péptidos, especialmente en el caso de péptidos que contienen la secuencia ₂₃₀QFQRQPQWDDPVVC₂₄₃.

Conclusiones

30 Todos los anticuerpos investigados reconocieron epítipos discontinuos, que se mapearon usando matrices Pepscan. Los epítipos provisionales centrales se enumeran en la Tabla 39. Todos los anticuerpos reconocieron comúnmente regiones superpuestas en el extremo N-terminal de la proteína en combinación con regiones de una o dos ECL. Dos anticuerpos, ET150-18 y ET150-8, mostraron un requisito de restricciones estructurales para soportar la unión del anticuerpo, sugiriendo que estos dos anticuerpos reconocen no solo epítipos discontinuos, sino también conformacionales. Los anticuerpos ET150-2 y ET150-5 no mostraron discrepancias notables en la unión peptídica entre péptidos lineales y en bucle.

Tabla 39 - listado de epítipos

Anticuerpo	Extremo N-terminal	ECL1	ECL2	ECL3
ET150-2	₁₆ CDAEGPW GII ₂₅ ^{*)}	-	₁₅₇ MFVNMTP C ₁₆₄	₂₂₉ PQFQRQPQW ₂₃₇ ^{*)}
ET150-5	₅ CIESTGDY FLLCD ₁₇ ^{*)}	₈₅ NQQTAPVRYF L ₉₅	₁₅₇ MFVNMTP C ₁₆₄	-
ET150-8	₁₅ LCDAEGP WG ₂₃ ^{*)}	-	-	₂₃₀ QFQRQPQWDDPVVC ₂₄₃
ET150-18	₁₀ GDYFLLC D ₁₇ ^{*)}	-	₁₅₇ MFVNMTP CQLN ₁₆₇	₂₂₇ GNPQFQRQPQW ₂₃₇ ^{*)}
*) parte dominante				

40 La Figura 22 es una ilustración de los resultados del estudio con respecto a la organización general de los GPCR. Como el extremo N-terminal es muy flexible y desestructurado, es probable que interactúe transitoriamente con ECL formando regiones inmunodominantes discontinuas.

45 En la Figura 23 pueden ilustrarse diferencias y puntos en común en la unión peptídica con un análisis de diagrama de dispersión. Los puntos de datos en las esquinas superior izquierda e inferior derecha apuntan a las diferencias en la unión. A pesar de una superposición epitópica significativa, las especificidades finas de los epítipos de los anticuerpos individuales difieren en gran medida.

Ejemplo 11 - Afinidad de unión de anticuerpos anti-GPRC5D

50 La Figura 25 muestra el análisis FACS de clones de anticuerpos de fagos específicos de GPRC5D (ET150-2, ET150-5, ET150-8, ET150-18). Cada uno de los anticuerpos (ET150-2, ET150-5, ET150-8, ET150-18) se incubaron con células 3T3 o 3T3-GPRC5D a 10 o 1 ug/ml, a continuación con anticuerpo de ratón anti-M13. Finalmente, se añadió a la

reacción el segundo anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con PE. La unión se midió mediante FACS y se expresó como intensidad de fluorescencia media (MFI). Las células se incubaron con el segundo anticuerpo solo, control de isotipo mlgG1 ET901 y las células solo se usaron como controles negativos.

- 5 Aunque la materia objeto desvelada anteriormente en el presente documento se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad de comprensión, las descripciones y ejemplos no deberían interpretarse como limitantes del alcance de la materia objeto desvelada en el presente documento.

10 Referencias

- 10 1. Atamaniuk, J., *et al.* Overexpression of G protein-coupled receptor 5D in the bone marrow is associated with poor prognosis in patients with multiple myeloma. *European journal of clinical investigation* 42, 953-960 (2012).
2. Frigyesi, I., *et al.* Robust isolation of malignant plasma cells in multiple myeloma. *Blood* 123, 1336-1340 (2014).
- 15 3. Cohen, Y., Gutwein, O., Garach-Jehoshua, O., Bar-Haim, A. y Kornberg, A. GPRC5D is a promising marker for monitoring the tumor load and to target multiple myeloma cells. *Hematology (Amsterdam, Países Bajos)* 18, 348-351 (2013).
4. Bam, R., *et al.* GPRC5D Is a Cell Surface Plasma Cell Marker Whose Expression Is High In Myeloma Cells and Reduced Following Coculture With Osteoclasts. *Blood* 122, 3099 (2013).
- 20 5. Brentjens, R. J., *et al.* Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood* 118, 4817-4828 (2011).
6. Brentjens, R.J., *et al.* Eradication of systemic B-cell tumors by genetically targeted human T lymphocytes co-stimulated by CD80 and interleukin-15. *Nature medicine* 9, 279-286 (2003).
7. Brentjens, R. J., *et al.* CD19-Targeted T Cells Rapidly Induce Molecular Remissions in Adults with Chemotherapy-Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Science translational medicine* 5, 177ra138 (2013).
- 25 8. Davila, M.L., *et al.* Efficacy and Toxicity Management of 19-28z CAR T Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Science translational medicine* 6, 224ra225 (2014).
9. Siegel, R., Naishadham, D. y Jemal, A. Cancer statistics, 2013. *CA a cancer journal for clinicians* 63, 11-30 (2013).
10. Boyd, K.D., *et al.* The clinical impact and molecular biology of del(17p) in multiple myeloma treated with conventional or thalidomide-based therapy. *Genes, chromosomes & cancer* 50, 765-774 (2011).
- 30 11. Shaughnessy, J.D., Jr., *et al.* A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood* 109, 2276-2284 (2007).
12. Gahrton, G., *et al.* Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *European Group for Bone Marrow Transplantation. The New England journal of medicine* 325, 1267-1273 (1991).
- 35 13. Pegram, H.J., *et al.* Tumor-targeted T cells modified to secrete IL-12 eradicate systemic tumors without need for prior conditioning. *Blood* 119, 4133-4141 (2012).
14. Sabrina Bertilaccio, M.T., *et al.* Low-Dose Lenalidomide Improves CAR-Based Immunotherapy In CLL By Reverting T-Cell Defects In Vivo. *Blood* 122, 4171 (2013).
- 40 15. Bataille, R., *et al.* The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of "many and multiple myelomas" and of new targets for myeloma therapy. *Haematologica* 91, 1234-1240 (2006).
16. Morgan, R.A., *et al.* Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy* 18, 843-851 (2010).
- 45 17. Brentjens, R.J., *et al.* Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood* 118, 4817-4828 (2011).
18. Brentjens, R.J., *et al.* CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Science translational medicine* 5, 177ra138 (2013).
19. Hunder, N.N., *et al.* Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4+ T cells against NY-ESO-1. *N.Engl.J.Med.* 358, 2698-2703 (2008).
- 50 20. Rosenberg, S.A, Restifo, N.P., Yang, J.C., Morgan, R.A. y Dudley, M.E. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat.Rev.Cancer* 8, 299-308 (2008).
21. Dudley, M.E., *et al.* Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myelo-ablative chemoradiation preparative regimens. *J Clin Oncol* 26, 5233-5239 (2008).
22. Brentjens, R.J., *et al.* Genetically targeted T cells eradicate systemic acute lymphoblastic leukemia xenografts. *Clin.Cancer Res.* 13, 5426-5435 (2007).
- 55 23. Gade, T.P., *et al.* Targeted elimination of prostate cancer by genetically directed human T lymphocytes. *Cancer Res.* 65, 9080-9088 (2005).
24. Maher, J., Brentjens, R.J., Gunset, G., Riviere, I. y Sadelain, M. Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCRzeta/CD28 receptor. *Nat. Biotechnol.* 20, 70-75 (2002).
- 60 25. Kershaw, M.H., *et al.* Gene-engineered T cells as a superior adjuvant therapy for metastatic cancer. *J Immunol* 173, 2143-2150 (2004).
26. Sadelain, M., Brentjens, R. y Riviere, I. The promise and potential pitfalls of chimeric antigen receptors. *Curr Opin Immunol* (2009).
27. Hollyman, D., *et al.* Manufacturing validation of biologically functional T cells targeted to CD19 antigen for autologous adoptive cell therapy. *J Immunother* 32, 169-180 (2009).
- 65 28. Sadelain, M., Brentjens, R. y Riviere, I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer*

discovery 3, 388-398 (2013).

29. Riviere, I., Sadelain, M. y Brentjens, R.J. Novel strategies for cancer therapy: the potential of genetically modified T lymphocytes. *Curr Hematol Rep* 3, 290-297 (2004).

5 30. Stephan, M.T., *et al.* T cell-encoded CD80 and 4-1BBL induce auto- and transco-stimulation, resulting in potent tumor rejection. *Nat. Med.* 13, 1440-1449 (2007).

31. Krause, A., *et al.* Antigen-dependent CD28 signaling selectively enhances survival and proliferation in genetically modified activated human primary T lymphocytes. *J Exp Med* 188, 619-626 (1998).

10 32. Gong, M.C., *et al.* Cancer patient T cells genetically targeted to prostate-specific membrane antigen specifically lyse prostate cancer cells and release cytokines in response to prostate-specific membrane antigen. *Neoplasia*. 1, 123-127 (1999).

33. Lyddane, C., *et al.* Cutting Edge: CD28 controls dominant regulatory T cell activity during active immunization. *J.Immunol.* 176, 3306-3310 (2006).

REIVINDICACIONES

1. Un receptor antigénico quimérico (CAR), que comprende un dominio de unión a antígeno extracelular que se une a un miembro D del grupo 5 de la familia C de receptores acoplados a proteína G (GPCR5D), un dominio transmembrana y un dominio intracelular, en donde el dominio de unión a antígeno extracelular comprende:
- (a) una región variable de cadena pesada que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 208, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 209, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 210; y una región variable de cadena ligera que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 211, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 212 y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 213;
- (b) una región variable de cadena pesada que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 214, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 215, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 216; y una región variable de cadena ligera que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 217, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 218 y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 219;
- (c) una región variable de cadena pesada que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 220, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 221, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 222; y una región variable de cadena ligera que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 223, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 224 y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 225; o
- (d) una región variable de cadena pesada que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 226, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 227, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 228; y una región variable de cadena ligera que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 229, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 230 y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 231.
2. El CAR de la reivindicación 1, en donde el dominio de unión a antígeno extracelular del CAR se une a GPCR5D con una afinidad de unión (K_d) de aproximadamente 1×10^{-9} M a aproximadamente 3×10^{-6} M.
3. El CAR de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el dominio de unión a antígeno extracelular es un fragmento variable monocatenario (scFv), un Fab que está opcionalmente reticulado, o un $F(ab)_2$, opcionalmente uno o más de los scFv, Fab y $F(ab)_2$ están comprendidos en una proteína de fusión con una secuencia heteróloga para formar el dominio de unión a antígeno extracelular.
4. El CAR de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el dominio de unión a antígeno extracelular comprende un conector entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera.
5. El CAR de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde:
- (a) la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 57, y la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 58;
- (b) la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 61, y la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 62;
- (c) la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 65, y la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 66; o
- (d) la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 69, y la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 70.
6. El CAR de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el dominio de unión a antígeno extracelular es un scFv que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116, o SEQ ID NO: 117.
7. El CAR de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 57, y la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 58.
8. El CAR de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 61, y la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 62.
9. El CAR de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la región variable de cadena pesada comprende la

secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 65; y la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 66.

5 10. El CAR de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 69; y la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 70.

10 11. El CAR de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la región variable de cadena pesada comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 208, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 209, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 210; y la región variable de cadena ligera comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 211, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 212, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 213.

15 12. El CAR de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y 8, en donde la región variable de cadena pesada comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 214, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 215, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 216; y la región variable de cadena ligera comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 217, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 218, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 219.

25 13. El CAR de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y 9, en donde la región variable de cadena pesada comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 220, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 221, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 222; y la región variable de cadena ligera comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 223, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 224, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 225.

30 14. El CAR de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y 10, en donde la región variable de cadena pesada comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 226, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 227, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 228; y la región variable de cadena ligera comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 229, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 230, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 231.

40 15. El CAR de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde (a) el dominio transmembrana comprende un polipéptido CD8, un polipéptido CD28, un polipéptido CD3zeta, un polipéptido CD4, un polipéptido 4-1BB, un polipéptido OX40, un polipéptido ICOS, un polipéptido CTLA-4, un polipéptido PD-1, un polipéptido LAG-3, un polipéptido 2B4, un polipéptido BTLA, un péptido sintético (no basado en una proteína asociada a la respuesta inmunitaria), o una combinación de los mismos, opcionalmente en donde el dominio transmembrana comprende un polipéptido CD8 o un polipéptido CD28; y/o (b) el dominio intracelular comprende un polipéptido CD3zeta.

45 16. El CAR de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el dominio intracelular comprende además al menos una región de señalización, opcionalmente en donde la al menos una región de señalización comprende un polipéptido CD28, un polipéptido 4-1BB, un polipéptido OX40, un polipéptido ICOS, un polipéptido DAP-10, un polipéptido PD-1, un polipéptido CTLA-4, un polipéptido LAG-3, un polipéptido 2B4, un polipéptido BTLA, un péptido sintético (no basado en una proteína asociada a la respuesta inmunitaria), o una combinación de los mismos.

50 17. El CAR de la reivindicación 15 o la reivindicación 16, en donde la al menos una región de señalización es una región de señalización coestimuladora, opcionalmente en donde la región de señalización coestimuladora comprende una región de señalización de un polipéptido CD28, un polipéptido 4-1BB, un polipéptido OX40, un polipéptido ICOS, un polipéptido DAP-10, o una combinación de los mismos.

55 18. El CAR de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde:

(a) el dominio transmembrana comprende un polipéptido CD28, y el dominio intracelular comprende un polipéptido CD3zeta y un dominio de señalización que comprende un polipéptido CD28; o

60 (b) el dominio transmembrana comprende un polipéptido CD8, y el dominio intracelular comprende un polipéptido CD3zeta y un dominio de señalización que comprende un polipéptido 4-1BB.

65 19. El CAR de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el dominio transmembrana comprende un polipéptido CD28, y el dominio intracelular comprende un polipéptido CD3zeta y un dominio de señalización que comprende un polipéptido 4-1BB.

20. Una célula inmunosensible que comprende el CAR de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19.

- 5 21. La célula inmunosensible de la reivindicación 20, en donde la célula inmunosensible está transducida con el CAR, y opcionalmente la célula está transducida además con (a) al menos un ligando coestimulador de modo que la célula inmunosensible exprese el al menos un ligando coestimulador; y/o (b) al menos una citoquina de modo que la célula inmunosensible secrete la al menos una citoquina; y/o en donde el CAR se expresa constitutivamente en la superficie de la célula inmunosensible; y/o en donde el al menos un ligando coestimulador se selecciona entre el grupo que consiste en 4-1BBL, CD80, CD86, CD70, OX40L, CD48, TNFRSF14, y combinaciones de los mismos; y/o la al menos una citoquina se selecciona entre el grupo que consiste en IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21, y combinaciones de las mismas.
- 10 22. La célula inmunosensible de la reivindicación 20 o la reivindicación 21, en donde la célula inmunosensible se selecciona entre el grupo que consiste en un linfocito T, un linfocito citolítico natural (NK), una célula madre embrionaria humana, una célula progenitora linfoide, una célula precursora de linfocitos T, y una célula madre pluripotente a partir de la que pueden diferenciarse células linfoides.
- 15 23. La célula inmunosensible de la reivindicación 22, en donde la célula inmunosensible es un linfocito T, opcionalmente en donde el linfocito T es un linfocito T citotóxico (CTL) o un linfocito T regulador (T_{reg}).
- 20 24. Una molécula de ácido nucleico que codifica el receptor antigénico quimérico (CAR) de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, y opcionalmente en donde la molécula de ácido nucleico comprende la secuencia nucleotídica mostrada en SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO: 398, SEQ ID NO: 399, o SEQ ID NO: 400.
- 25 25. Un vector que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 24, y opcionalmente en donde el vector es un vector gamma-retroviral.
- 30 26. Un vector que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 24, en donde el vector es un vector lentiviral.
- 35 27. Una célula hospedadora que expresa la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 24, y opcionalmente en donde la célula hospedadora es un linfocito T.
- 40 28. La célula inmunosensible de una cualquiera de las reivindicaciones 20-23 para uso en reducir la carga tumoral en un sujeto y/o para uso en aumentar o prolongar la supervivencia de un sujeto que tiene una neoplasia.
- 45 29. La célula inmunosensible para el uso de la reivindicación 28, en donde el tumor y/o la neoplasia es mieloma múltiple o macroglobulinemia de Waldenstrom, y opcionalmente el tumor y/o la neoplasia es mieloma múltiple.
- 50 30. La célula inmunosensible para el uso de la reivindicación 28 o la reivindicación 29, en donde el sujeto es un ser humano.
31. Un método *in vitro* o *ex vivo* para producir una célula inmunosensible que se une a un miembro D del grupo 5 de la familia C de receptores acoplados a proteína G (GPC5D), que comprende introducir en la célula inmunosensible una molécula de ácido nucleico de la reivindicación 24.
32. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de la célula inmunosensible de una cualquiera de las reivindicaciones 20-23 y un excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente la composición farmacéutica es para uso en el tratamiento de una neoplasia.
33. Un kit para tratar mieloma múltiple, que comprende la célula inmunosensible de una cualquiera de las reivindicaciones 20-23, y opcionalmente el kit comprende además instrucciones escritas para usar la célula inmunosensible para tratar a un sujeto que tiene una neoplasia.

Figura 1



LTR, promotor de repetición terminal largo; SD, SA, dador y aceptor de empalme; ψ , elemento de empaquetamiento; caja negra, péptido señal; IRES, sitio de entrada ribosómico interno; GLuc, luciferasa de Gaussia; CD8, el dominio transmembrana de CD8 humano.

Figura 2

GPRC5D - ID Entrez: 55507

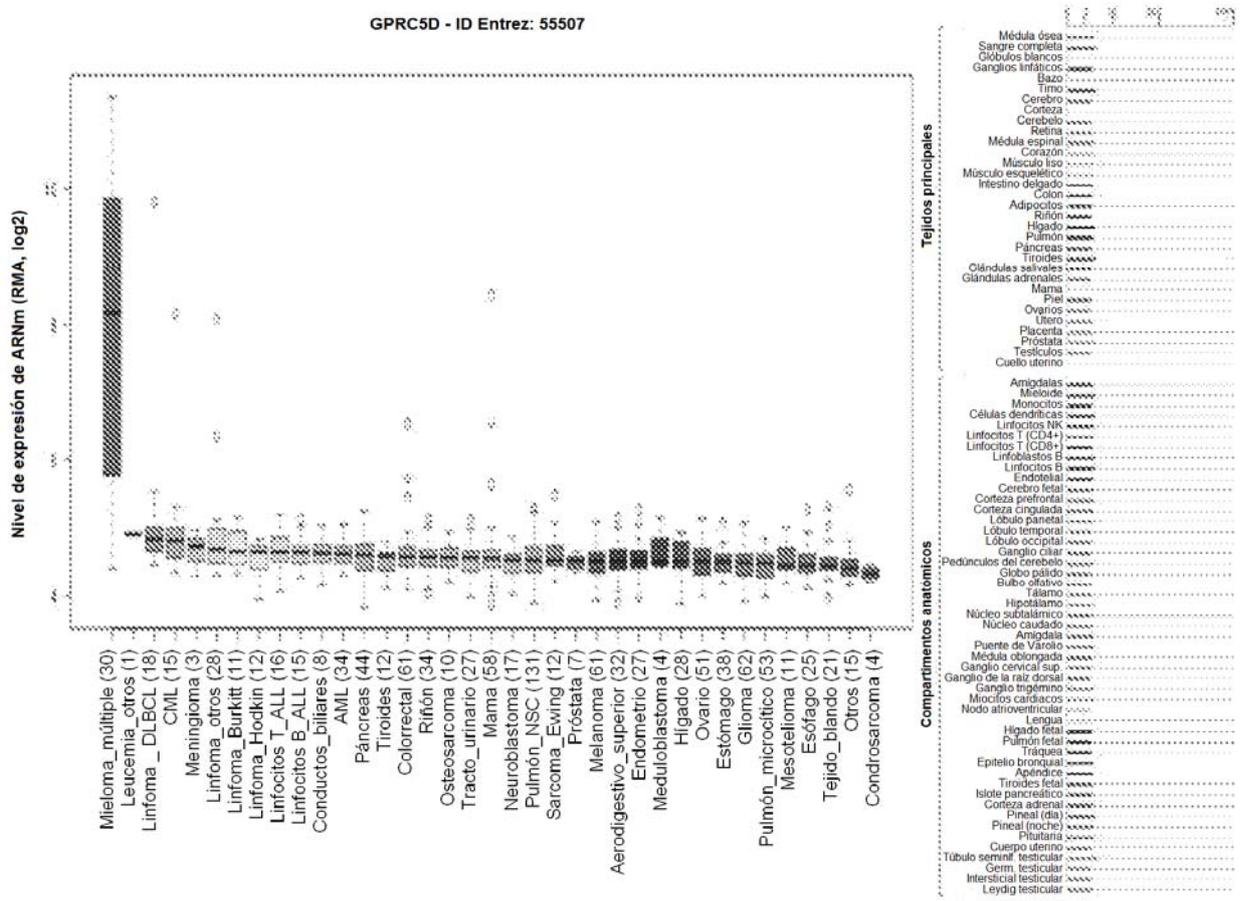


Figura 3

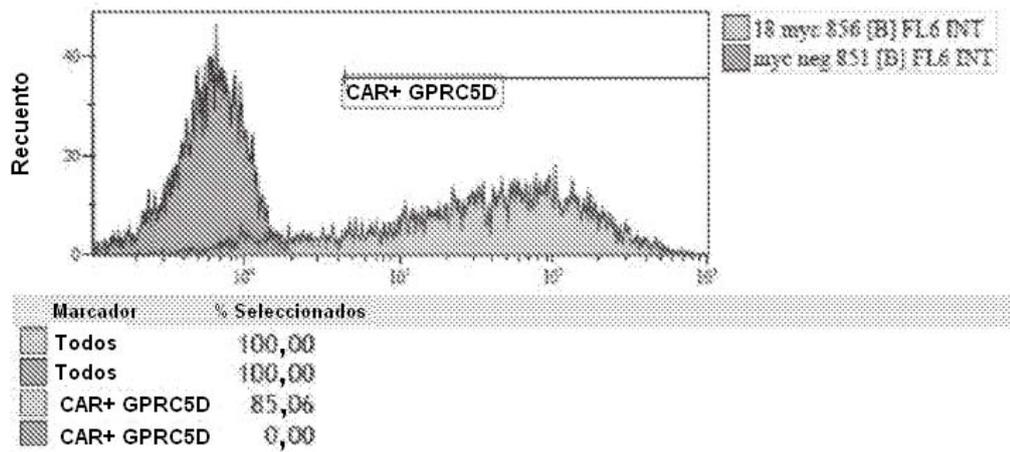


Figura 4

3T3-BCMA

3T3-GPRC5D

Linfocitos CAR T (18)
αGPRC5D-28z

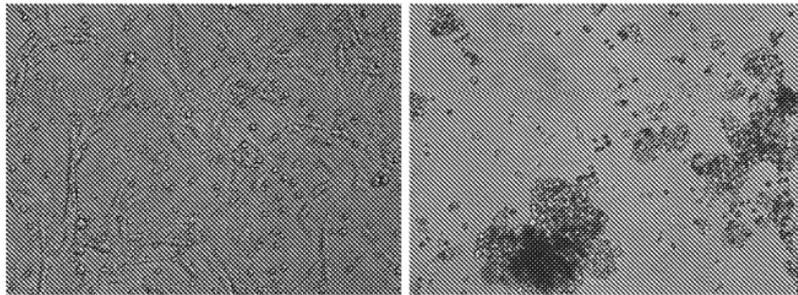


Figura 5

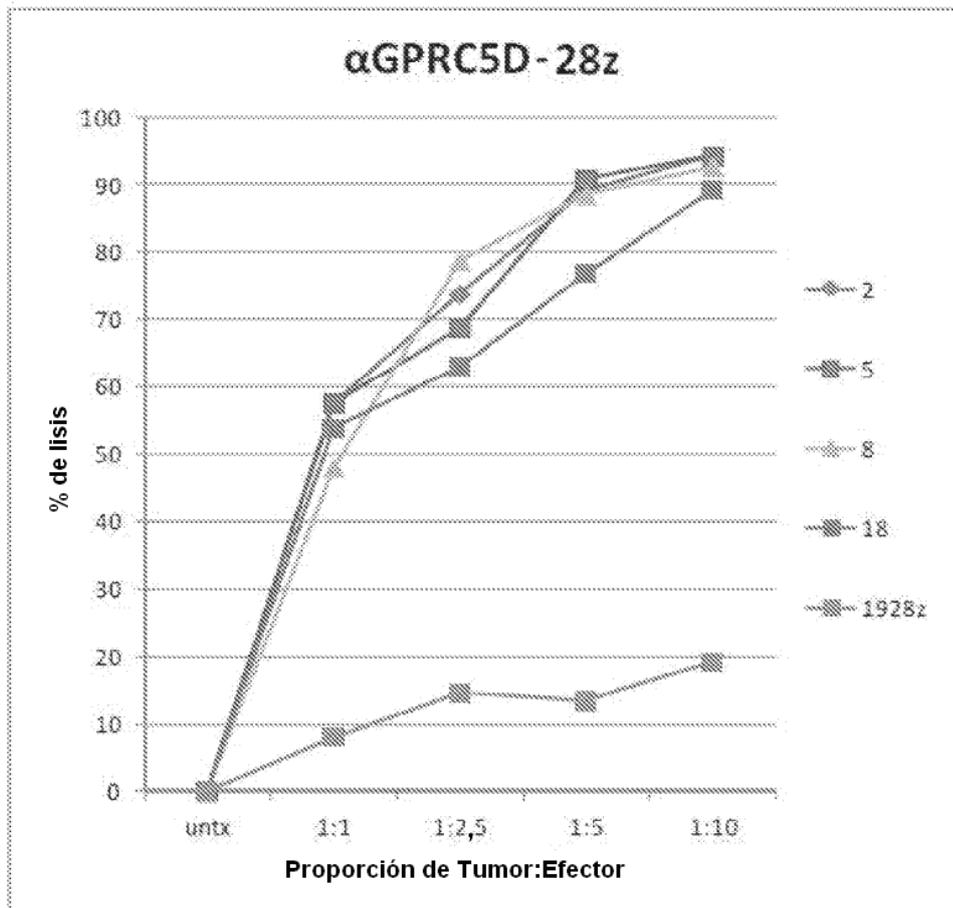


Figura 6



Figura 7

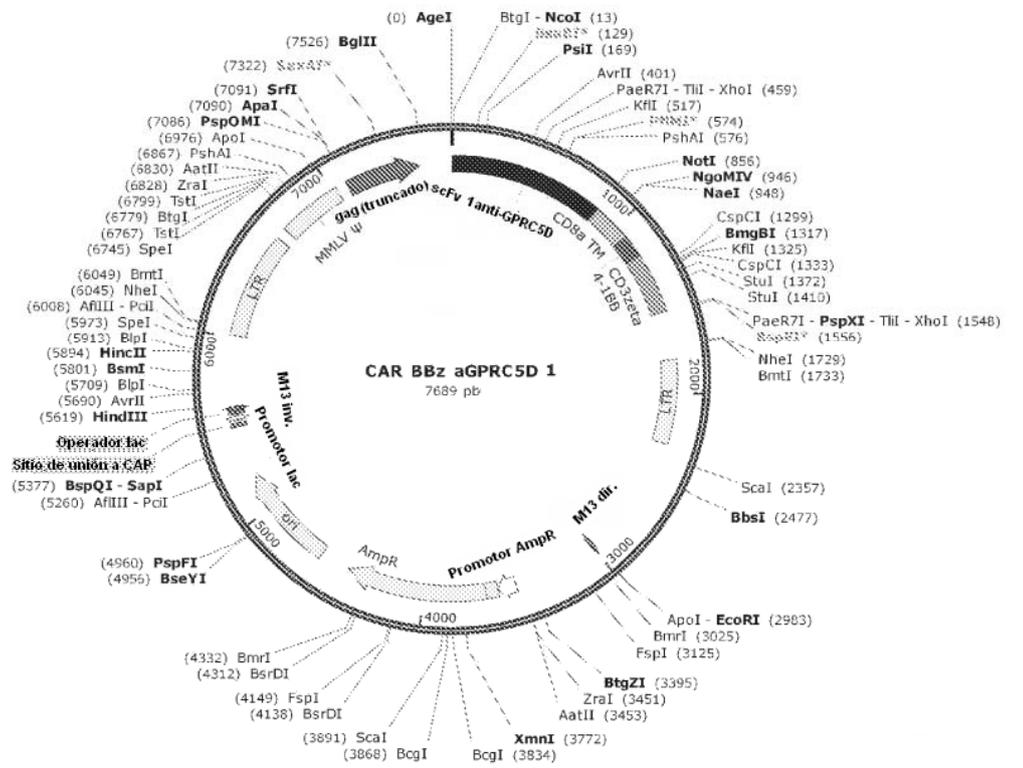


Figura 9

β - created with SnapGene®

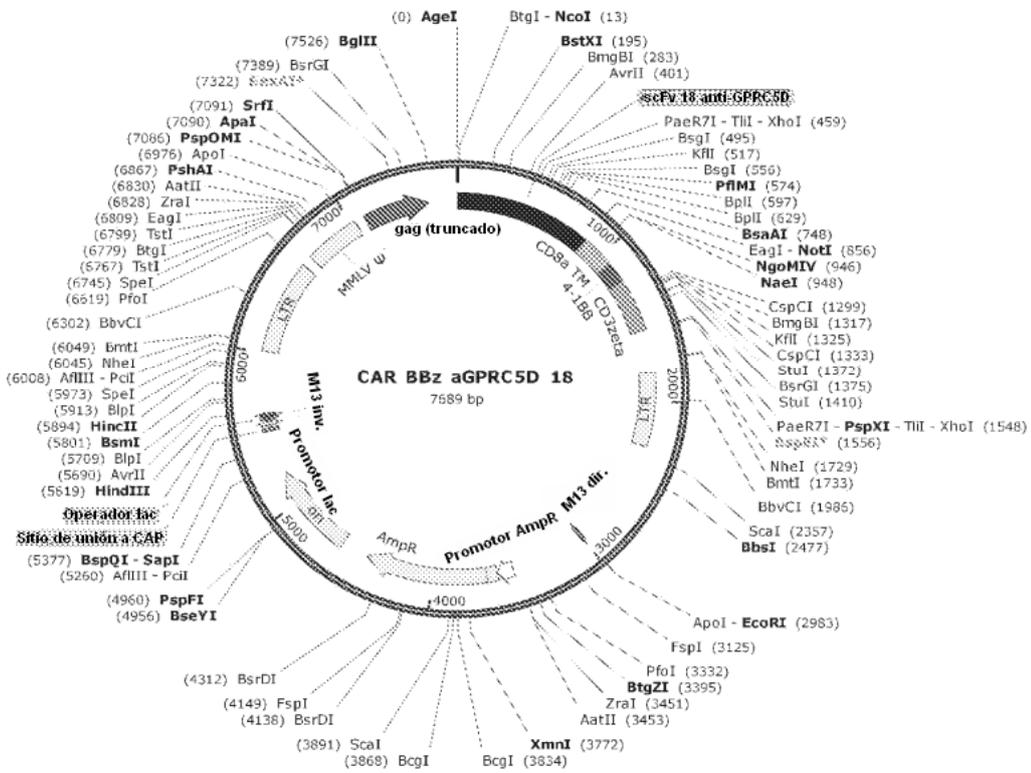


Figura 10

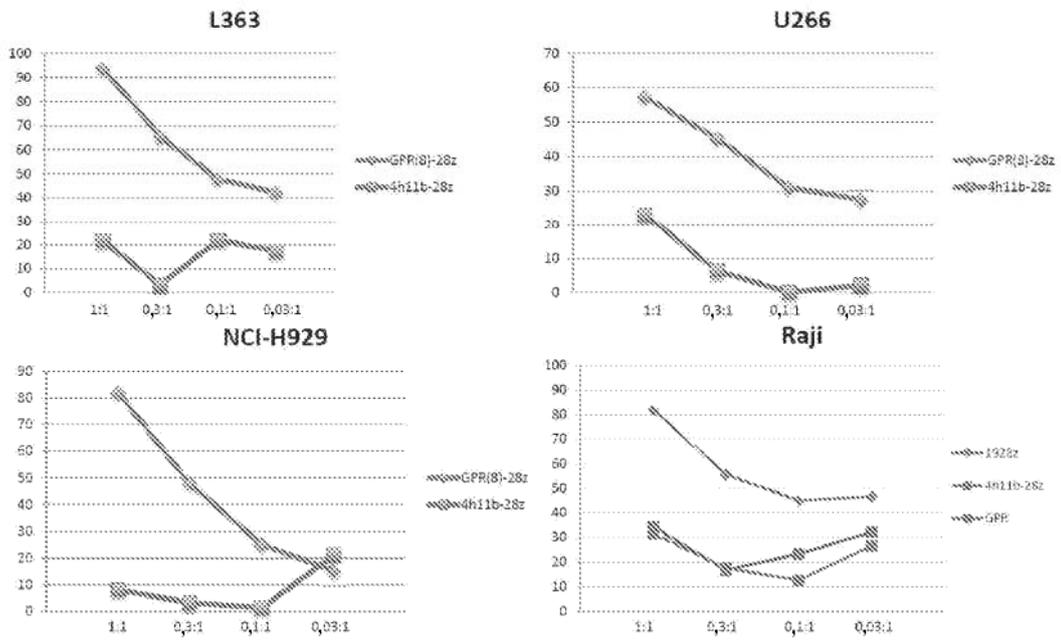
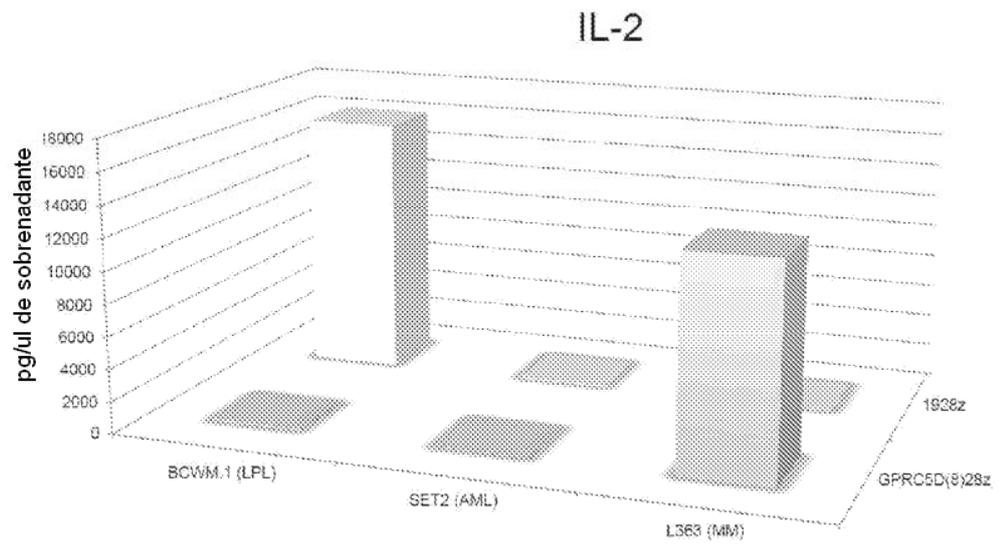


Figura 11



IFN γ , IL-6, TNF α , sCD40L, GM-CSF

Figura 12

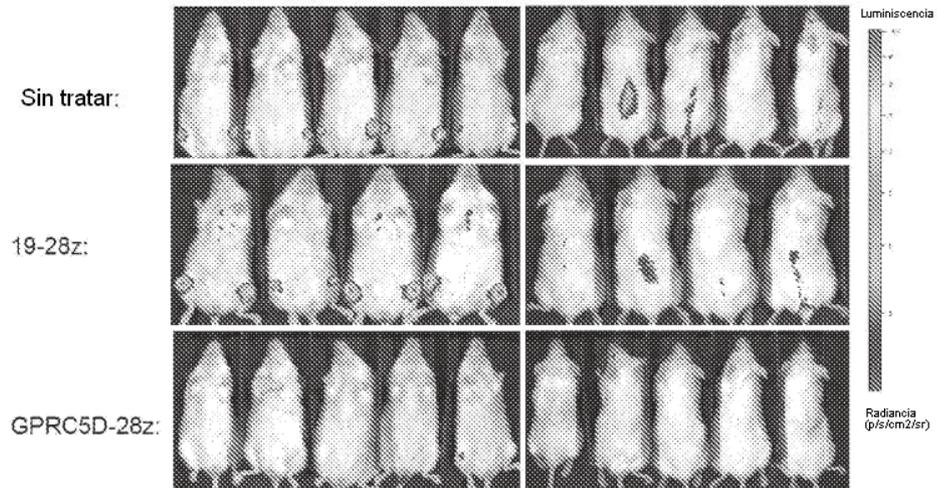


Figura 13A

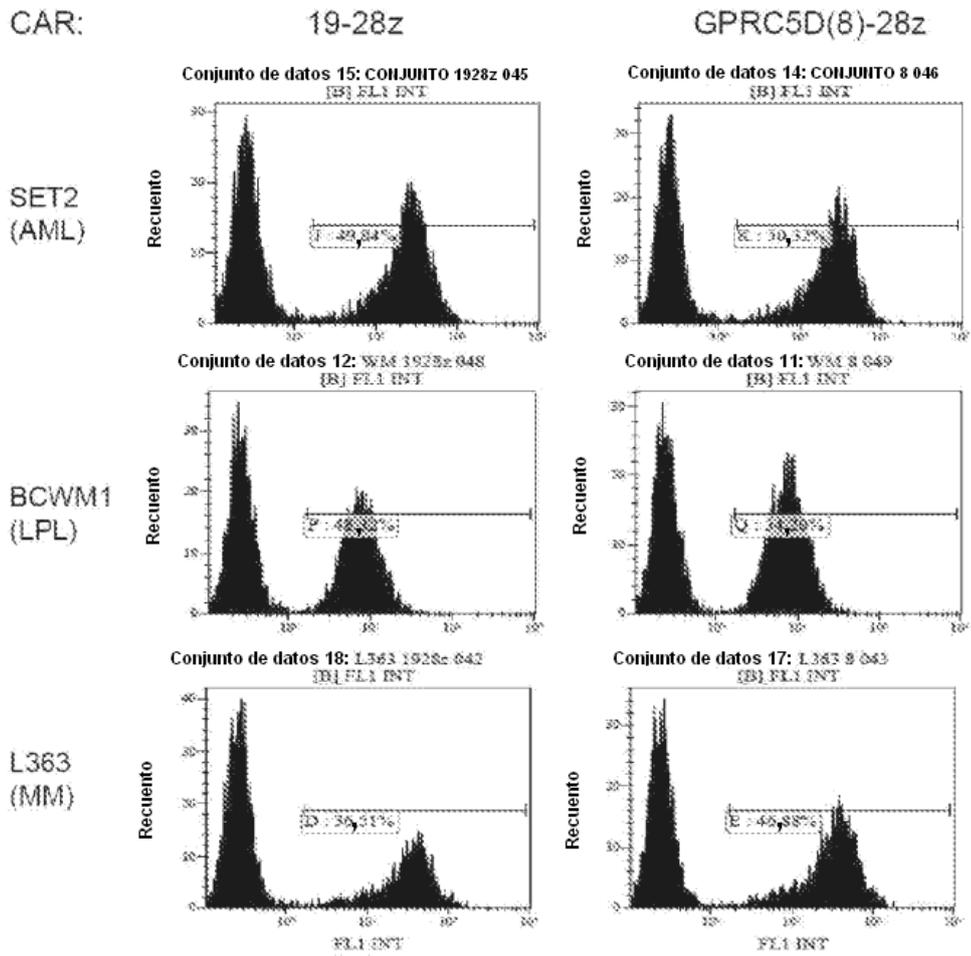


Figura 13B

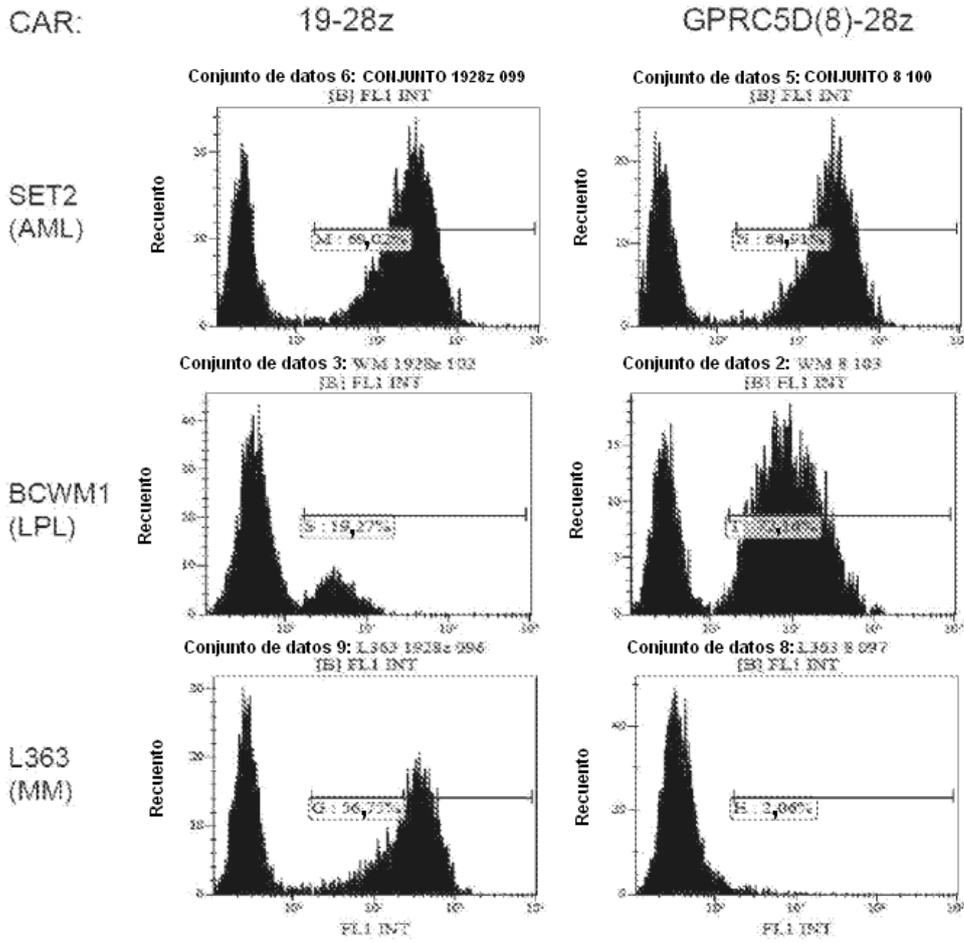


Figura 14

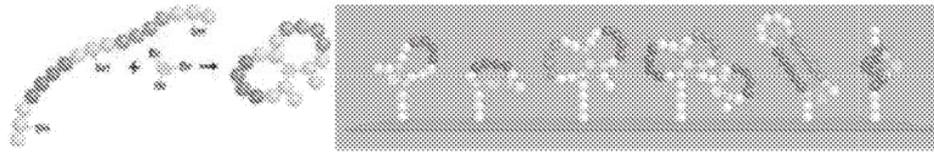


Figura 15

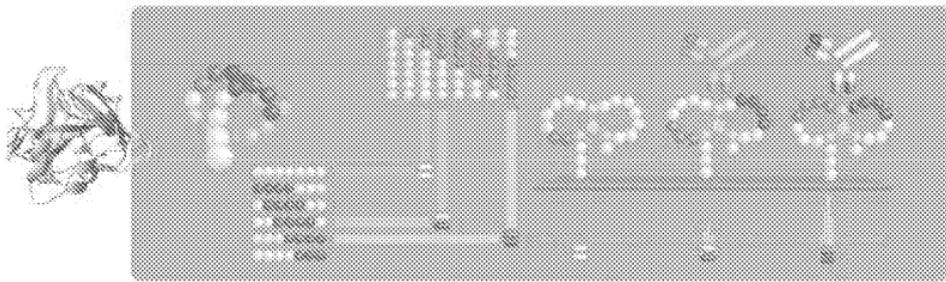


Figura 16

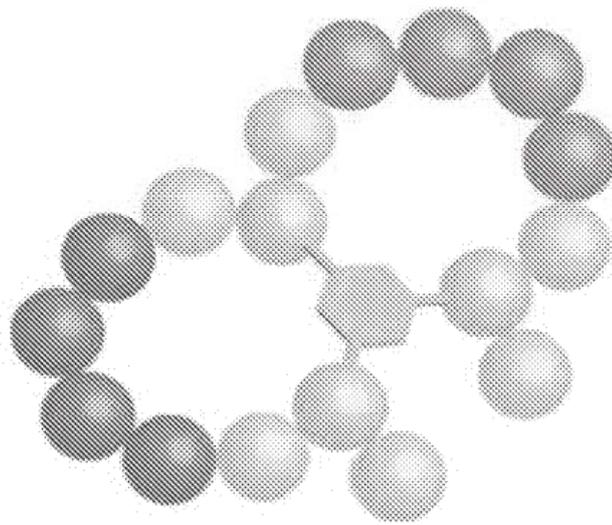


Figura 18

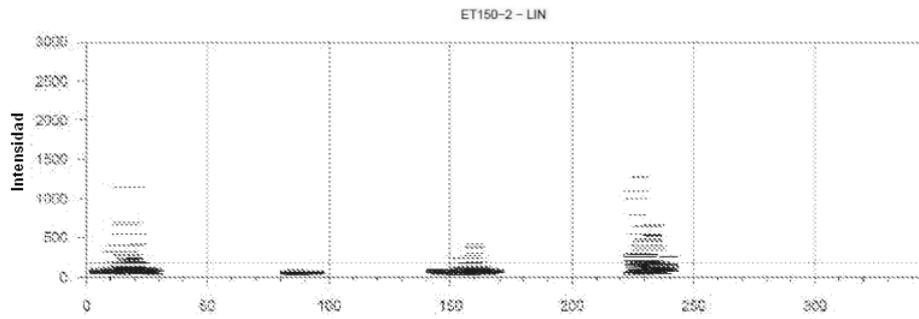


Figura 19

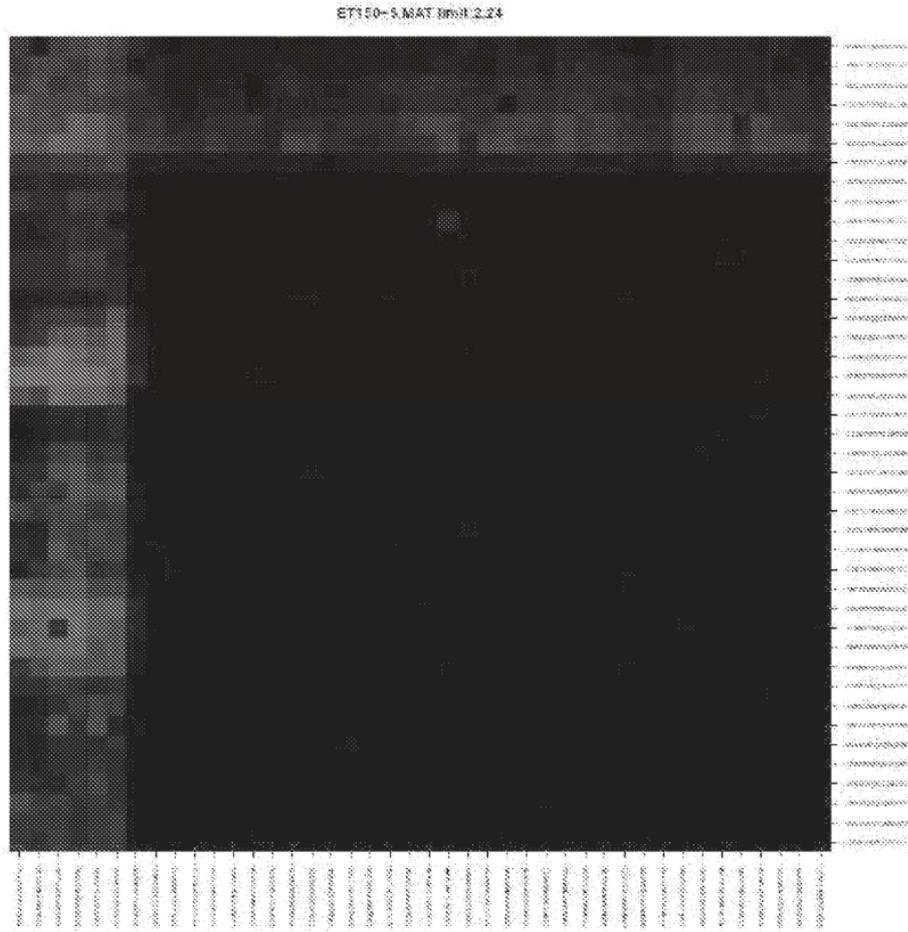


Figura 20

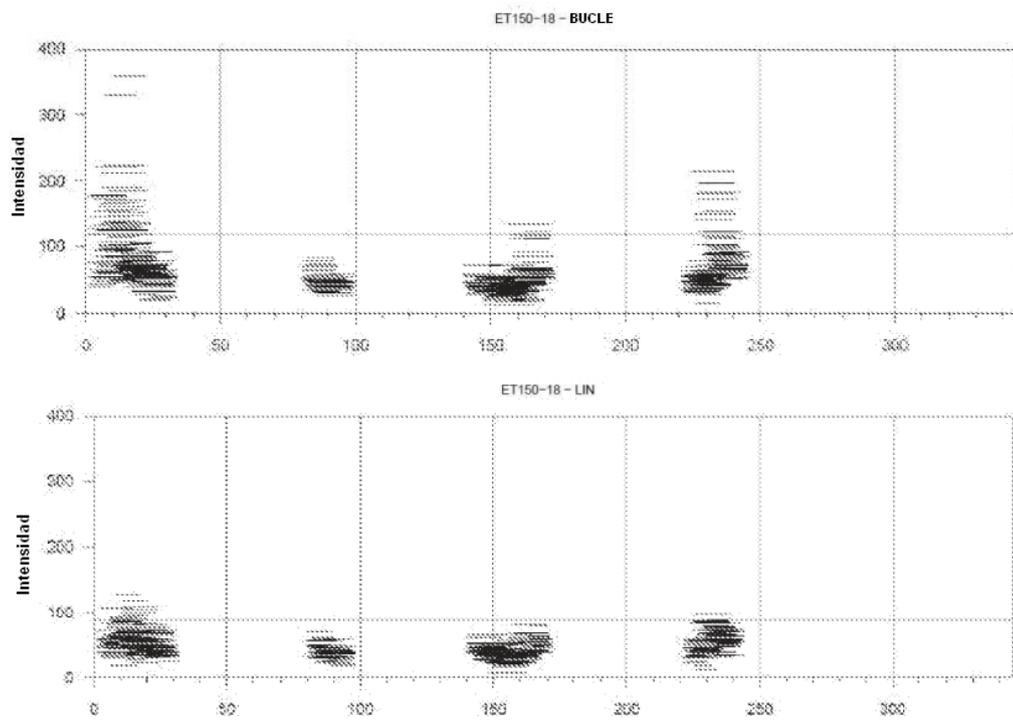


Figura 21

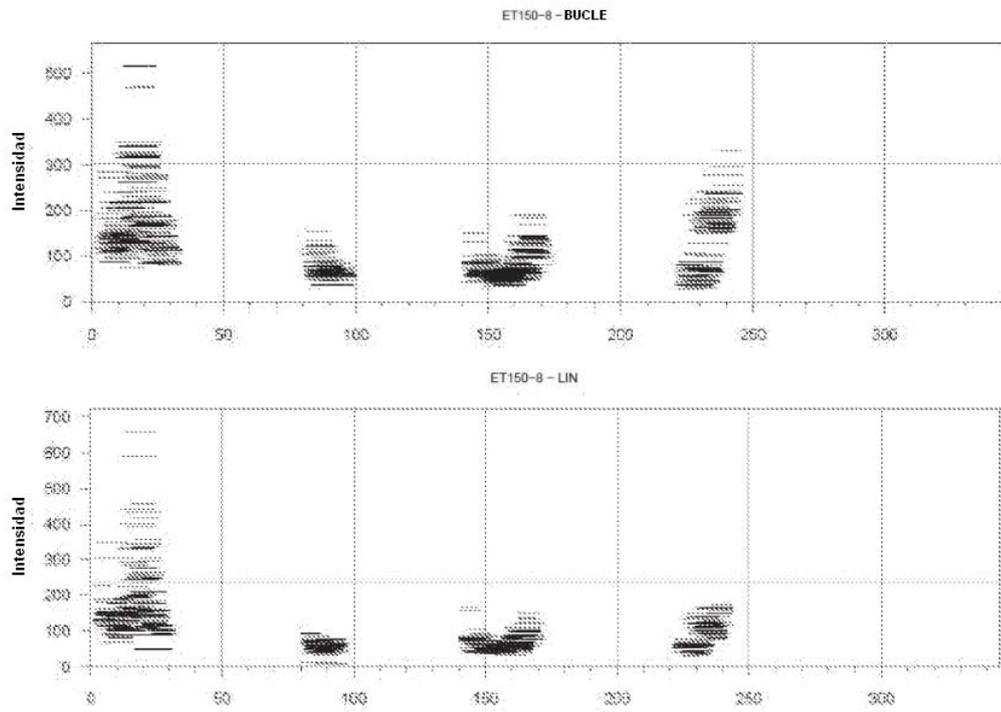


Figura 22

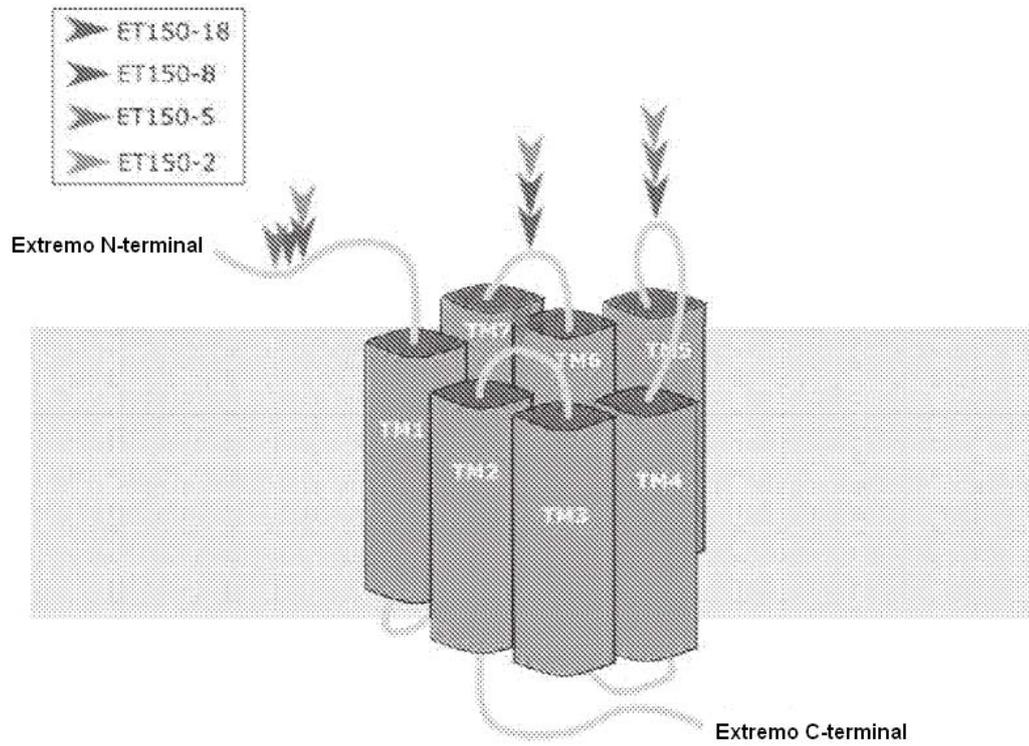


Figura 23

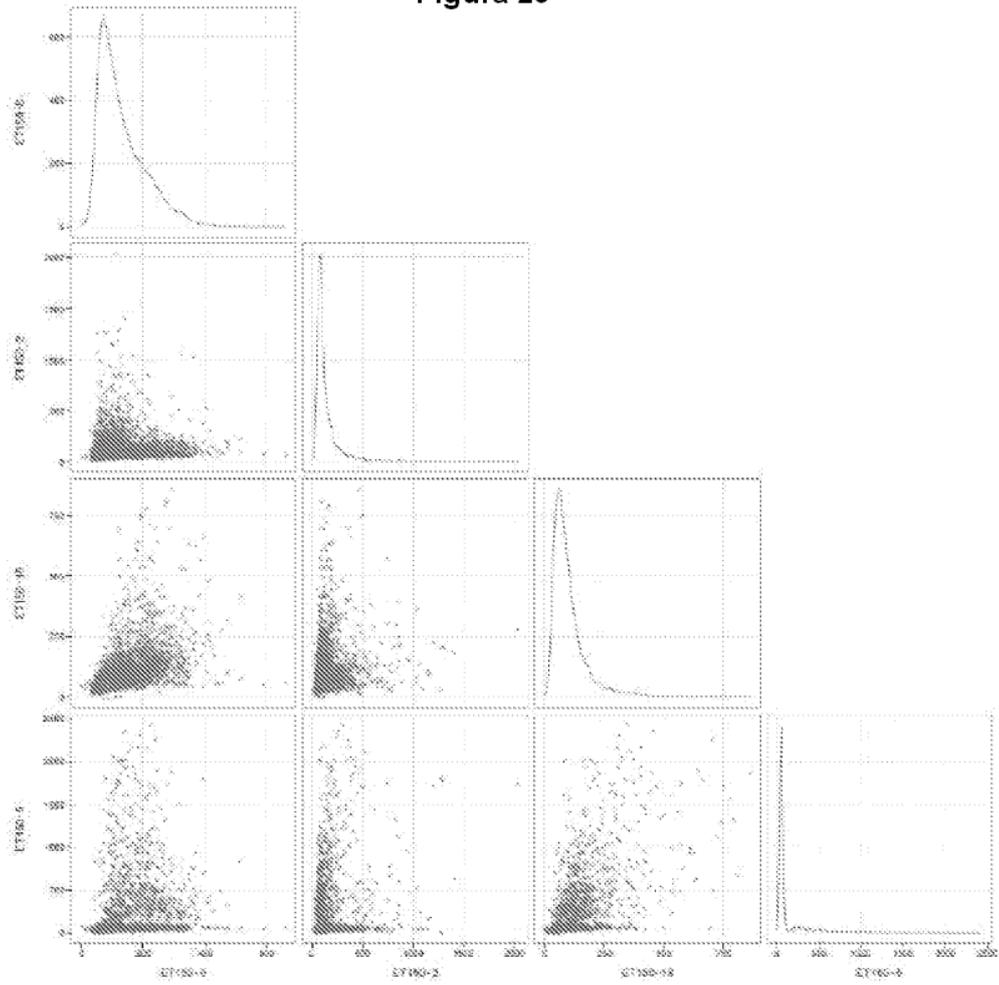


Figura 24

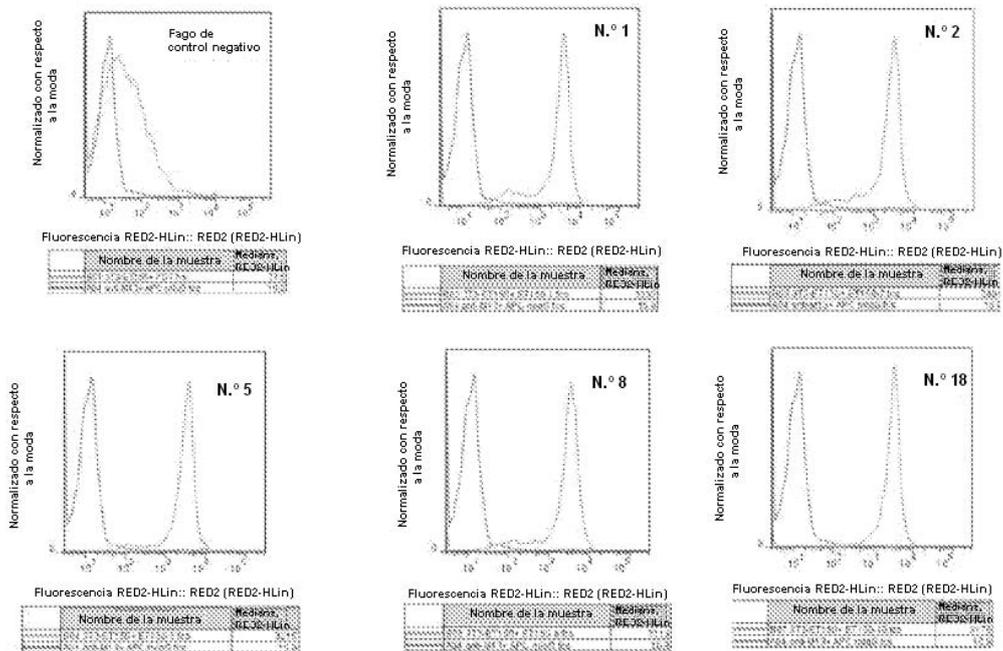


Figura 25

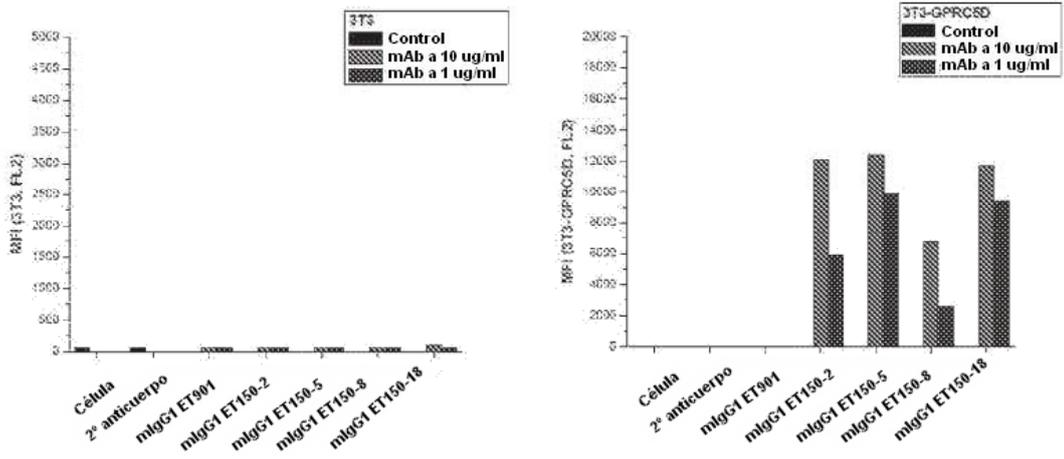


Figura 26

© Checkmate Biopharmaceuticals

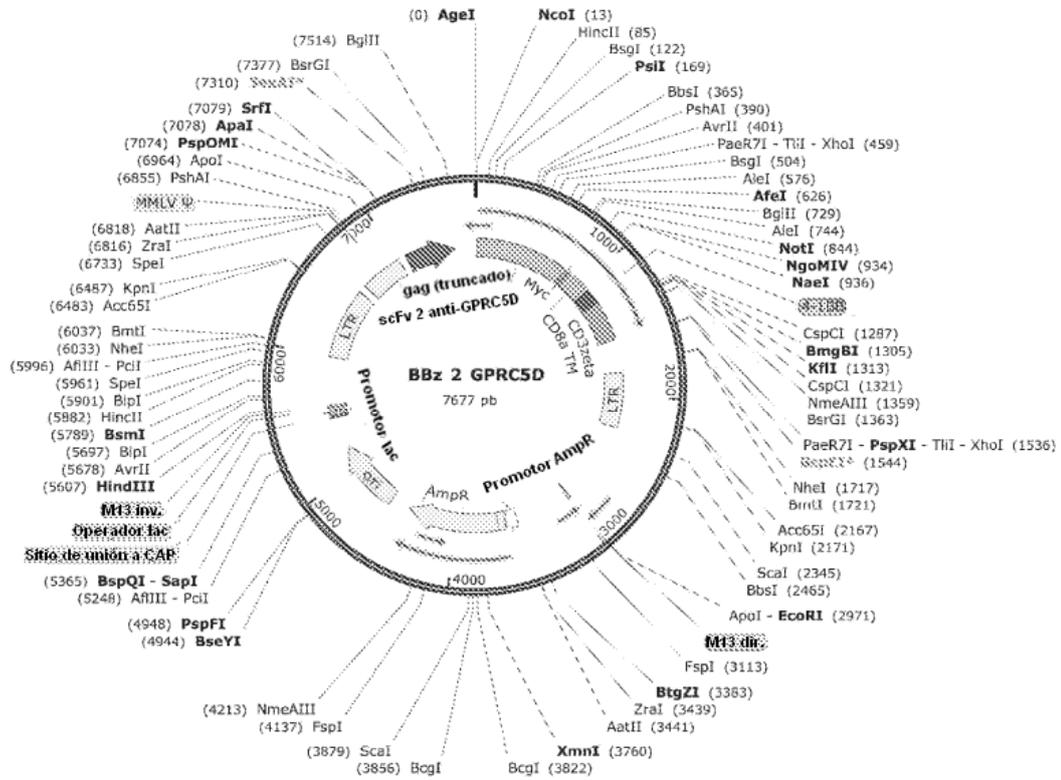


Figura 27

2013-01-20 10:00:00

